

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

№ 2 (51), 2024

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

№ 2 (51), 2024

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 19.06.2024

Формат 60×84/8.

Гарнитура PT Serif, PT Sans

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

Содержание

Г.А. Игнатенко, П.Н. Федуличев, Н.А. Резниченко СИСТЕМНАЯ ПРОДУКЦИЯ ВИСФАТИНА У ЖЕНЩИН С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ 5	В.Г. Гавриляк ОПТИМИЗАЦИЯ ОЦЕНКИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ..... 54
Р.В. Лопак, В.И. Лузин, А.А. Власова МИКРОСТРУКТУРА ОСТЕОПАТИТА ТАЗОВЫХ КОСТЕЙ У КРЫС ПЕРИОДА СТАРЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ, ПОЛУЧАВШИХ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНОВУЮ ДИЕТУ И ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ 12	А.А. Ворожко, В.А. Клёмин, Э.А. Майлян, А.С. Прилуцкий, О.А. Трунова РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И МЕТОДЫ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНТИИ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ, АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ 62
И.А. Плахотников, Я.С. Валигун, Д.А. Лесниченко, И.Г. Немсадзе, С.А. Джеломанова СЫВОРОТОЧНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ 25(ОН)D У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ..... 17	В.А. Пельц, В.В. Павленко, В.Е. Тропин, А.В. Келлер, В.А. Шаталин ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПЕЧЕНИ: ДИАГНОСТИКА, ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА..... 69
А.А. Захаров, В.Г. Лозыченко ОСОБЕННОСТИ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЕЛЕЗЁНКИ И ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС НА ПОЗДНЕМ СРОКЕ ГЕСТАЦИИ..... 23	Ю.И. Коценко, В.С. Нестеров СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА 77
И.А. Плахотников, П.Н. Федуличев, Н.А. Резниченко, Д.А. Лесниченко ПОКАЗАТЕЛИ НАСЫЩЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D У ЖЕНЩИН С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ 27	Н.Н. Бондаренко, Е.Ю. Можейко, Н.Ю. Паниева, К.С. Щербаков, Н.А. Дашкина АДАПТАЦИЯ КОРОНАРНОЙ МАКРО- И МИКРОЦИРКУЛЯ- ТОРНОЙ СИСТЕМЫ К ЭКЗОГЕННОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ 83
Г.В. Былым, О.В. Носкова, Е.А. Христинич, С.А. Джеломанова, Е.В. Литвинова ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И ОБМЕН КАТЕХОЛАМИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЕННОГО ВРЕМЕНИ 33	Г.А. Игнатенко, Е.В. Золото, С.С. Шевченко, О.Д. Грицай, Н.Е. Пушкарева ОХРАНА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЕЖИ ДОНБАССА. РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ 93
С.Е. Золотухин, А.П. Дегтярева, Н.Н. Шпаченко, В.Ю. Черныш, А.Д. Есаулов ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕС- КОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ОПИЙНЫХ НАРКОМАНОВ С ПЕРЕЛОМАМИ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ИЗ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА..... 39	Р.Ф. Махмутов, Ю.В. Пошехонова, О.А. Лихобабина ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ..... 99
О.А. Бешуля, Т.К. Голубов, Р.В. Басий, М.Б. Первак, Н.А. Волошин ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ДЕТЕЙ ВТОРОГО ПЕРИОДА ДЕТСТВА С МИОПИЕЙ СЛАБОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ..... 49	А.Д. Шаталов, В.В. Хацко, А.М. Дудин, С.А. Шаталов, Д.М. Коссе МИКРОФЛОРА ЖЁЛЧНЫХ ПУТЕЙ И ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЁННЫМ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ 105

УДК 616.728.3-002-085-055.2: 612.015.348

Г.А. Игнатенко¹, П.Н. Федуличев², Н.А. Резниченко²¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк²Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки, Симферополь

СИСТЕМНАЯ ПРОДУКЦИЯ ВИСФАТИНА У ЖЕНЩИН С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Остеoarтрит (остеоартроз, ОА) коленных суставов, также именуемый как гонартрит, является наиболее распространенной патологией суставов. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что ОА различной локализации обнаруживается у 8,9% взрослого населения [1]. Чаще всего заболевание затрагивает коленные суставы – среди взрослых гонартрит встречается в 6% случаев.

В основном ОА характеризуется болью, отеком и скованностью сустава, которые приводят к ограничению двигательной активности и снижению качества жизни. Существенное ограничение функции сустава при ОА неминуемо ведет к инвалидизации. Эксперты Всемирной Организации Здравоохранения отнесли ОА в десятку наиболее инвалидизирующих заболеваний [2].

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о многофакторной природе ОА [3-5], а причины развития заболевания можно разделить на эндогенные и экзогенные. К основным эндогенным факторам относят наследственность, пол, возраст, этническое происхождение. Чаще заболеванию подвержены женщины, лица с генетической предрасположенностью, представители старших возрастных групп и европейского происхождения. Основными экзогенными факторами являются макротравмы, повторяющиеся микроповреждения, чрезмерная механическая нагрузка на сустав, в том числе обусловленная большим весом, вредные привычки (курение, алкоголь).

Необходимо отметить, что фактором риска является не просто большой вес, механически нагружающий коленные суставы. Действительно, долгое время ОА считался дегенеративным заболеванием хряща, возникающим в результате механического износа, старения суставных тканей и организма в целом [6]. Однако в последнее время появляется все больше доказательств того, что в патогенезе заболевания ключевую роль играют воспалительные/иммунные

механизмы [7]. Как показали результаты недавних исследований, развитию воспалительного компонента при ОА способствует ряд факторов, среди которых важную роль отводят метаболическим расстройствам [8].

В настоящее время жировая ткань в нашем понимании превратилась из простого резервуара энергии в эндокринную железу – часть эндокринной системы. Жировая ткань является источником гормоноподобных веществ, известных как “адипокины” или “адипоцитокينات” [9]. Группа адипокинов включает медиаторы воспаления, таких как факторы комплемента В, С3 и D, гаптоглобин, фактор роста гепатоцитов, адипонектин, простагландин E2, интерлейкины (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, фактор некроза опухоли и другие.

К адипокинам относится и висфатин, основным продуцентом которого является висцеральный жир. Поэтому нарастание продукции висфатина отмечается при ожирении. Необходимо отметить, что висфатин обладает свойством повышать синтез и секрецию провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 β , IL-6, TNF- α [10]. Исходя их полученных данных в настоящее время широко обсуждается роль висфатина и индуцируемых им провоспалительных цитокинов, которые вызывают общее системное воспаление низкой степени выраженности, в развитии сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, остеопороза, онкопатологии, заболеваний легких, почек и т.д. [10-21]. Предполагается, что висфатин может быть одним из патогенетических факторов и остеоартрита благодаря способности стимулировать дегградацию хряща, вызывать морфологические изменения в тканях сустава через индукцию провоспалительных медиаторов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать сывороточные концентрации висфатина у женщин постменопаузального возраста при гонартрите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели обследовали 439 женщин в постменопаузе. Из них 169 вошли в основную группу. На основании клинических и инструментальных данных обследования им был поставлен диагноз остеоартрита коленного сустава. Остальные 270 женщин были включены в контрольную группу. Они характеризовались отсутствием признаков заболевания суставов.

При составлении групп учитывали критерии включения и исключения. Критерии включения: женский пол, постменопауза, остеоартрит коленных суставов, письменное добровольное информированное согласие. Критерии исключения: мужской пол, травмы и заболевания суставов, заболевания эндокринной и иммунной систем, ревматическая, психическая, онкологическая и гематологическая патология, острые или хронические воспалительные заболевания.

В таблице представлены основные характеристики женщин двух выделенных групп. Рассчитанные показатели медианы и интерквартильного размаха возраста обследованных женщин и длительности постменопаузы свидетельствуют об отсутствии различий между группами по указанным двум показателям ($p > 0,05$). Не различались представители двух групп и своим ростом ($p = 0,652$). Вместе с этим, больные с патологией суставов существенно отличались ($p < 0,001$) от лиц контрольной группы более высокими значениями веса и индекса массы тела (ИМТ).

Для выполнения лабораторных исследований использовали сыворотку периферической крови, забранной утром натощак. В отобранных образцах сыворотки исследовали концентрации висфатина при помощи иммуноферментных тест-систем «Human visfatin ELISA Kit» производства фирмы «Cusabio Biotech» (США).

Чувствительность определения висфатина составила 0,156 нг/мл, а диапазон измерения – до 40 нг/мл. При помощи иммуноферментного анализа также в сыворотке крови определяли уровни фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкина-6 (IL-6). Для этого применяли количественные тест-системы для проведения иммуноферментного анализа производства «Вектор-Бест» (РФ).

Статистическую обработку полученных вариационных рядов проводили с использованием непараметрических методов, рассчитывали медиану и квартили (Me [Q1; Q3]). Результаты описательной статистики между группами сравнивали с помощью U-теста Манна-Уитни. Для оценки связей между изученными показателями использовали ранговую корреляцию Спирмена (rs). Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненные исследования показали существенное отличие двух групп женщин по сывороточному уровню висфатина (рис. 1). По сравнению с представителями контрольной группы женщины с ОА коленных суставов показали нарастание системной продукции вышеуказанного адипокина ($p < 0,001$). У здоровых женщин значение висфатина составило 6,8 [4,6; 9,1] нг/мл, а в группе лиц основной группы аналогичный показатель был в 2,9 раза выше, составив 19,6 [14,2; 25,5] нг/мл.

Исследование концентраций цитокинов TNF- α и IL-6, которые обладают мощными провоспалительными и продегенеративными свойствами, также показало увеличение их сывороточных уровней при гонартрите. У пациентов с ОА коленных суставов показатели TNF- α составили 7,5 [1,9; 16,3] пг/мл, которые значительно ($p < 0,001$) превышали контрольные значения (3,3 [0,7; 7,8] пг/мл). В 3,1 раза при ОА коленных суставов у женщин были увеличены и значения IL-6 (5,2 [1,0; 14,5] пг/мл против 1,7 [0,1; 6,2] пг/мл в контроле; $p < 0,001$).

Основная характеристика женщин с ОА коленных суставов и лиц контрольной группы (Me [Q1; Q3])

Показатель	Контрольная группа (n = 270)	Основная группа (n = 169)	P
Возраст, лет	62 [55; 69]	61 [56; 68]	0,795
Длительность постменопаузы, лет	14 [7; 20]	12 [6; 19]	0,244
Рост, см	162 [150; 172]	162 [157; 162]	0,652
Вес, кг	70,5 [53; 95]	78,0 [57; 100]	<0,001
Индекс массы тела	27,2 [24,0; 31,1]	30,1 [26,5; 33,3]	<0,001

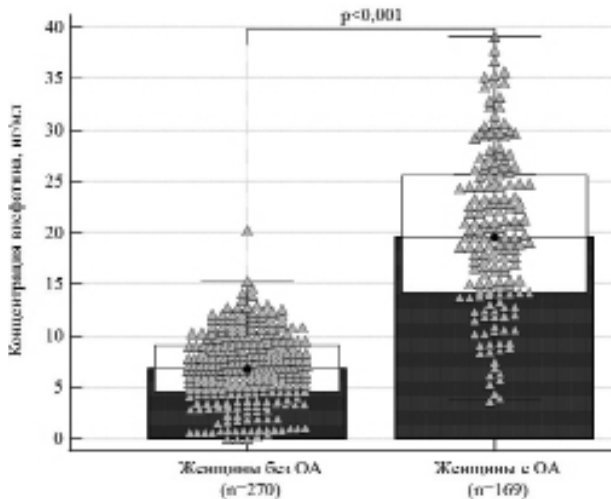


Рис. 1. Сывороточные концентрации висфатина при ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

В общей группе женщин уровни висфатина показали прямую ассоциацию со значениями ИМТ ($r_s=0,19$; $p<0,001$), а также концентрациями $TNF-\alpha$ ($r_s=0,20$; $p<0,001$) и $IL-6$ ($r_s=0,21$; $p<0,001$), что представлено соответственно на рисунках 2 и 3. Кроме того, значения висфатина имели положительные связи с отдельными клинико-инструментальными данными у женщин, имеющих ОА коленных суставов (рис. 4). Так, в основной группе была обнаружена прямая корреляция уровней висфатина с рентгенологической стадией ОА по Kellgren-Lawrence ($r_s=0,20$; $p=0,011$) и классом функциональной недостаточности ($r_s=0,22$; $p=0,004$).

Таким образом, выполненными исследованиями установлено существенное увеличение системной продукции висфатина у жен-

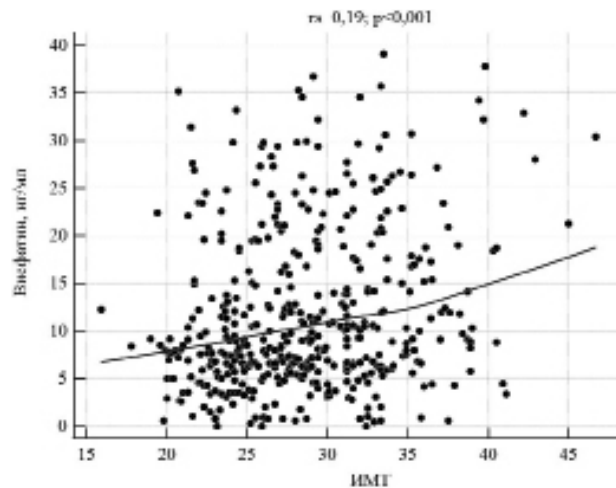


Рис. 2. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции Спирмена между содержанием в сыворотке крови висфатина и индексом массы тела у женщин постменопаузального возраста.

щин постменопаузального возраста, имеющих ОА коленных суставов ($p<0,001$). Кроме того, обнаружены положительные корреляции значений висфатина с ИМТ, концентрациями $TNF-\alpha$, $IL-6$ в общей группе женщин, а также с рентгенологической стадией ОА по Kellgren-Lawrence и функциональной недостаточностью суставов среди женщин, имеющих гонартроз ($p<0,05$). Выявленное нами увеличение продукции висфатина при ОА сочетается с результатами большинства выполненных к настоящему времени исследований [22-27] и согласуются с современными представлениями о роли метаболических нарушений в развитии остеоартрита.

Висфатин – это адипокин, основным продуцентом которого является жировая ткань, осо-

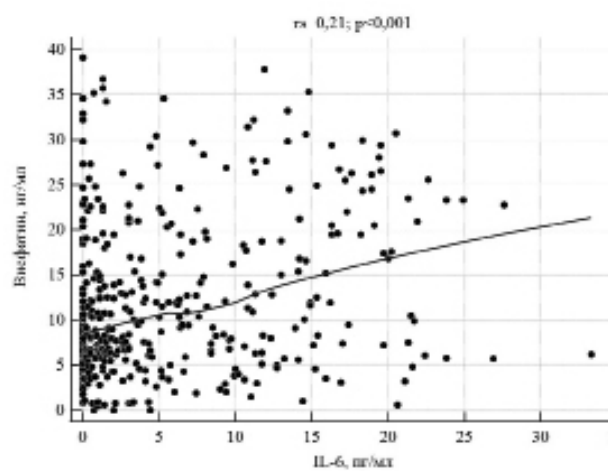
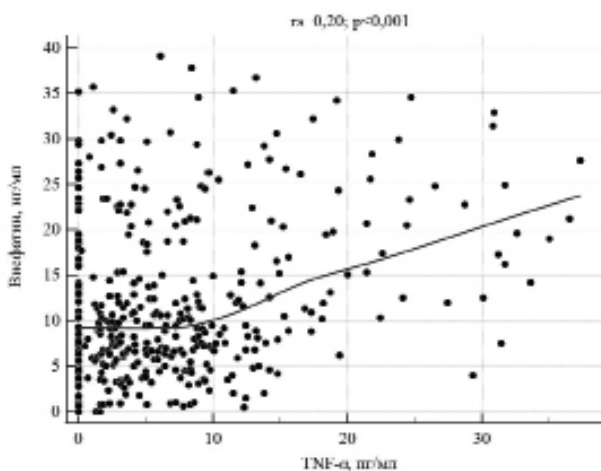


Рис. 3. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции Спирмена сывороточных уровней висфатина с концентрациями $TNF-\alpha$ и $IL-6$ у женщин постменопаузального возраста.

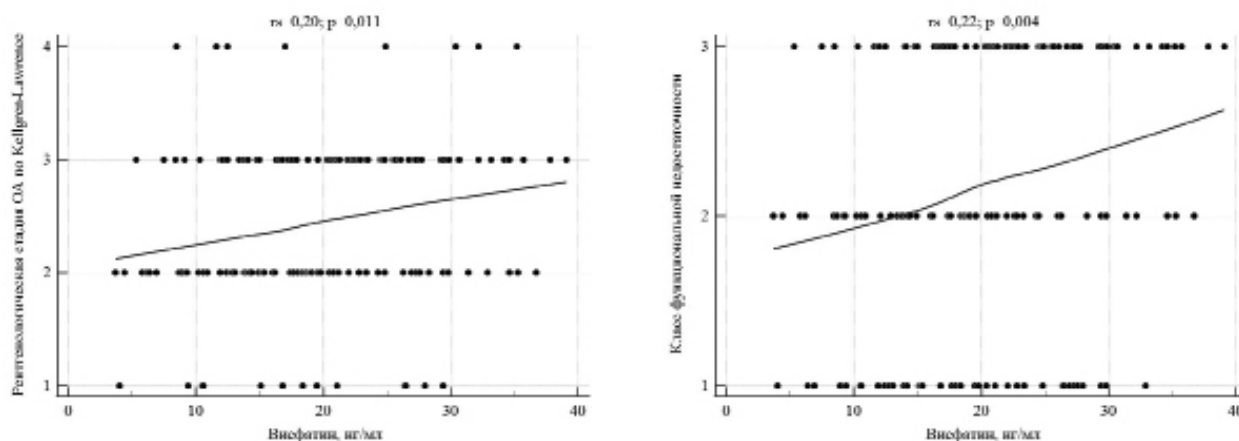


Рис. 4. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции Спирмена сывороточных уровней висфатина с клинико-инструментальными данными у женщин постменопаузального возраста с гонартритом.

бенно висцеральная. Многочисленными исследованиями доказана экспрессия висфатина и в других тканях организма человека. Установлена широкая его экспрессия и секреция в костном мозге, печени, мышцах, сердце, плаценте, легких, почках. Висфатин также вырабатывается в кардиомиоцитах и фибробластах сердца, в клетках нервной и иммунной систем [9].

В настоящее время получены убедительные данные о продукции висфатина в тканях опорно-двигательного аппарата – мышцах, суставах, костях [10]. При остеоартрите установлена повышенная продукция висфатина в интрапателлярной жировой подушечке. Причем у пациентов с ОА из интрапателлярной подушечки висфатина выделяется больше, чем из подкожной жировой клетчатки [28]. Кроме того, источником висфатина в суставе при ОА являются и остеобласты [24]. Однако тканью, которая демонстрирует самый высокий уровень экспрессии висфатина при ОА, является синовиальная оболочка [29].

Поэтому считается, что висфатин может как поступать извне в сустав, так и образовываться в нем локально. А его биологические эффекты обуславливают воспалительный процесс в суставе и деградацию хрящевой ткани [9, 10, 30]. В частности, висфатин блокирует анаболическое действие инсулиноподобного фактора роста 1, который играет важную роль в гомеостазе хряща. Висфатин индуцирует синтез такого катаболического фактора для хрящевой ткани как простагландин E2. Обнаружено также свойство висфатина стимулировать экспрессию и высвобождение различных протеаз, включая ADAMTS-4, ADAMTS-5, матриксные металлопротеиназы 3 и 13, которые также оказывают катаболическое

действие на хрящевую ткань. Кроме того, висфатин индуцирует образование провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6 и др.), которые обладают мощным продегенеративным действием. Причем между висфатином и этими цитокинами формируется петля положительной обратной связи, которая способствует поддержанию длительного хронического воспаления.

Исходя из вышеизложенного, висфатин можно считать важным адипокином с катаболическими и провоспалительными свойствами, который играет определенную роль в патогенезе остеоартрита. Поэтому ожирение, при котором увеличивается продукция различных продегенеративных медиаторов, в том числе висфатина, обосновано считается фактором риска развития ОА. Ожирение обуславливает хроническое системное воспалительное состояние низкой степени выраженности через продукцию адипокинов и цитокинов, повышая риск заболевания суставов [21].

Полученные нами данные свидетельствуют не только о важной роли висфатина в развитии ОА, но и могут быть использованы при поиске биомаркеров для ранней диагностики ОА, классификации тяжести заболевания и мониторинга его прогрессирования, тестирования эффективности лечения [31]. Не менее важным представляется и изучение генетических полиморфизмов гена, кодирующего молекулы висфатина, для определения генетических факторов риска ОА. Конечно же, полученные результаты очень важны и при использовании висфатина в качестве будущей терапевтической мишени для патогенетической терапии пациентов с остеоартритом [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обследование женщин постменопаузального возраста показало существенное нарастание системной продукции висфатина при остеоартрите коленных суставов ($p < 0,001$). Обнаружено также и увеличение сывороточных уровней при гонартрите продегенеративных цитокинов TNF- α и IL-6 ($p < 0,001$). Значения висфатина в группе всех обследованных женщин имеют прямые ассоциации с показателями ИМТ, TNF- α и IL-6 ($p < 0,001$). В группе пациентов, страдаю-

щих ОА коленных суставов, уровни висфатина также положительно связаны с рентгенологической стадией ОА по Kellgren-Lawrence ($p = 0,011$) и классом функциональной недостаточности ($p = 0,004$). Полученные результаты целесообразно использовать для дальнейших исследований по изучению роли висфатина в этиопатогенезе остеоартрита и оценке практической значимости его лабораторного определения у больных с этим заболеванием суставов.

Г.А. Игнатенко¹, П.Н. Федulichев², Н.А. Резниченко²

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

²Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки, Симферополь

СИСТЕМНАЯ ПРОДУКЦИЯ ВИСФАТИНА У ЖЕНЩИН С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Цель работы. Исследовать сывороточные концентрации висфатина у женщин постменопаузального возраста при гонартрите. Материалы и методы. Обследовано 439 женщин в постменопаузе. Из них 169 лиц, имеющих остеоартрит коленных суставов, вошли в основную группу. Остальные 270 женщин без признаков заболевания суставов составили контрольную группу. Результаты. Установлено существенное увеличение системной продукции висфатина у женщин постменопаузального возраста, имеющих остеоартрит коленных суставов ($p < 0,001$). Кроме того, обнаружены положительные корреляции значений висфатина с индексом массы тела, концентрациями TNF- α и IL-6 в общей группе женщин, а также с рентгеноло-

гической стадией остеоартрита по Kellgren-Lawrence и функциональной недостаточностью суставов среди женщин, имеющих гонаррит ($p < 0,05$). Заключение. Полученные данные свидетельствуют о наличии прямой связи системной продукции висфатина с индексом массы тела, развитием гонаррита, его прогрессированием, основными провоспалительными цитокинами. Полученные результаты целесообразно использовать для дальнейших исследований и учитывать при оказании специализированной медицинской помощи женщинам постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

Ключевые слова: женщины, постменопауза, остеоартрит, висфатин.

Г.А. Ignatenko¹, P.N. Fedulichev², N.A. Reznichenko²

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

²S.I. Georgievsky Medical Institute of Vernadsky CFU, Simferopol

SYSTEMIC PRODUCTION OF VISFATIN IN WOMEN WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Objective. To study serum concentrations of visfatin in postmenopausal women with gonarthrit. Materials and methods. 439 postmenopausal women were examined. Of these, 169 people with knee osteoarthritis were included in the main group. The remaining 270 women without signs of joint disease formed the control group. Results. A significant increase in systemic production of visfatin was found in postmenopausal women with knee osteoarthritis ($p < 0.001$). In addition, positive correlations were found for visfatin values with body mass index, concentrations of TNF- α and IL-6 in the general group of women, as well as with the Kellgren-Lawrence radiological

stage of osteoarthritis and functional joint failure among women with gonarthrit ($p < 0.05$). Conclusion. The data obtained indicate a direct connection between the systemic production of visfatin and body mass index, the development of gonarthrit, its progression, and the main proinflammatory cytokines. It is advisable to use the results obtained for further research and take them into account when providing specialized medical care to postmenopausal women with knee osteoarthritis.

Key words: women, postmenopause, osteoarthritis, visfatin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Michael J.W., Schlüter-Brust K.U., Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107 (9): 152-162. doi: 10.3238/arztebl.2010.0152
2. World Health Organization Disease incidence, prevalence and disability. *Glob. Burd. Dis.* 2004; 3: 28-37.
3. Федуличев П.Н. Традиционные факторы риска развития остеоартрита (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи.* 2022; (4): 117-124.
4. Федуличев П.Н. Современные представления о генетике остеоартрита. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2023; 13 (1): 58-67.
5. O'Neill T.W., McCabe P.S., McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology.* 2018; 32: 312-326. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.007
6. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013; 21 (1): 16-21. doi: 10.1016/j.joca.2012.11.012.
7. Liu S., Deng Z., Chen K. et al.. Cartilage tissue engineering: From proinflammatory and anti-inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (Review). *Mol Med Rep.* 2022; 25 (3): 99. doi: 10.3892/mmr.2022.12615.
8. Seow S.R., Mat S., Ahmad Azam A. et al. Impact of diabetes mellitus on osteoarthritis: a scoping review on biomarkers. *Expert Rev Mol Med.* 2024; 26: e8. doi: 10.1017/erm.2024.7.
9. Dakroub A., A.Nasser S., Younis N. et al.. Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells.* 2020; 9 (11): 2444. doi: 10.3390/cells9112444.
10. Franco-Trepate E., Guillán-Fresco M., Alonso-Pérez A. et al.. Visfatin Connection: Present and Future in Osteoarthritis and Osteoporosis. *J Clin Med.* 2019; 8 (8): 1178. doi: 10.3390/jcm8081178.
11. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др.. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения: взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечно-сосудистой системы: монография. *Забайкальский государственный университет. Чита: ЗабГУ, 2021. 231 с.*
12. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Ляшенко Е.Г. и др.. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с дислипидемией. *Вестник гигиены и эпидемиологии.* 2021; 25 (1): 5-9.
13. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Роль иммунных факторов в патогенезе постменопаузального остеопороза. *Проблемы остеологии.* 2013; 16 (3): 3-7.
14. Майлян Э.А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Проблемы остеологии.* 2015; 18 (2): 3-11.
15. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Риск постменопаузального остеопороза и уровни цитокинов в зависимости от полиморфизма rs2234693 гена ESR1. *Забайкальский медицинский вестник.* 2018; (1): 45-51.
16. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе. *Медико-социальные проблемы семьи.* 2018; (1): 41-48.
17. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2018; 8 (1): 36-42.
18. Agbaedeng T.A., Iroga P.E., Rathnasekara V.M., Zacharia A.L. Adipokines and stroke: A systematic review and meta-analysis of disease risk and patient outcomes. *Obes Rev.* 2024; 25 (4): e13684. doi: 10.1111/obr.13684.
19. Deepika F., Bathina S., Armamento-Villareal R. Novel Adipokines and Their Role in Bone Metabolism: A Narrative Review. *Biomedicines.* 2023; 11 (2): 644. doi: 10.3390/biomedicines11020644.
20. Kärberg K., Forbes A., Lember M. Unlocking the Dietary Puzzle: How Macronutrient Intake Shapes the Relation-

REFERENCES

1. Michael J.W., Schlüter-Brust K.U., Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107 (9): 152-162. doi: 10.3238/arztebl.2010.0152
2. World Health Organization Disease incidence, prevalence and disability. *Glob. Burd. Dis.* 2004; 3: 28-37.
3. Fedulichev P.N. Tradicionnye faktory riska razvitiya osteoartrita (obzor literatury). *Mediko-social'nye problemy sem'i.* 2022; (4): 117-124 (in Russian).
4. Fedulichev P.N. Sovremennye predstavleniya o genetike osteoartrita. *Krymskij zhurnal jeksperimental'noj i klinicheskoj mediciny.* 2023; 13 (1): 58-67 (in Russian).
5. O'Neill T.W., McCabe P.S., McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology.* 2018; 32: 312-326. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.007
6. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013; 21 (1): 16-21. doi: 10.1016/j.joca.2012.11.012.
7. Liu S., Deng Z., Chen K. et al.. Cartilage tissue engineering: From proinflammatory and anti-inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (Review). *Mol Med Rep.* 2022; 25 (3): 99. doi: 10.3892/mmr.2022.12615.
8. Seow S.R., Mat S., Ahmad Azam A. et al. Impact of diabetes mellitus on osteoarthritis: a scoping review on biomarkers. *Expert Rev Mol Med.* 2024; 26: e8. doi: 10.1017/erm.2024.7.
9. Dakroub A., A.Nasser S., Younis N. et al.. Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells.* 2020; 9 (11): 2444. doi: 10.3390/cells9112444.
10. Franco-Trepate E., Guillán-Fresco M., Alonso-Pérez A. et al.. Visfatin Connection: Present and Future in Osteoarthritis and Osteoporosis. *J Clin Med.* 2019; 8 (8): 1178. doi: 10.3390/jcm8081178.
11. Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaja A.V. [i dr.]. Vliyanie zagrjaznenija okruzhajushhej sredy na sostojanie zdorov'ja naselenija: vzaimosvjaz' disjelementoza s razlichnoj patologiej serdechno-sosudistoj sistemy: monografija. *Zabajkal'skij gosudarstvennyj universitet. Chita: ZabGU, 2021. 231 (in Russian).*
12. Ignatenko G.A., Mulin I.V., Ljashenko E.G [i dr.]. Kachestvo zhizni bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni'ju legkih, associirovannoj s dislipidemiej. *Vestnik gigieny i jepidemiologii.* 2021; 25 (1): 5-9 (in Russian).
13. Povoroznjuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Rol' immunnyh faktorov v patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporoza. *Problemy osteologii.* 2013; 16 (3): 3-7 (in Russian).
14. Maylyan E.A. Sovremennye predstavleniya ob jetiologii i patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporoza. *Problemy osteologii.* 2015; 18 (2): 3-11 (in Russian).
15. Maylyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Risk postmenopauzal'nogo osteoporoza i urovni citokinov v zavisimosti ot polimorfizma rs2234693 gena ESR1. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik.* 2018; (1): 45-51 (in Russian).
16. Maylyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Urovni gormonov i markerov kostnogo obmena na pri postmenopauzal'nom osteoporoze. *Mediko-social'nye problemy sem'i.* 2018; (1): 41-48 (in Russian).
17. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Ignatenko G.A. Syvoro-tochnye urovni citokinov pri postmenopauzal'nom osteoporoze. *Krymskij zhurnal jeksperimental'noj i klinicheskoj mediciny.* 2018; 8 (1): 36-42 (in Russian).
18. Agbaedeng T.A., Iroga P.E., Rathnasekara V.M., Zacharia A.L. Adipokines and stroke: A systematic review and meta-analysis of disease risk and patient outcomes. *Obes Rev.* 2024; 25 (4): e13684. doi: 10.1111/obr.13684.
19. Deepika F., Bathina S., Armamento-Villareal R. Novel Adipokines and Their Role in Bone Metabolism: A Narrative Review. *Biomedicines.* 2023; 11 (2): 644. doi: 10.3390/biomedicines11020644.
20. Kärberg K., Forbes A., Lember M. Unlocking the Dietary Puzzle: How Macronutrient Intake Shapes the Relation-

- ship between Visfatin and Atherosclerosis in Type 2 Diabetes. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60 (3): 438. doi: 10.3390/medicina60030438.
21. Varra F.N., Varras M., Varra V.K., Theodosis-Nobelos P. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation-mediating treatment options (Review). *Mol Med Rep*. 2024; 29 (6): 95. doi: 10.3892/mmr.2024.13219.
 22. Askari A., Arasteh P., Homayounfar R. et al.. The role of adipose tissue secretion in the creation and pain level in osteoarthritis. *Endocr Regul (2020)* 54 (1): 6–13. doi: 10.2478/enr-2020-0002
 23. Bas S., Finckh A., Puskas G.J. et al.. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. *Int Orthop*. 2014; 38 (12): 2577-83. doi: 10.1007/s00264-014-2416-9.
 24. Chen W.P., Bao J.P., Feng J. et al.. Increased serum concentrations of visfatin and its production by different joint tissues in patients with osteoarthritis. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48 (8): 1141–5. doi: 10.1515/CCLM.2010.230
 25. Fioravanti A., Cheleschi S., De Palma A. et al.. Can adipokines serum levels be used as biomarkers of hand osteoarthritis? *Biomarkers*. 2018; 23 (3): 265–70. doi: 10.1080/1354750X.2017.1401665
 26. Hülser M.L., Luo Y., Frommer K. et al.. Systemic versus local adipokine expression differs in a combined obesity and osteoarthritis mouse model. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 17001. doi: 10.1038/s41598-021-96545-8.
 27. Tsai C.H., Liu S.C., Chung W.H. et al.. Visfatin Increases VEGF-dependent Angiogenesis of Endothelial Progenitor Cells during Osteoarthritis Progression. *Cells*. 2020; 9 (5): 1315. doi: 10.3390/cells9051315.
 28. Klein-Wieringa I.R., Kloppenburg M., Bastiaansen-Jenniskens Y.M. et al.. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Ann. Rheum. Dis*. 2011; 70: 851-857. doi: 10.1136/ard.2010.140046.
 29. Laiguillon M.-C., Houard X., Bougault C. et al.. Expression and function of visfatin (Nampt), an adipokine-enzyme involved in inflammatory pathways of osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther*. 2014; 16: 38. doi: 10.1186/ar4467.
 30. Шпаков А.О. Висфатин и его роль в регуляции репродуктивной системы. *Трансляционная медицина*. 2019; 6 (2): 25-36.
 31. Poonpet T., Honsawek S. Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? *World J Orthop*. 2014; 5 (3): 319-27. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.319.
21. Varra F.N., Varras M., Varra V.K., Theodosis-Nobelos P. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation-mediating treatment options (Review). *Mol Med Rep*. 2024; 29 (6): 95. doi: 10.3892/mmr.2024.13219.
 22. Askari A., Arasteh P., Homayounfar R. et al.. The role of adipose tissue secretion in the creation and pain level in osteoarthritis. *Endocr Regul (2020)* 54 (1): 6–13. doi: 10.2478/enr-2020-0002
 23. Bas S., Finckh A., Puskas G.J. et al.. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. *Int Orthop*. 2014; 38 (12): 2577-83. doi: 10.1007/s00264-014-2416-9.
 24. Chen W.P., Bao J.P., Feng J. et al.. Increased serum concentrations of visfatin and its production by different joint tissues in patients with osteoarthritis. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48 (8): 1141–5. doi: 10.1515/CCLM.2010.230
 25. Fioravanti A., Cheleschi S., De Palma A. et al.. Can adipokines serum levels be used as biomarkers of hand osteoarthritis? *Biomarkers*. 2018; 23 (3): 265–70. doi: 10.1080/1354750X.2017.1401665
 26. Hülser M.L., Luo Y., Frommer K. et al.. Systemic versus local adipokine expression differs in a combined obesity and osteoarthritis mouse model. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 17001. doi: 10.1038/s41598-021-96545-8.
 27. Tsai C.H., Liu S.C., Chung W.H. et al.. Visfatin Increases VEGF-dependent Angiogenesis of Endothelial Progenitor Cells during Osteoarthritis Progression. *Cells*. 2020; 9 (5): 1315. doi: 10.3390/cells9051315.
 28. Klein-Wieringa I.R., Kloppenburg M., Bastiaansen-Jenniskens Y.M. et al.. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Ann. Rheum. Dis*. 2011; 70: 851-857. doi: 10.1136/ard.2010.140046.
 29. Laiguillon M.-C., Houard X., Bougault C. et al.. Expression and function of visfatin (Nampt), an adipokine-enzyme involved in inflammatory pathways of osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther*. 2014; 16: 38. doi: 10.1186/ar4467.
 30. Shpakov A.O. Висфатин и его роль в регуляции репродуктивной системы. *Трансляционная медицина*. 2019; 6 (2): 25-36.
 31. Poonpet T., Honsawek S. Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? *World J Orthop*. 2014; 5 (3): 319-27. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.319.

УДК 591.47:591.53

Р.В. Лопак, В.И. Лузин, А.А. Власова

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

МИКРОСТРУКТУРА ОСТЕОПАТИТА ТАЗОВЫХ КОСТЕЙ У КРЫС ПЕРИОДА СТАРЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ, ПОЛУЧАВШИХ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНОВУЮ ДИЕТУ И ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Продолжительность жизни в большинстве развитых стран неуклонно увеличивается, что приводит к увеличению риска развития возрастзависимых заболеваний – онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, а также остеопороза [1]. При этом патологические переломы костей при остеопорозе приводят к самым различным осложнениям, вплоть до инвалидизации и смерти [1].

В настоящий момент в мировой литературе можно найти данные о возможной взаимосвязи между снижением минеральной плотности костной ткани и дислипидемиями (высокими концентрациями общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в крови), однако однозначного мнения на этот счет нет [5, 6]. Данную теорию подтверждают исследования о том, что снижение минеральной плотности костной ткани у людей старшего возраста может быть вызвано, в том числе диетой, богатой животными жирами, что приводит к развитию дислипидемии [1].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментальных условиях изучить количественные характеристики ультраструктуры остеопатита тазовых костей у крыс-самок периода старческих изменений, на фоне гиперхолестериновой диеты и аргументировать возможность коррекции выявленных отличий путем внутрижелудочного введения препаратов кальция третьего поколения различного состава – «Osteocare», «Кальцемин» или «Кальцемин Адванс».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент был проведен на 280 белых крысах-самках периода старческих изменений с исходной массой тела 330-345 г, которые были распределены на 8 групп. Животные 1-й группы (контроль) получали стандартный рацион вивария; 2-й группы – потребляли в рационе 2,5%

холестерина и 10% свиного жира, (при этом соответственно уменьшали содержание крахмала). В 3-5-й группах крысы, находящиеся на стандартной диете, получали внутрижелудочно через зонд препараты кальция третьего поколения: «Osteocare», «Кальцемин» и «Кальцемин Адванс» в дозе, эквивалентной терапевтической для человека. При этом в 6-8-й группах животные получали «Osteocare», «Кальцемин» и «Кальцемин Адванс» на фоне гиперхолестериновой диеты [3, 4].

Сроки эксперимента составляли 7, 15, 30, 90 и 180 суток. Все манипуляции с животными выполняли с соблюдением норм этического обращения с животными. Животных выводили из эксперимента путём декапитации под эфирным наркозом, затем выделляли тазовые кости, и проводили исследование кристаллографических характеристик костного биоминерала (метод рентгеноструктурного анализа на аппарате ДРОН-2,0 с гониометрической приставкой ГУР-5). Использовали К α -излучение меди с длиной волны 0,1542 нм; напряжение и сила анодного тока составляли соответственно 30 кВ и 20 А. Дифрагированные рентгеновские лучи регистрировали в угловом диапазоне от 2° до 37° со скоростью фиксации 1° в 1 минуту. На зарегистрированных рентгеновских дифрактограммах анализировали максимально выраженные дифракционные пики биоминерала кости, по угловому положению которых рассчитывали размеры блоков когерентного рассеивания (кристаллитов) по формуле Селякова-Шерера, элементарных ячеек минерала дентина и коэффициент микротекстурирования по методу соотношения рефлексов [2].

Полученные цифровые данные обрабатывались методами вариационной статистики с ис-

пользованием пакета программы Microsoft Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У животных 1-й группы масса тела возросла с $322,71 \pm 7,90$ г на 7 сутки эксперимента до $358,14 \pm 7,34$ г на 180 сутки, при этом в крови уровень общего холестерина увеличивался с $1,54 \pm 0,03$ ммоль/л на 7 сутки эксперимента до $1,72 \pm 0,03$ ммоль/л на 180 сутки, что не отличается от данных, представленных в мировой литературе [1].

Одновременно изменялись также следующие параметры: размеры элементарных ячеек остеоапатита тазовых костей вдоль осей а и с увеличились с $9,392 \pm 0,003 \text{ М}^{-10}$ и $6,861 \pm 0,003 \text{ М}^{-10}$ на 7 сутки эксперимента до $9,402 \pm 0,002 \text{ М}^{-10}$ и $6,869 \pm 0,002 \text{ М}^{-10}$ на 180 сутки; отношение размеров элементарных ячеек с к а в ходе наблюдения фиксировалось в пределах $(73,05-73,07) \times 102$ у.е., что может свидетельствовать об относительном равновесии между процессами кристаллизации костного минерала и его резорбции. Размеры кристаллитов за срок наблюдения увеличились с $49,04 \pm 0,61$ нМ на 7 сутки эксперимента до $51,76 \pm 0,48$ нМ на 180 сутки, а коэффициент микротекстурирования уменьшился с $0,3650 \pm 0,0043$ у.е. на 7 сутки эксперимента до $0,3440 \pm 0,0040$ у.е. на 180 сутки.

Данные результаты демонстрируют дестабилизацию общей обменной площади остеоапатита и упорядоченности его кристаллической решетки, что может служить признаком развития первичного сенильного остеопороза.

Лабораторные животные, которые потребляли пищу с избыточным содержанием жиров, достоверно имели большую массу тела по сравнению с контрольной группой на 9,36% через 30 суток, на 11,29% через 90 суток и на 10,93% через 180 суток наблюдения. При этом показатель общего холестерина крови оказался чувствительнее и продемонстрировал отклонения уже с 15 суток эксперимента – соответственно он был выше значений 1-й группы на 11,98% через 15 суток, на 13,61% через 30 суток, на 18,81% через 90 суток и на 20,55% через 180 суток эксперимента.

Следующими были проанализированы размеры кристаллитов остеоапатита тазовых костей, что показало увеличение данных параметров по сравнению с контрольной группой на 4,47% через 15 суток, на 4,40% через 30 суток, на 5,10% через 90 суток и на 6,67% через 180 суток эксперимента. При этом коэффициент микротекстурирования был ниже на 7,29% через 15 суток, на 8,10% через 30 суток, на 7,55% через 90 суток и на 9,65% через 180 суток, чем в 1-й груп-

пе. Это является отражением нарушения упорядоченности кристаллической решетки остеоапатита и уменьшения его общей обменной площади. Несколько позже, были зафиксированы изменения размеров элементарных ячеек остеоапатита тазовых костей вдоль осей а и с: они превосходили показатели группы контроля на 0,12% и на 0,12% через 90 суток и на 0,15% и на 0,14% через 180 суток. Это демонстрирует нарушение процессов нуклеации остеоапатита.

Следовательно, потребление лабораторными животными периода старческих изменений рациона с содержанием 2,5% холестерина и 10% свиного жира за счет сопутствующего уменьшения содержания крахмала сочетается с дестабилизацией микроструктуры остеоапатита. Начальные проявления выявленных изменений были зафиксированы начиная с 15 суток эксперимента.

Лабораторные животные, которые получали препарат кальция «Osteocare», не демонстрировали достоверных отклонений массы тела и уровня общего холестерина крови от аналогичных показателей контрольной группы. Были выявлены лишь неяркие признаки улучшения ультраструктуры остеоапатита тазовых костей, что проявлялось в снижении показателей размеров кристаллитов по сравнению с группой контроля на 3,38% через 180 суток эксперимента.

У лабораторных животных 4-й группы (потребляли в дозе аналогичной терапевтической для человека «Кальцецин»), не было выявлено статистически значимых отклонений массы тела от значений 1-й группы, при этом уровень общего холестерина крови был на 6,38% через 180 суток эксперимента ниже, чем в контрольной группе.

В этой же группе были зафиксированы незначительные проявления оптимизации минеральной структуры тазовых костей, что проявлялось в снижении показателей размера кристаллитов на 4,76% через 90 суток и на 5,83% через 180 суток по сравнению группой контроля и повышении коэффициента микротекстурирования на 4,09% через 90 суток и на 4,40% через 180 суток эксперимента. В то же время, значения размеров элементарных ячеек остеоапатита тазовой кости вдоль оси с были на 0,11% ниже, чем в контрольной группе, через 180 суток наблюдения.

У подопытных крыс-самок 5-й группы, которые получали «Кальцецин Адванс» (в аналогичной терапевтической для человека дозе), достоверных отличий показателей массы тела от группы контроля обнаружено не было, однако уровень общего холестерина крови был ниже

контрольного на 7,54% через 180 суток наблюдения.

Введение препарата «Кальцемина Адванс» сопровождалось и признаками оптимизации микроструктуры биоминерала тазовых костей, что выражалось в уменьшении показателей размера кристаллитов по сравнению с контрольной группой на 5,11% через 90 суток и на 6,38% через 180 суток, при одновременном увеличении коэффициента микротекстурирования на 5,33% через 90 суток и на 5,41% через 180 суток эксперимента. Кроме того были выявлены отличия и в размерах элементарных ячеек биоминерала тазовой кости вдоль оси а и с: они на 0,09% и 0,13% были ниже, чем в группе контроля на 180 сутки.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что введение через внутрижелудочный зонд белым крысам-самкам периода старческих изменений препаратов кальция третьего поколения в дозах, аналогичных терапевтическим для человека, наблюдаются признаки оптимизации ультраструктуры биоминерала тазовых костей. Большую эффективность демонстрировали препараты «Кальцемин» и «Кальцемин Адванс» – эффекты развивались уже с 90 суток наблюдения, в то время как при введении «Osteocare» – только с 180 суток.

При введении препаратов кальция третьего поколения через внутрижелудочный зонд крысам-самкам периода старческих изменений, рацион которых содержал избыток жиров, также было зафиксировано ослабление негативных эффектов гиперхолестериновой диеты на микроструктуру остеопатита тазовых костей.

Таким образом, уровень общего холестерина крови у подопытных животных 6-й группы был меньше на 6,25% через 90 суток и на 12,57% через 180 суток по сравнению со 2-й экспериментальной группой, а показатель массы тела был ниже на 6,40% через 180 суток эксперимента.

Демонстрировались признаки реконструкции микроструктуры остеопатита тазовых костей. Коэффициент микротекстурирования остеопатита тазовой кости превосходил показатели 2-й группы на 3,66% через 30 суток, на 3,59% через 90 суток и на 5,43% через 180 суток эксперимента. В то же время, статистически значимо отличались показатели размера кристаллитов и были ниже, чем во 2-й группе, на 4,27% через 90 суток и на 5,74% через 180 суток, ниже были также размеры элементарных ячеек вдоль оси с – на 0,13% через 90 суток и на 0,09% через 180 суток наблюдения.

Следовательно, применение препарата кальция «Osteocare» на фоне рациона с преобладанием жиров незначительно корректирует отри-

цательное воздействие экспериментальной среды на микроструктуру остеопатита начиная с 30 суток наблюдения.

При применении препарата «Кальцемин» на фоне гиперхолестериновой диеты показатели уровня общего холестерина крови по сравнению со 2-й группой были ниже на 7,50% через 30 суток, на 9,42% через 90 суток и на 15,40% через 180 суток, а масса тела статистически значимо снижалась только к 180 суткам – на 7,91%.

В то же время, коэффициент микротекстурирования был выше, чем во 2-й группе на 4,90% через 30 суток, на 6,09% через 90 суток и на 7,01% через 180 суток наблюдения. При этом размеры кристаллитов были ниже на 5,26% через 90 суток и на 7,64% через 180 суток, чем значения 2-й группы, что также наблюдалось и для размеров элементарных ячеек вдоль оси с – на 0,13% через 90 суток и на 0,11% через 180 суток наблюдения.

Полученные результаты демонстрируют, что применение препарата «Кальцемин» на фоне рациона с избытком холестерина воздействует на микроструктуру остеопатита костей, восстанавливая её, уже через 30 суток наблюдения.

При введении препарата «Кальцемин Адванс» через внутрижелудочный зонд на фоне гиперхолестериновой диеты уровень общего холестерина крови был ниже на 9,00% через 15 суток, на 9,13% через 30 суток, на 12,20% через 90 суток и на 17,73% через 180 суток по сравнению со значениями 2-й группы, при этом масса тела также была ниже на 6,89% через 90 суток и на 9,21% через 180 суток наблюдения.

С 30 суток эксперимента наблюдались и достоверные отклонения показателей рентгеноструктурного анализа от 2-й группы: коэффициент микротекстурирования остеопатита тазовой кости был больше на 5,63% через 30 суток, на 6,95% через 90 суток и на 7,18% через 180 суток эксперимента, а показатели размера кристаллитов, наоборот, были ниже, чем во 2-й группе на 3,79% через 30 суток, на 5,60% через 90 суток и на 7,78% через 180 суток наблюдения. Помимо этого, показатели размеров элементарных ячеек вдоль оси с были ниже, чем показатели 2-й группы на 0,15% и на 0,13% на 90 и 180 сутки, а размеры вдоль оси а – ниже на 0,15% на 180 сутки.

Следовательно, введение препарата «Кальцемина Адванс» на фоне питания с повышенным содержанием жиров способствует реконструкции микроструктуры остеопатита начиная уже через 30 суток эксперимента.

Интерпретировать полученные результаты мы можем следующим образом. Повышение уровня общего холестерина в сыворотке крови

взаимосвязано с увеличением уровня синтеза холекальциферола и гормонов коры надпочечников, что может запускать процесс нарушения дифференцировки остеокластов и остеобластов, а также влиять на их функциональную активность [6].

Многие авторы высказывают идеи о существовании связи между низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) с нарушениями липидного состава крови. Таким образом, высказываются мнения о том, что механизмы развития дислипидемии и снижения МПКТ являются общими звеньями в патогенезе атеросклероза и остеопороза [5, 8].

Препараты кальция третьего поколения такие, как «Osteocare», «Кальцецин» и «Кальцецин Адванс», помимо солей кальция имеют в своём составе микроэлементы, необходимые для метаболизма костной ткани (магний, медь, цинк, марганец, бор) и холекальциферол.

Таким образом, формируются условия для совершенствования ферментных цепочек, в результате чего становится возможной стабилизация и восстановление кристаллической струк-

туры остеоопатита. Из выбранных нами препаратов кальция третьего поколения наибольшую эффективность продемонстрировал «Кальцецин Адванс», вероятно за счёт оптимальной концентрации микроэлементов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет говорить о том, что самки крыс периода старческих изменений, рацион которых содержал избыточное количество холестерина, демонстрируют признаки нарушения упорядоченности кристаллической решетки остеоопатита тазовых костей, уже через 15 суток эксперимента, которое нарастают по мере эксперимента. Введение препаратов кальция третьего поколения (например, «Osteocare», «Кальцецин» и «Кальцецин Адванс») на фоне диеты богатой жирами уменьшает отрицательное воздействие экспериментальной среды на микроструктуру остеоопатита тазовых костей через 30 суток эксперимента. Наибольшую эффективность в нашем эксперименте продемонстрировал «Кальцецин Адванс».

Р.В. Лопак, В.И. Лузин, А.А. Власова

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

МИКРОСТРУКТУРА ОСТЕОПАТИТА ТАЗОВЫХ КОСТЕЙ У КРЫС ПЕРИОДА СТАРЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ, ПОЛУЧАВШИХ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНОВУЮ ДИЕТУ И ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

В эксперименте на 280 самках крыс старческого возраста показано, что применение диеты с повышенным содержанием холестерина сопровождается повышением уровня общего холестерина крови, а также нестабильностью микроструктуры структуры остеоопатита тазовых костей с 15 суток эксперимента. При увеличении сроков эксперимента данные отклонения прогрессируют. Применение препаратов кальция третьего поколения замедлению проявления старения костной системы на уровне микроструктуры остеоопатита, а эффективность применения прямопропорционально зависит от спектра и концентрации остеотропных микроэлементов в них.

В сравнении с группой без коррекции, использование комплексных препаратов кальция на фоне гиперхолестериновой диеты сопровождается, корригирующим эффектом, выраженность которого также зависит от спектра и концентрации остеотропных микроэлементов в них. По мере увеличения длительности введения для всех используемых препаратов эффективность коррекции возрастала. Наиболее эффективным, по нашим данным, является применение препарата «Кальцецин Адванс».

Ключевые слова: крысы, старческий возраст, гиперхолестериновая диета, остеоопатит, препараты кальция третьего поколения.

R.V. Lopak, V.I. Luzin, A.A. Vlasova

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

MICROSTRUCTURE OF PELVIC BONE OSTEOPATITIS IN RATS OF THE PERIOD OF SENILE CHANGES TREATED WITH A HYPOCHOLESTEROLEMIC DIET AND THIRD-GENERATION CALCIUM PREPARATIONS

In an experiment on 280 female rats of senile age, it was shown that the use of a diet with a high cholesterol content is accompanied by an increase in the level of total blood cholesterol, as well as instability of the microstructure of the pelvic bone osteopatitits structure from the

15th day of the experiment. With an increase in the duration of the experiment, these deviations progress. The use of calcium preparations of the third generation slows down the manifestation of aging of the bone system at the level of the microstructure of osteopatitits, and the

effectiveness of the use directly depends on the spectrum and concentration of osteotropic trace elements in them. In comparison with the group without correction, the use of complex calcium preparations against the background of a hypercholesterolemic diet is accompanied by a corrective effect, the severity of which also depends on the spectrum and concentration of osteotropic trace ele-

ments in them. As the duration of administration for all drugs used increased, the effectiveness of correction increased. The most effective, according to our data, is the use of the drug Calcemin Advance.

Key words: rats, senile age, hypercholesterolemic diet, osteoarthritis, third-generation calcium preparations.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. Статины и остеопороз. Креативная кардиология. 2016; 10 (4): 317-323.
2. Лузин В.И., Петросянц С.В., Грек О.А., Бережной Е.П., Астраханцев Д.А. Характеристика биологической деградации керамического гидроксиапатита, имплантированного в костный дефект, по данным рентгеноструктурного анализа. Травма. 2014; 15 (2): 20-24.
3. Мосягина Н.А. Влияние препарата кальция кальцемина на химический состав регенерата большеберцовой кости у крыс при повторном переломе на фоне сахарного диабета 2 типа. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2022; 4 (20): 120-126.
4. Мосягина Н.А., Савенко Л.Д. Химический состав регенерата большеберцовой кости при имплантации гидроксиапатитного материала ОК-015 у крыс при повторном переломе на фоне сахарного диабета 2 типа. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. 2022; 6 (174): 36-46.
5. Скрипникова И.А., Абилова Э.С., Алясова П.А., Алиханова Н.А., Худяков М.Б., Выгодин В.А. Ассоциации липопротеидов с костной массой у женщин в постменопаузе. Терапевтический архив. 2016; 88 (1): 82-88.
6. Kim Y.-H., Nam G.-E., Cho K.-H., Choi Y.S., Kim S.-M., Han B.-D. Low bone mineral density is associated with dyslipidemia in South Korean men: the 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Endocr. J. 2013; 60: 1179-1189. DOI: 10.1507/endocrj.EJ13-0224.
7. Jeong T.-D., Lee W., Choi S.-E., Kim J.S., Kim H.-K., Bae S.J. Relationship between serum total cholesterol level and serum biochemical bone turnover markers in healthy pre-and postmenopausal women. Biomed. Res. Int. 2014; 398397. DOI: 10.1155/2014/398397.
8. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. Endocr J. 2002; 49 (2): 211-217. doi: 10.1507/endocrj.49.211.

REFERENCES

1. Kashtalap V.V., Khryachkova O.N., Barbarash O.L. Statins and osteoporosis. Kreativnaya kardiologiya. 2016; 10 (4): 317-323 (in Russian).
2. Luzin V.I., Petrosyants S.V., Grek O.A., Berezhnoi E.P., Astrakhansev D.A. Kharakteristika biologicheskoi degradatsii keramicheskogo gidroksiapatita, implantirovannogo v kostnyi defekt, po dannym rentgenostruktturnogo analiza. Travma. 2014; 15 (2): 20-24 (in Russian).
3. Mosyagina N.A. Vliyanie preparata kal'tsiya kal'tsemin advans na khimicheskii sostav regenerata bol'shebertsovoi kosti u krysv pri povtornom perelome na fone sakharnogo diabeta 2 tipa. Morfologicheskii al'manakh imeni V.G. Koveshnikova. 2022; 4 (20): 120-126 (in Russian).
4. Mosyagina N.A., Savenko L.D. Khimicheskii sostav regenerata bol'shebertsovoi kosti pri implantatsii gidroksiapatitnogo materiala OK-015 u krysv pri povtornom perelome na fone sakharnogo diabeta 2 tipa. Problemy ekologicheskoi i meditsinskoi genetiki i klinicheskoi immunologii. 2022; 6 (174): 36-46 (in Russian).
5. Skripnikova I.A., Abirova E.S., Alyasova P.A., Alikhanova N.A., Khudyakov M.B., Vygodin V.A. Assotsiatsii lipoproteidov s kostnoi massoi u zhenshchin v postmenopauze. Terapevticheskii arkhiv. 2016; 88 (1): 82-88 (in Russian).
6. Kim Y.-H., Nam G.-E., Cho K.-H., Choi Y.S., Kim S.-M., Han B.-D. Low bone mineral density is associated with dyslipidemia in South Korean men: the 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Endocr. J. 2013; 60: 1179-1189. doi: 10.1507/endocrj.EJ13-0224.
7. Jeong T.-D., Lee W., Choi S.-E., Kim J.S., Kim H.-K., Bae S.J. Relationship between serum total cholesterol level and serum biochemical bone turnover markers in healthy pre-and postmenopausal women. Biomed. Res. Int. 2014; 398397. doi: 10.1155/2014/398397.
8. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. Endocr J. 2002; 49 (2): 211-217. doi: 10.1507/endocrj.49.211.

УДК 616.441-002+577.161.22]-055.2

И.А. Плахотников, Я.С. Валигун, Д.А. Лесниченко, И.Г. Немсадзе, С.А. Джеломанова

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

СЫВОРОТОЧНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ 25(OH)D У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ), именуемый также тиреоидитом Хашимото, является классической аутоиммунной патологией, которая опосредуется различными эффекторами иммунной системы. В развитии заболевания ключевую роль играют как клеточные, так и гуморальные факторы иммунитета [1-3]. При этом в щитовидной железе обнаруживается воспалительная инфильтрация Т- и В-лимфоцитами [4, 5].

АИТ считается самым распространенным органоспецифическим аутоиммунным заболеванием и встречается у 3-5% населения, преимущественно у женщин старше 30-40 лет [6-10]. Это заболевание является основной причиной первичного гипотиреоза [11], а типичным его признаком является наличие аутоантител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и/или тиреоглобулину (АТ-ТГ).

В этиопатогенезе АИТ важную роль играет сочетание предрасполагающих к заболеванию генетических факторов индивидуума и способствующих развитию патологии триггерных воздействий окружающей среды [5, 12]. Перечень триггерных факторов достаточно широкий, а основными из них являются нарушение обмена йода, железа, воздействие вирусных инфекций и радиации, влияние табакокурения и стрессовых состояний. Считается также, что одним из триггеров в инициации аутоиммунного поражения щитовидной железы может быть дефицит витамина D. Однако проведенные к настоящему времени работы дают неоднозначный ответ о роли витамина D в патогенезе АИТ и, как указывают многие авторы, для подтверждения возможного участия дефицита витамина D в развитии АИТ требуются дополнительные исследования [5, 13].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать концентрации 25(OH)D и их корреляционные связи с показателями тиреоидных гормонов и аутоантител у женщин с аутоиммунным тиреоидитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего в исследовании приняли участие 208 женщин. Основную группу составили 130 женщин с АИТ. Остальные 78 женщин, которые не имели патологию щитовидной железы, вошли в контрольную группу. Две выделенные группы лиц были сопоставимы по возрасту. В контрольной группе показатели (Me [Q1; Q3]) возраста составили 37,5 [29; 43] лет, а у женщин с АИТ – 37 [31; 45] лет ($p > 0,05$).

Критерии включения в основную группу: женский пол, наличие аутоиммунного тиреоидита и получение от каждого пациента письменного добровольного информированного согласия. В контрольную группу отбирали женщин также по вышеуказанным критериям, но с учетом отсутствия у них патологии щитовидной железы. Критерии исключения: мужской пол, наличие других заболеваний щитовидной железы, других аутоиммунных и эндокринных нарушений, психической, онкологической и гематологической патологии, острых или хронических воспалительных заболеваний.

Лабораторное обследование, проводимое методом иммуноферментного анализа, включало определение в сыворотке крови гормональных и аутоиммунных маркеров щитовидной железы – свободных фракций трийодтиронина (Т3-своб) и тироксина (Т4-своб), тиреотропного гормона (ТТГ), АТ-ТПО и АТ-ТГ. Для их количественного определения использовали иммуноферментные наборы реактивов производства «Алкор-Био» (РФ). Исследование сывороточных уровней 25(OH)D выполняли с помощью тест-систем производства «DRG Instruments GmbH» (Германия).

Обработку полученных результатов осуществляли с помощью пакета прикладных статистических программ «Medstat». Описательная статистика включала определение показателей ме-

дианы и интерквартильного размаха (Ме [Q1-Q3]), а сравнение количественных показателей в группах выполняли с помощью U-теста Манна-Уитни. Для оценки корреляционных связей применяли ранговую корреляцию Спирмена. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ полученных результатов в двух группах женщин показал отсутствие различий между ними по всем исследованным гормонам (см. табл.). Женщины с АИТ не отличались от представителей контрольной группы концентрациями Т3-своб ($p=0,951$), Т4-своб ($p=0,090$) и ТТГ ($p=0,923$), что было обусловлено правильно подобранной дозой назначенного препарата левотироксина натрия при выполнении заместительной гормонотерапии. Пациенты с патологией щитовидной железы имели значения 25(OH)D также на уровне контрольных показателей ($p=0,696$). Вместе с этим больные с АИТ характеризовались увеличением в 18,4 раза концентраций в сыворотке крови АТ-ТПО ($p < 0,001$) и в 1,9 раза значений АТ-ТГ ($p < 0,001$).

Корреляционный анализ показал наличие закономерных взаимосвязей между значениями тиреоидных гормонов у женщин с АИТ. Так, показатели Т3-своб и Т4-своб имели положительную связь между собой ($R_o=0,332$; $p < 0,05$) и отрицательные связи с концентрациями ТТГ ($R_o=-0,407$ и $R_o=-0,529$ соответственно; $p < 0,05$). Содержания в сыворотке крови аутоантител АТ-ТПО и АТ-ТГ не обнаружили корреляционных связей с гормонами, но имели положительную ассоциацию друг с другом ($R_o=0,422$; $p < 0,05$).

Необходимо отметить, что для уровней 25(OH)D в сыворотке крови у женщин с АИТ была установлена отрицательная ассоциация ($R_o=-0,201$; $p=0,022$) с уровнями АТ-ТПО (рис. 1.). При этом, как оказалось, эта корреляция была обусловлена больными с АИТ с небольшой продолжительностью заболевания. Так, у пациентов, которые

на момент обследования болели АИТ 4 года и более, корреляционной связи между двумя вышеуказанными маркерами обнаружено не было ($R_o=-0,076$; $p=0,512$). У остальных же больных с АИТ – у женщин с меньшим стажем заболевания (до 3-х лет включительно) – корреляционная связь между показателями витамина D и АТ-ТПО (рис. 2.) определялась на уровне $R_o=-0,366$ ($p=0,007$).

Таким образом, у женщин с аутоиммунным тиреоидитом установлено существенное увеличение сывороточных концентраций аутоантител АТ-ТПО и АТ-ТГ ($p < 0,001$) при отсутствии изменений уровней в сыворотке крови 25(OH)D ($p > 0,05$). При этом значения витамина D показали отрицательную корреляцию с концентрациями АТ-ТПО ($R_o=-0,201$; $p=0,022$). Причем эта связь была обусловлена пациентами со сроком заболевания до 3-х лет ($R_o=-0,366$; $p=0,007$). При длительности же заболевания 4 года и более эта корреляционная ассоциация была утрачена ($R_o=-0,076$, $p=0,512$).

Классическое биологическое действие витамина D заключается в регуляции обмена кальция и фосфора, благодаря чему этот витамин опосредованно участвует в поддержании здоровой минерализации скелета, а дефицит его приводит к развитию рахита и остеопороза [14-16]. Кроме того, витамин D обладает и прямыми эффектами на костные клетки через имеющиеся в них рецепторы витамина D (VDR), стимулируя дифференцировку и повышая активность остеобластов, нормализуя их функцию [17, 18]. Кроме того, известны и внескелетные эффекты витамина D, обусловленные присутствием VDR в различных тканях организма – кровеносных сосудах, скелетных мышцах и коже, жировой и нервной ткани, эндокринных железах и т.д. Поэтому снижение передачи сигналов через рецепторы VDR сопряжено с развитием и более тяжелым течением сердечно-сосудистой и онкологической патологии, метаболического синдрома,

Таблица.

Показатели тиреоидных гормонов, аутоантител и витамина D у женщин с аутоиммунным тиреоидитом

Показатель	Контрольная группа (n=78)	Женщины с аутоиммунным тиреоидитом (n=130)	P
Т3 свобод, пмоль/л	4,06 [3,17; 5,14]	4,03 [3,26; 4,83]	0,951
Т4 свобод, пмоль/л	15,8 [13,0; 18,2]	14,6 [12,8; 16,0]	0,090
ТТГ, мкМЕ/мл	2,42 [1,60; 2,74]	1,93 [1,28; 2,96]	0,923
АТ-ТПО, Ед/мл	17,2 [11,5; 23,8]	315,8 [211,1; 712,5]	<0,001
АТ-ТГ, Ед/мл	28,8 [19,7; 39,7]	53,4 [29,0; 90,4]	<0,001
25(OH)D, нг/мл	20,5 [15,0; 26,7]	19,7 [14,9; 26,1]	0,696

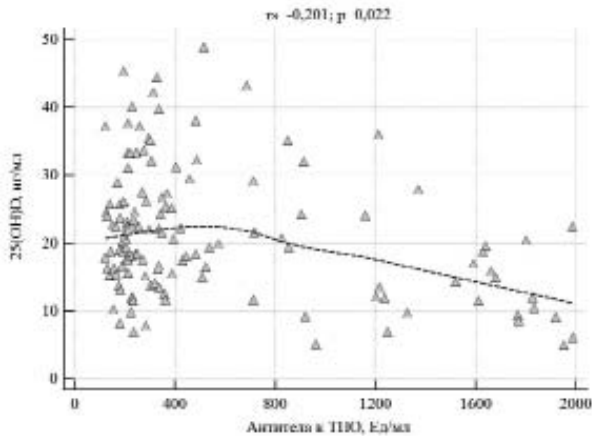


Рис. 1. Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена между содержанием в сыворотке крови 25(OH)D и антител к ТПО у женщин с аутоиммунным тиреоидитом (n=130).

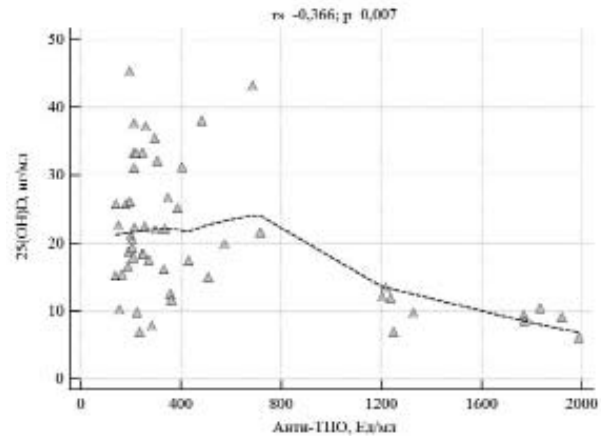


Рис. 2. Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена между содержанием в сыворотке крови 25(OH)D и антител к ТПО у женщин с длительностью аутоиммунного тиреоидита до 3-х лет включительно (n=54).

эндокринных и нервных заболеваний, климактерических расстройств и т.д. [19-24].

В многочисленных экспериментальных исследованиях также доказано наличие экспрессии VDR в иммунокомпетентных клетках. На молекулярном и генетическом уровне показано участие витамина D в регуляции иммунного ответа, которое обеспечивается воздействием витамина на функцию различных клеток иммунной системы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. [25]. Витамин D стимулирует противомикробную активность врожденного иммунитета путем образования противомикробных пептидов и улучшая функцию нейтрофилов. Витамин D подавляет чрезмерную презентацию антигена моноцитами и дендритными клетками, обеспечивая, вероятно, сохранение иммунной толерантности, стимулирует пролиферацию и дифференцировку T регуляторных лимфоцитов, тем самым предупреждая чрезмерную иммунную реакцию, ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6, фактор некроза опухоли альфа и т.д., которые запускают и поддерживают воспалительный процесс.

Благодаря своим иммунорегуляторным свойствам, витамин D, как считается, способен повышать резистентность организма к различным инфекционным возбудителям, снижать риск и тяжесть аллергической и аутоиммунной патологии [25-29]. Поэтому патогенетически обосновано выглядят результаты исследований, подтверждающих участие витамина D в этиопатогенезе аутоиммунного заболевания щитовидной железы, в которых показано, что генетические полиморфизмы гена рецептора витами-

на D, также как и низкие уровни 25(OH)D, увеличивают риск развития АИТ, а назначение препаратов витамина D улучшает состояние больных с вышеуказанным заболеванием и приводит к снижению циркулирующих в крови антител к тиреопероксидазе [31-33]. Однако следует учитывать то, что в других работах подтверждений возможной роли витамина D в патогенезе АИТ найдены не были [34-36].

В нашей работе также не обнаружены изменения концентраций 25(OH)D при АИТ. В то же время нами была найдена корреляция между показателем витамина D и уровнем аутоантител АТ-ТПО, обусловленная пациентами с малым сроком заболевания. По всей видимости, разноречивость сделанных выводов в выполненных к настоящему времени исследованиях объясняется достаточно широким спектром факторов (генетические факторы, воздействие вирусных инфекций и радиационного излучения, изменение потребления йода и т.д.), которые могут оказывать как негативное, так и благоприятное воздействие на развитие АИТ, тем самым либо потенцируя, либо нейтрализуя друг друга. Возможно к этим факторам, которые могут влиять на результаты исследований, можно отнести и длительность заболевания, что установлено в нашей работе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обследовании женщин с аутоиммунным тиреоидитом установлено существенное увеличение сывороточных концентраций аутоантител АТ-ТПО ($p < 0,001$) и АТ-ТГ ($p < 0,001$) при отсутствии изменений концентраций в сыворотке крови 25(OH)D ($p > 0,05$). Для уровней 25(OH)

Д при АИТ свойственна отрицательная корреляция ($R_o = -0,201$; $p = 0,022$) со значениями АТ-ТПО. Причем выявленная корреляция обусловлена женщинами с длительностью АИТ до 3-х лет ($R_o = -0,366$; $p = 0,007$). При большей же продолжительности АИТ корреляция между показателем

витамина D и уровнем аутоантител отсутствует ($R_o = -0,076$; $p = 0,512$). Необходимы дальнейшие исследования для обоснования использования препаратов витамина D в профилактике и лечении женщин с аутоиммунным тиреоидитом.

И.А. Плахотников, Я.С. Валигун, Д.А. Лесниченко, И.Г. Немсадзе, С.А. Джеломанова

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

СЫВОРОТОЧНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ 25(OH)D У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Цель работы. Исследовать концентрации 25(OH)D и их корреляционные связи с показателями тиреоидных гормонов и аутоантител у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. Материалы и методы. В исследовании приняли участие 208 женщин. Основную группу составили 130 женщин с аутоиммунным тиреоидитом. Остальные 78 женщин, которые не имели патологию щитовидной железы, вошли в контрольную группу. Две выделенные группы лиц были сопоставимы по возрасту. Лабораторное обследование включало определение в сыворотке крови 25(OH)D, гормональных и аутоиммунных маркеров щитовидной железы. Результаты. Установлено существенное увеличение сывороточных концентраций аутоантител к тиреопероксидазе ($p < 0,001$) и тиреоглобулину ($p < 0,001$) при отсутствии изменений концентраций в сыво-

ротке крови 25(OH)D ($p > 0,05$). Однако, уровни 25(OH)D имели отрицательную корреляцию со значениями антител к тиреопероксидазе ($R_o = -0,201$; $p = 0,022$). Причем выявленная корреляция была обусловлена женщинами с длительностью заболевания до 3-х лет ($R_o = -0,366$; $p = 0,007$). При большей же продолжительности аутоиммунного тиреоидита корреляция между показателем витамина D и уровнем аутоантител отсутствовала ($R_o = -0,076$; $p = 0,512$). Заключение. Необходимы дальнейшие исследования для обоснования использования препаратов витамина D в профилактике и лечении женщин с аутоиммунным тиреоидитом.

Ключевые слова: женщины, аутоиммунный тиреоидит, витамин D.

I.A. Plakhotnikov, Ya.S. Valigun, D.A. Lesnichenko, I.G. Nemsadze, S.A. Dzhelomanova

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

SERUM 25(OH)D CONCENTRATIONS IN WOMEN WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Objective. To study 25(OH)D concentrations and their correlations with thyroid hormones and autoantibodies in women with autoimmune thyroiditis. Materials and methods. 208 women took part in the study. The main group consisted of 130 women with autoimmune thyroiditis. The remaining 78 women who did not have thyroid pathology were included in the control group. The two selected groups of individuals were comparable in age. Laboratory examination included determination of serum 25(OH)D, hormonal and autoimmune markers of the thyroid gland. Results. There was a significant increase in serum concentrations of autoantibodies to thyroid peroxidase ($p < 0.001$) and thyroglobulin ($p < 0.001$) with no changes in serum concentrations of

25(OH)D ($p > 0.05$). However, 25(OH)D levels were negatively correlated with thyroid peroxidase antibody values ($R_o = -0.201$; $p = 0.022$). Moreover, the identified correlation was due to women with a disease duration of up to 3 years ($R_o = -0.366$; $p = 0.007$). With a longer duration of autoimmune thyroiditis, there was no correlation between the vitamin D level and the level of autoantibodies ($R_o = -0.076$; $p = 0.512$). Conclusion. Further research is needed to justify the use of vitamin D supplements in the prevention and treatment of women with autoimmune thyroiditis.

Key words: women, autoimmune thyroiditis, vitamin D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Игнатенко Т.С., Капанадзе Г.Д. Влияние гипокситерапии на содержание аутоантител к антигенам щитовидной железы у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. Медико-социальные проблемы семьи. 2022; 3: 46-51.
2. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Игнатенко Т.С. и др. Уровни интерлейкинов 1β, 23, остеопротегерина, лиганда активатора рецептора ядерного фактора κВ в динамике проведения гипокситерапии у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. Терапия. 2023; 9: 54-61.
3. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Лесниченко Д.А. и др. Влияние гипокситерапии на содержание отдельных цитокинов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. Казанский медицинский журнал. 2023; 104 (4): 501-508.
4. Durá-Travé T., Gallinas-Victoriano F. Autoimmune Thyroiditis and Vitamin D. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (6): 3154. doi: 10.3390/ijms25063154.
5. Ralli M., Angeletti D., Fiore M. et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (10): 102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649.
6. Игнатенко Т.С., Майлян Э.А., Капанадзе Г.Д. Распространенность аутоиммунного тиреоидита среди женщин различного возраста. Университетская клиника. 2021; 2: 44-50.
7. McLeod D.S., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012; 42 (2): 252-65. doi: 10.1007/s12020-012-9703-2
8. McLeod D.S., Caturegli P., Cooper D.S. et al. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel. *JAMA.* 2014; 311 (15): 1563-5. doi: 10.1001/jama.2013.285606.
9. Pyzik A., Grywalska E., Matyjaszek-Matuszek B., Roliński J. Immune disorders in hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res.* 2015; 2015: 979167. doi: 10.1155/2015/979167
10. Ruggeri R.M., Giuffrida G., Campenni A. Autoimmune endocrine diseases. *Minerva Endocrinol.* 2018; 43 (3): 305-322. doi: 10.23736/S0391-1977.17.02757-2.
11. Biondi B., Cappola A.R., Cooper D.S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA.* 2019; 322 (2): 153-160. doi: 10.1001/jama.2019.9052.
12. Ali F.H.M., Smatti M.K., Elrayess M.A. et al. Role of genetics in eleven of the most common autoimmune diseases in the post genome-wide association studies era. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023; 27 (18): 8463-8485. doi: 10.26355/eurev.202309.33772.
13. Wang S., Wu Y., Zuo Z. et al. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine* 2018; 59: 499-505.
14. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSM1) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2017; 38 (12): 12-21.
15. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе. Медико-социальные проблемы семьи. 2018; (1): 41-48.
16. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018; Т. 8, 1: 36-42.
17. Майлян Э.А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза. Проблемы остеологии. 2015; 18 (2): 3-11.
18. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани. Медицинский вестник Юга России. 2017; 1: 12-20.
19. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здо-

REFERENCES

1. Ignatenko G.A., Maylyan E.A., Ignatenko T.S., Kapanadze G.D. Vliyanie hipoksiterapii na sodержanie autoantitel k antigenam shhitovidnoj zhelezy u zhenshhin s autoimmunnym tireoiditom. *Mediko-social'nye problemy sem'i.* 2022; 3: 46-51 (in Russian).
2. Ignatenko G.A., Maylyan E.A., Ignatenko T.S. i dr. Urovni interlejkinov 1β, 23, osteoprotegerina, liganda aktivatora receptora jadernogo faktora κV v dinamike provedenija hipoksiterapii u zhenshhin s autoimmunnym tireoiditom. *Terapija.* 2023; 9: 54-61 (in Russian).
3. Ignatenko G.A., Maylyan E.A., Lesnichenko D.A. i dr. Vliyanie hipoksiterapii na sodержanie otдел'nyh citokinov u zhenshhin s autoimmunnym tireoiditom. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2023; 104 (4): 501-508 (in Russian).
4. Durá-Travé T., Gallinas-Victoriano F. Autoimmune Thyroiditis and Vitamin D. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (6): 3154. doi: 10.3390/ijms25063154.
5. Ralli M., Angeletti D., Fiore M. et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (10): 102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649.
6. Ignatenko T.S., Maylyan E.A., Kapanadze G.D. Rasprostranennost' autoimmunnogo tireoidita sredi zhenshhin razlichnogo vozrasta. *Universitetskaja klinika.* 2021; 2: 44-50 (in Russian).
7. McLeod D.S., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012; 42 (2): 252-65. doi: 10.1007/s12020-012-9703-2
8. McLeod D.S., Caturegli P., Cooper D.S. et al. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel. *JAMA.* 2014; 311 (15): 1563-5. doi: 10.1001/jama.2013.285606.
9. Pyzik A., Grywalska E., Matyjaszek-Matuszek B., Roliński J. Immune disorders in hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res.* 2015; 2015: 979167. doi: 10.1155/2015/979167
10. Ruggeri R.M., Giuffrida G., Campenni A. Autoimmune endocrine diseases. *Minerva Endocrinol.* 2018; 43 (3): 305-322. doi: 10.23736/S0391-1977.17.02757-2.
11. Biondi B., Cappola A.R., Cooper D.S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA.* 2019; 322 (2): 153-160. doi: 10.1001/jama.2019.9052.
12. Ali F.H.M., Smatti M.K., Elrayess M.A. et al. Role of genetics in eleven of the most common autoimmune diseases in the post genome-wide association studies era. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023; 27 (18): 8463-8485. doi: 10.26355/eurev.202309.33772.
13. Wang S., Wu Y., Zuo Z. et al. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine* 2018; 59: 499-505.
14. Maylyan E.A. Associacii polimorfizma 283 A>G (BSM1) gena receptora vitamina D s osteoporozom u zhenshhin v zavisimosti ot dlitel'nosti postmenopauzy. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina. Farmacija.* 2017; 38 (12): 12-21 (in Russian).
15. Maylyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Urovni gormonov i markerov kostnogo obmena pri postmenopauzal'nom osteoporozе. *Mediko-social'nye problemy sem'i.* 2018; 1: 41-48 (in Russian).
16. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Ignatenko G.A. Syvorotchnye urovni tsitokinov pri postmenopauzal'nom osteoporozе. *Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny.* 2018; Т. 8, 1: 36-42 (in Russian).
17. Maylyan E.A. Sovremennye predstavlenija ob jetiologii i patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporozа. *Problemy osteologii.* 2015; 18 (2): 3-11 (in Russian).
18. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Reguljacija vitaminom D metabolizma kostnoj tkani. *Medicinskij vestnik Juga Rossii.* 2017; 1: 12-20 (in Russian).
19. Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaja A.V. i dr. Vliyanie zagrjaznenija okruzhajushhej sredy na sostojanie zdorov'ja naselenija: vzaimosvjaz' disjementozа s razlichnoj pa-

- ровья населения: взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечно-сосудистой системы: монография. Забайкальский государственный университет. Чита: ЗабГУ, 2021: 231.
20. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Ассоциации генетических полиморфизмов генов системы витамина D с некоторыми заболеваниями человека. Вятский медицинский вестник. 2017; 54 (2): 30-40.
 21. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Основные экстраклетные эффекты витамина D. Проблемы остеологии. 2014; 17 (3): 22-28.
 22. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Экстраклетные эффекты витамина D: роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Боль. Суставы. Позвоночник. 2015; 1: 43-51.
 23. Чурилов А.В., Майлян Э.А., Джеломанова Е.С., Лесниченко Д.А. Ассоциации дефицита витамина D с клиническими проявлениями климактерического синдрома. Медико-социальные проблемы семьи. 2022; 2: 20-27.
 24. Игнатенко Г., Ластков Д., Дубовая А., Ежелева М., Науменко Ю. Медико-экологические аспекты здоровья. Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. 2021; 2 (22): 18-38.
 25. Bellan M., Andreoli L., Mele C. et al. Pathophysiological Role and Therapeutic Implications of Vitamin D in Autoimmunity: Focus on Chronic Autoimmune Diseases. *Nutrients*. 2020; 12 (3): 789. doi: 10.3390/nu12030789.
 26. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Роль витамина D в регуляции противоионфекционного иммунитета. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016; 6 (4): 75-82.
 27. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Экстраклетные эффекты витамина D: роль в патогенезе аллергических заболеваний. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2017; 37 (5): 22-32.
 28. Grant W.B. Vitamin D and viral infections: Infectious diseases, autoimmune diseases, and cancers. *Adv Food Nutr Res*. 2024; 109: 271-314. doi: 10.1016/bs.afnr.2023.12.007.
 29. Murdaca G., Tagliafico L., Page E. et al. Gender Differences in the Interplay between Vitamin D and Microbiota in Allergic and Autoimmune Diseases. *Biomedicines*. 2024; 12 (5): 1023. doi: 10.3390/biomedicines12051023.
 30. Bozkurt N.C., Karbek B., Ucan B. et al. The Association between Severity of Vitamin D Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis. *Endocr. Pract.* 2013; 19: 479-484. doi: 10.4158/EP12376.OR.
 31. Chao G., Zhu Y., Fang L. Correlation between Hashimoto's thyroiditis-related thyroid hormone levels and 25-hydroxyvitamin D. *Front. Endocrinol.* 2020; 11: 4.
 32. Mazokopakis E.E., Papadomanolaki M.G., Tsekouras K.C. et al. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis. *Hell. J. Nucl. Med.* 2015; 18: 222-227.
 33. Wang S., Wu Y., Zuo Z. et al. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine*. 2018; 59: 499-505.
 34. D'Aurizio F., Villalta D., Metus P. et al. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmunity Rev.* 2015; 14: 363-369.
 35. Vahabi Anaraki P., Aminorroaya A., Amini M. et al. Effect of Vitamin D deficiency treatment on thyroid function and autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *J. Res. Med. Sci.* 2017; 22: 103.
 36. Yasmeh J., Farpour F., Rizzo V. et al. Hashimoto thyroiditis not associated with vitamin D deficiency. *Endocr. Pract.* 2016; 22: 809-813.
 - tologiej serdechno-sosudistoj sistemy: monografiya. Zabajkal'skij gosudarstvennyj universitet. Chita: ZabGU, 2021: 231 (in Russian).
 20. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Associacii geneticheskikh polimorfizmov genov sistemy vitamina D s nekotorymi zabojevanijami cheloveka. *Vjatskij medicinskij vestnik*. 2017; 54 (2): 30-40 (in Russian).
 21. Povoroznjuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Osnovnye jekstraskeletnye jeffekty vitamina D. *Problemy osteologii*. 2014; 17 (3): 22-28.
 22. Povoroznjuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A., Maylyan D.E. Jekstraskeletnye jeffekty vitamina D: rol' v patogeneze serdechno-sosudistyh zabojevanij. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. 2015; 1: 43-51 (in Russian).
 23. Churilov A.V., Maylyan E.A., Dzhelomanova E.S., Lesnichenko D.A. Associacii deficita vitamina D s klinicheskimi projavlenijami klimaktericheskogo sindroma. *Medicosocialnye problemy sem'i*. 2022; 2: 20-27 (in Russian).
 24. Ignatenko G., Lastkov D., Dubovaya A., Ezheleva M., Naumenko Yu. Mediko-ekologicheskie aspekty zdorov'ya. *Zdorov'e cheloveka, teoriya i metodika fizicheskoj kul'tury i sporta*. 2021; 2 (22): 18-38 (in Russian).
 25. Bellan M., Andreoli L., Mele C. et al. Pathophysiological Role and Therapeutic Implications of Vitamin D in Autoimmunity: Focus on Chronic Autoimmune Diseases. *Nutrients*. 2020; 12 (3): 789. doi: 10.3390/nu12030789.
 26. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Rol' vitamina D v reguljacii protivoinfekcionnogo immuniteta. *Krymskij zhurnal jeksperimental'noj i klinicheskoy mediciny*. 2016; 6 (4): 75-82 (in Russian).
 27. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Jekstraskeletnye jeffekty vitamina D: rol' v patogeneze allergicheskix zabojevanij. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina. Farmacija*. 2017; 37 (5): 22-32 (in Russian).
 28. Grant W.B. Vitamin D and viral infections: Infectious diseases, autoimmune diseases, and cancers. *Adv Food Nutr Res*. 2024; 109: 271-314. doi: 10.1016/bs.afnr.2023.12.007.
 29. Murdaca G., Tagliafico L., Page E. et al. Gender Differences in the Interplay between Vitamin D and Microbiota in Allergic and Autoimmune Diseases. *Biomedicines*. 2024; 12 (5): 1023. doi: 10.3390/biomedicines12051023.
 30. Bozkurt N.C., Karbek B., Ucan B. et al. The Association between Severity of Vitamin D Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis. *Endocr. Pract.* 2013; 19: 479-484. doi: 10.4158/EP12376.OR.
 31. Chao G., Zhu Y., Fang L. Correlation between Hashimoto's thyroiditis-related thyroid hormone levels and 25-hydroxyvitamin D. *Front. Endocrinol.* 2020; 11: 4.
 32. Mazokopakis E.E., Papadomanolaki M.G., Tsekouras K.C. et al. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis. *Hell. J. Nucl. Med.* 2015; 18: 222-227.
 33. Wang S., Wu Y., Zuo Z. et al. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine*. 2018; 59: 499-505.
 34. D'Aurizio F., Villalta D., Metus P. et al. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmunity Rev.* 2015; 14: 363-369.
 35. Vahabi Anaraki P., Aminorroaya A., Amini M. et al. Effect of Vitamin D deficiency treatment on thyroid function and autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *J. Res. Med. Sci.* 2017; 22: 103.
 36. Yasmeh J., Farpour F., Rizzo V. et al. Hashimoto thyroiditis not associated with vitamin D deficiency. *Endocr. Pract.* 2016; 22: 809-813.

УДК 611.41+59.085:615.375

А.А. Захаров, В.Г. Лозыченко

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

ОСОБЕННОСТИ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЕЛЕЗЁНКИ И ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС НА ПОЗДНЕМ СРОКЕ ГЕСТАЦИИ

На сегодняшний день специалистами различного профиля наблюдаются разнообразные функциональные нарушения в организме человека, в том числе из-за ухудшения мировой экологической ситуации и увеличения негативной антропогенной нагрузки. Известно, что регуляторные системы организма, включая эндокринную, нервную и иммунную, имеют решающее значение для адаптации к различным воздействиям [4, 6]. Так, основной функцией последней является выработка адекватного и эффективного иммунного ответа, в чем активную роль играет селезёнка. Она является крупным периферическим органом и содержит до 85% лимфоцитов организма, из которых почти половина являются В-клетками. Совместно с лимфатическими узлами, селезёнка играет ключевую роль в обеспечении гуморального иммунитета.

В период беременности происходят кардинальные изменения в женском организме, включающие в себя изменения и в иммунной системе. Для нормально протекающей гестации требуется создание специального механизма подавления иммунной реакции в организме матери, что включает в себя активацию супрессорных клеток. Этот защитный барьер предотвращает отторжение плода и обеспечивает нормальное развитие беременности [7].

В последнее время более значимыми становятся исследования иммунных органов, в том числе селезёнки, при различных воздействиях. На сегодняшний день проведено множество экспериментов по влиянию экзо- и эндогенных факторов на морфофункциональные изменения данного органа, однако не все вопросы изучены достаточно и требуют дальнейших исследований, особенно во время беременности [1, 5, 8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение изменений содержания медиаторов межклеточного взаимодействия в плазме крови и морфометрических параметров селе-

зёнки лабораторных животных в конце третьей недели гестации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 12 самках белых беспородных крыс третьей недели беременности массой 210-250 г. Крысы были разделены на 2 группы: первая группа состояла из животных 3 триместра беременности, вторая – интактная группа небеременных самок. В конце третьего периода гестации лабораторных крыс выводили из эксперимента путем декапитации с применением эфирного наркоза в соответствии с современными этическими нормами [10, 11].

Селезёнку извлекали абдоминальным доступом. После экстракции селезёнки производили её взвешивание и измерение органомерических параметров: относительной и абсолютной массы, длины, ширины, толщины. Объем определяли с помощью градуированного мерного цилиндра методом вытеснения дистиллированной воды.

После фиксации фрагментов селезёнки в 10% растворе нейтрального формалина орган подвергали стандартной гистологической проводке. С целью морфологической оценки производили срезы толщиной 4-6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Полученные гистологические срезы изучали и фотографировали при помощи цифрового программно-аппаратного комплекса. Для измерения микроскопических объектов использовались цифровые изображения, загруженные в программу «Компас-3D 15.2» (АСКОН), с применением соответствующего калибровочного фотофайла, созданного на основе фотографий объекта-микрометра в одинаковых условиях съемки. Данный подход позволил провести микроморфометрические измерения с высокой точностью [3].

В процессе эксперимента проводилось измерение диаметров лимфатического узелка (ЛУ), площадей герминативного центра (ГЦ), центральной артерии (ЦА) и периартериальной зоны (ПЗ), размеров мантийной (МЗ) и маргинальной (МрЗ) зон.

Для изучения иммунологических параметров каждого животного был проведен забор крови из подвздошных сосудов с последующим её центрифугированием с добавлением гепарина. Плазма помещалась в стерильные пробирки с антикоагулянтом и транспортировалась в лабораторию, где хранилась при температуре -18°C до проведения анализа.

С целью определения концентрации медиаторов межклеточного взаимодействия IL-1 β , IL-2, IL-6 и TNF α в плазме крови экспериментальных животных использовался метод иммуноферментного анализа.

Для анализа данных в данном исследовании были использованы методы параметрической статистики. Для проверки подчиненности данных нормальному распределению был применен критерий Шапиро-Уилка. Числовые данные были обработаны с использованием программ Microsoft Office Excel и StatSoft Statistica v6.0, что включало в себя подсчет средних арифметических величин (M), стандартных ошибок средних арифметических (m), а также стандартного отклонения (σ).

Для оценки различий между исследуемыми и интактными группами был использован критерий Стьюдента с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании иммунологических параметров было установлено уменьшение концен-

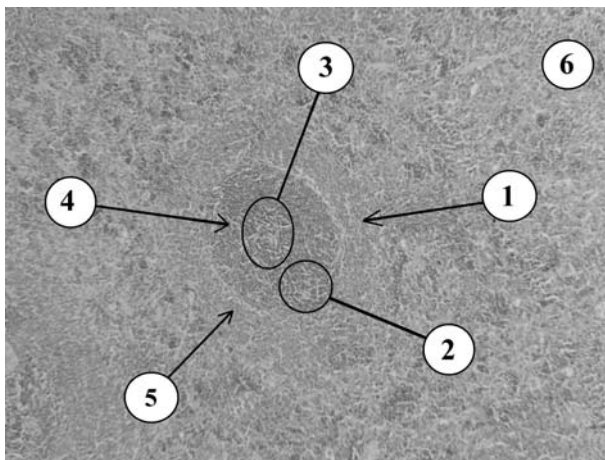
трации медиаторов межклеточного взаимодействия IL-1 β на 4,43%, IL-2 на 3,96%, IL-6 – 4,24% и увеличение TNF α на 4,63% в плазме крови лабораторных животных.

В ходе проведенного эксперимента по окончании третьей недели гестации отмечается, что структура селезенки сохраняла основные морфологические черты, однако были установлены изменения её органометрических и микроморфометрических параметров (см. рис.).

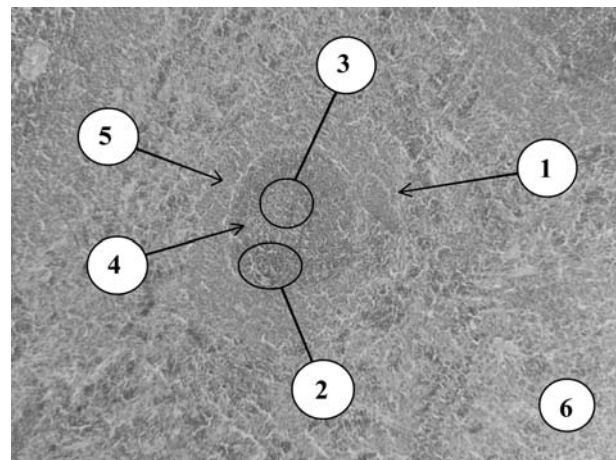
Так, статистически значимые отклонения органометрических показателей наблюдались после окончания 3 недели гестации: абсолютная и относительная масса органа снижалась на 2,12% и 2,17% по отношению к соответствующему значению интактной группы. Линейные показатели изменялись следующим образом: ширина уменьшилась на 5,27%, длина и толщина – на 5,42% и 4,34%. Показатель объема снизился на 4,80%.

В ходе изучения микроморфометрических параметров в конце 3 недели беременности были установлены их статистически значимые различия в изучаемых группах животных (см. табл.).

Анализ научных сведений по данной тематике свидетельствует о том, что гестация является одной из наиболее чувствительных к воздействию факторов окружающей среды состояний организма: в одной из своих работ Т.Ф. Соколова с соавторами исследовала состояние иммунитета у потомства крыс, подвергавшихся воздействию антигенов *Toxoplasma gondii*. Было обнаружено, что неблагоприятные условия, в которых находится мать во время развития лимфоидных структур плода, значительно влияют



а



б

Рис. Фрагмент паренхимы селезенки крыс: а – окончание 3 недели гестации, б – интактная группа: 1 – ЛУ, 2 – ПЗ, 3 – ГЦ, 4 – мантийная зона, 5 – маргинальная зона, 6 – красная пульпа. Окраска: гематоксилин-эозин. Приближение: zoom 18,5, объектив Plan 10x

Таблица.
Морфометрические показатели животных после окончания 3-й недели гестации (M±m, n=6)

	ГЦ, мкм ²	ЦА, мкм ²	МЗ, мкм	МрЗ, мкм	ПЗ, мкм ²	Л/У, больший диаметр, мкм	Л/У, меньший диаметр, мкм
1 группа	42234,78 ±359,68*	4249,78 ±28,28*	192,52 ± 0,69*	192,38 ±0,65*	29103,15 ±161,61*	1006,65 ±1,16*	842,25 ±1,28*
2 группа	44937,43 ±143,57	4495,44 ± 23,55	203,16 ± 0,33	204,17 ±1,04	30834,33 ±154,16	1067,33 ±4,66	890,33 ±1,68

Примечание: * – статистически значимое отличие от интактных данных (p<0,05).

на их функционирование не только в критические моменты формирования иммунной системы после рождения, но также во время полного созревания иммунной системы в период до полового созревания. В этот период физиологические дефициты в иммунной системе, усугубленные воздействием антигена *T. gondii*, могут привести к развитию хронических иммунных патологий. Было выявлено, что чувствительность во время беременности не только изменяет структуру и функции лимфоидных органов, а также количественные показатели клеточного и гуморального иммунитета, но также нарушает сложившиеся взаимосвязи признаков в иммунной системе потомков, чувствительных к антигенам [9].

В своем исследовании И.В. Бобрышева изучала особенности гистологического строения селезенки белой пульпы селезенки белых крыс в различные периоды постнатального онтогенеза в условиях экспериментальной иммуносупрессии. Было выявлено, что введение циклофосфана приводит к изменению морфологических ха-

рактеристик селезенки, проявляющихся в гипоплазии белой пульпы на ранних сроках наблюдения. Наиболее высокий уровень реактивности белой пульпы лимфоидного органа в ответ на введение препарата наблюдается у крыс периода полового созревания [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К концу третьей недели беременности наблюдаются изменения строения селезенки животных, носящие преимущественно количественный характер, на фоне умеренной иммуносупрессии, подтвержденной лабораторно. Отклонения морфометрических параметров органа беременных крыс от данных интактной группы сходны с таковыми при экзогенных воздействиях. Полученные в ходе исследования результаты вызывают интерес к изучению структуры селезенки в условиях иммуносупрессии и иммуностимуляции в разные периоды гестации, результаты которых будут отражены в последующих публикациях.

А.А. Захаров, В.Г. Лозыченко

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

ОСОБЕННОСТИ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЕЛЕЗЁНКИ И ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС НА ПОЗДНЕМ СРОКЕ ГЕСТАЦИИ

В статье приведены результаты изменений морфометрических параметров селезенки и содержания медиаторов межклеточного взаимодействия в плазме крови белых крыс в конце третьей недели гестации. Эксперимент проводился на 12 самках: первая группа состояла из животных 3 недели беременности, вторая – интактная группа небеременных крыс. С целью изучения особенностей состояния иммунной системы было проведено определение концентрации медиаторов межклеточного взаимодействия IL-1β, IL-2, IL-6 и TNFα в плазме крови лабораторных животных. Определяли линейные размеры (длину, ширину, толщину), относительную и абсолютную массу, объём органа. При исследовании микроморфометрических параметров измеряли диаметры лимфатического узелка, площадь герминативного центра, цен-

тральной артерии и периартериальной зоны, ширину мантийной и маргинальной зон. В ходе эксперимента установлено уменьшение относительной и абсолютной массы органа, линейных размеров, объема, а также уменьшение всех микроморфометрических показателей в те же сроки наблюдения. Так же отмечается снижение иммунологических параметров – концентрации цитокинов в плазме крови белых крыс. К концу третьей недели беременности наблюдаются изменения строения селезенки животных, носящие преимущественно количественный характер, на фоне умеренной иммуносупрессии, подтвержденной лабораторно.

Ключевые слова: селезенка, крыса, беременность, интактная группа.

A.A. Zakharov, V.G. Lozychenko

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

FEATURES OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE SPLEEN AND CHANGES IN THE IMMUNOLOGICAL STATUS OF LABORATORY RATS IN LATE GESTATION

The article presents the results of changes in the morphometric parameters of the spleen and the level of mediators of intercellular interaction in the blood plasma of white rats at the end of the third week of gestation. The experiment was carried out on 12 females: the first group included the animals of 3rd weeks of pregnancy, the second - an intact group of non-pregnant rats. In order to study the characteristics of the state of the immune system, the concentration of intercellular interaction mediators IL-1 β , IL-2, IL-6 and TNF α in the blood plasma of laboratory animals was determined. Linear dimensions (length, width, thickness), relative and absolute mass, and organ volume were determined. When studying micromorphometric parameters, the diameters of the lymph

node, the area of the germinal center, the central artery and the periarterial zone, the width of the mantle and marginal zones were measured. During the experiment, a decrease in the relative and absolute mass of the organ, linear dimensions, volume, as well as a decrease in all micromorphometric indicators during the same observation period was established. There is also a decrease in immunological parameters – the concentration of cytokines in the blood plasma of white rats. By the end of the third week of pregnancy, changes in the structure of the spleen of animals are observed, which are mainly quantitative in nature, against the background of moderate immunosuppression, confirmed by laboratory.

Key words: spleen, rat, pregnancy, intact group.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахмет А.А., Коплик Е.В. Реакция селезенки у активных и пассивных крыс при стрессорном воздействии, с предварительным введением синтетического аналога АКГТ-семакса. Академический журнал Западной Сибири. 2014; 10 (51): 115-116.
2. Бобрышева И.В. Морфологическая реактивность селезенки крыс различных возрастных периодов при иммуносупрессии. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015; 6: 53.
3. Вергунова В.В., Захаров А.А. Влияние метотрексат-индуцированной иммуносупрессии на морфометрические показатели тимуса крыс в начальные сроки гестации. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2023; 21 (1): 68-72.
4. Захаров А.А., Дикая А.А. Особенности строения эпифиза экспериментальных животных при иммуностимуляции. Journal of Siberian Medical Sciences. 2023; 7 (2): 54-61. doi: 10.31549/2542-1174-2023-7-2-54-61
5. Капитонова М.Ю., Кузнецов С.Л., Фуад С.Б.С.А., Дегтярь Ю.В., Хлебников В.В., Нестерова А.А., Чернов Д.А. Иммуногистохимическая характеристика селезенки при действии различных видов стрессоров. Морфология. 2009; 136 (5): 61-66.
6. Кашченко С.А., Захаров А.А. Изменения строения придатков семенников крыс репродуктивного периода в условиях иммуносупрессии. Вестник СурГУ. Медицина. 2018; 2 (36): 85-90.
7. Киселев О.И. Иммуносупрессия при беременности и грипп. Вопросы вирусологии. 2012; 57(6): 5-8.
8. Макалиш Т.П. Ультраструктура селезенки крыс различных возрастов после введения ксеногенной спинномозговой жидкости. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2017; 7 (4): 48-52.
9. Соколова Т.Ф., Новиков Д.Г., Индутный А.В., Турок Н.Е., Величко Г.Н. Состояние иммунитета у потомства крыс, подвергавшихся воздействию антигенов тохопlasma gondii. Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13 (5): 93-101.
10. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with the requirements of the European Economic Area. St. Petersburg, 2012. 276:0033: 0079: EN: PDF
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg; 1986: 52.

REFERENCES

1. Bakhmet A.A., Koplík E.V. Reaktsiya selezhenki u aktivnykh i passivnykh krysv pri stressornom vozdeistvii, s predvaritel'nyim vvedeniem sinteticheskogo analoga AKTG-semaksa. Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri. 2014; 10 (51): 115-116 (in Russian).
2. Bobrysheva I.V. Morfoloģicheskaya reaktivnost' selezhenki krysv razlichnykh vozrastnykh periodov pri immunosupressii. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015; 6: 53 (in Russian).
3. Vergunova V.V., Zakharov A.A. Vliyanie metotreksat-indutsirovannoi immunosupressii na morfometricheskie pokazateli timusa krysv v nachal'nye sroki gestatsii. Morfoloģicheskii al'manakh imeni V.G. Koveshnikova. 2023; 21 (1): 68-72 (in Russian).
4. Zaharov A.A., Dikaya A.A. Osobennosti stroeniya epifiza eksperimental'nykh zhivotnykh pri immunostimulyacii. Journal of Siberian Medical Sciences. 2023; 7 (2): 54-61 (in Russian). doi: 10.31549/2542-1174-2023-7-2-54-61
5. Kapitonova M.Yu., Kuznetsov S.L., Fuad S.B.S.A., Degtyar' Yu.V., Khlebnikov V.V., Nesterova A.A., Chernov D.A. Immunogistokhimicheskaya kharakteristika selezhenki pri deistvii razlichnykh vidov stressorov. Morfoloģiya. 2009; 136 (5): 61-66 (in Russian).
6. Kashchenko S.A., Zakharov A.A. Izmeneniya stroeniya pridatkov semennikov krysv reproduktivnogo perioda v usloviyakh immunosupressii. Vestnik SurGU. Medicina. 2018; 2 (36): 85-90 (in Russian).
7. Kiselev O.I. Immunosupressiya pri beremennosti i gripp. Voprosy virusologii. 2012; 57(6): 5-8 (in Russian).
8. Makalish T.P. Ul'trastruktura selezhenki krysv razlichnykh vozrastov posle vvedeniya ksenogennoi spinnomozgovoi zhidkosti. Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny. 2017; 7 (4): 48-52 (in Russian).
9. Sokolova T.F., Novikov D.G., Indutnyi A.V., Turok N.E, Velichko G.N. Sostoyanie immuniteta u potomstva krysv, podvergavshikhsya vozdeistviyu antigenov toxoplasma gondii. Byulleten' sibirskoi meditsiny. 2014; 13 (5): 93-101 (in Russian).
10. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with the requirements of the European Economic Area. St. Petersburg, 2012. 276:0033: 0079: EN: PDF
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg; 1986: 52.

УДК 616.728.3-002-085-055.2:612.015.348

И.А. Плахотников¹, П.Н. Федulichев², Н.А. Резниченко², Д.А. Лесниченко¹¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк²Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки, Симферополь

ПОКАЗАТЕЛИ НАСЫЩЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D У ЖЕНЩИН С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Витамином D именуют группу жирорастворимых стероидных соединений различного происхождения со сходной химической структурой и одинаковыми биологическими эффектами. Наиболее известная физиологическая роль витамина D заключается в контроле гомеостаза кальция и фосфора. Установлено, что при нормальной обеспеченности организма витамином происходит абсорбция в кишечнике до 40% поступающего с пищей кальция. При дефиците же витамина вышеуказанный показатель снижается до 10-15% и ниже. Поддерживая нормальную минерализацию скелета, несомненно, витамин D играет критическую роль в метаболизме костной ткани. Поэтому дефицит его приводит к развитию рахита и остеопороза [1-5].

Необходимо учитывать то, что роль витамина D не ограничивается только лишь регуляцией минерального обмена и влиянием на костную ткань. В последние годы появляются новые данные о внескелетных его свойствах. Результаты изучения плеiotропных эффектов витамина свидетельствуют о его роли в патогенезе различной патологии у взрослых и детей – сердечно-сосудистых и нервных заболеваний, онкопатологии, метаболических и климактерических расстройств и т.д. [6-12].

Обусловлено это присутствием специфических рецепторов витамина D (VDR) в различных тканях и органах человека, которые не участвуют в обмене кальция. Экспрессия рецептора обнаружена в тканях кожи, дыхательных и мочевыводящих путей, жировой ткани, скелетных мышцах, молочной железе, кровеносных сосудах, нервной ткани, в том числе в головном мозге, и т.д.

Как оказалось, VDR присутствует также и в иммунокомпетентных клетках. Поэтому посредством этих рецепторов витамин D участвует в регуляции иммунного ответа. Активная форма витамина D стимулирует секрецию перекиси водорода в моноцитах человека, увеличивая потенциал окислительного взрыва. Ви-

тамин D индуцирует экспрессию кателицидина, пептида с широким спектром антимикробной активности. Влияние кальцитриола на факторы адаптивного иммунитета характеризуется такими эффектами, как угнетение выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкины -2, -12, -17), подавление презентации антигена дендритными клетками. Вместе с этим витамин стимулирует пролиферацию и дифференцировку T-регуляторных клеток, которые обладают противовоспалительным действием.

Эти иммуностропные свойства витамина D, вероятно, и являются ответственными за обнаруженные благоприятные эффекты витамина при заболеваниях, в патогенезе которых важную роль имеют иммунные нарушения. Обнаружено, что дефицит витамина D сочетается с повышенной восприимчивостью к инфекционной патологии, более тяжелому ее течению [13]. Получены также свидетельства о наличии обратной ассоциации между уровнем витамина D и аллергической патологией [14].

Учитывая иммунорегуляторные свойства витамина D, предполагается, что дефицит его может быть одной из причин развития аутоиммунных и воспалительных заболеваний, в том числе остеоартрита (ОА).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать насыщенность витамином D организма женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование отобрали 169 женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов, из которых сформировали основную группу. 270 женщин, не имевшие патологии суставов, вошли в контрольную груп-

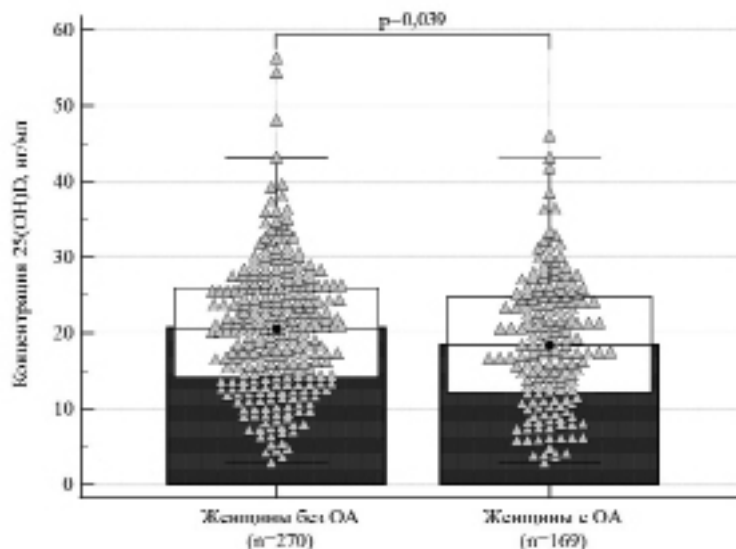


Рис. 1. Сывороточные концентрации 25(OH)D у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

пу. Обе группы были сопоставимы по возрасту и длительности постменопаузы. Показатели медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]) возраста в контрольной и основной группах составили соответственно 62 [55; 69] года и 61 [56; 68] год ($p=0,795$). Аналогичные значения длительности постменопаузы в контрольной группе составили 14 [7; 20] лет, а среди женщин с ОА коленных суставов – 12 [6; 19] лет ($p=0,244$).

Критерии включения в исследование: женский пол, постменопауза, остеоартрит коленных суставов, письменное добровольное информированное согласие. Критерии исключения: мужской пол, травмы и заболевания суставов, заболевания эндокринной и иммунной систем, ревматическая, психическая, онкологическая и гематологическая патология, острые или хронические воспалительные заболевания.

Всех женщин обследовали на уровне 25(OH)D, для чего использовали сыворотку крови, забранную утром натощак. Исследование выполняли методом иммуноферментного анализа. Для этого использовали коммерческие наборы реагентов производства «DRG Instruments GmbH» (Германия). Тест-системы характеризовались аналитической чувствительностью 2,89 нг/мл и диапазоном измерений 25(OH)D в пределах от 2,9 нг/мл до 130 нг/мл. Также сыворотку крови при помощи количественного иммуноферментного анализа тестировали на показатели висфатина (тест-системы производства «Cusabio Biotech», США) и интерлейкинов (IL) -1 β , -4, -10 (тест-системы производства «Вектор-Бест», РФ).

С использованием пакета статистических программ «Медстат» при описательной статист-

ке рассчитывали медиану и квартили (Me [Q1; Q3]), а полученные результаты в группах сравнивали с помощью U-теста Манна-Уитни. Для оценки интенсивности и направленности связей между изученными показателями использовали ранговую корреляцию Спирмена (r_s). Достоверными считали результаты при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенными исследованиями установлено снижение показателей насыщенности витамином D в группе женщин постменопаузального возраста, имеющих остеоартрит коленных суставов (рис. 1.). В основной группе показатели медианы и межквартильного размаха 25(OH)D составили 18,4 [12,1; 24,8] нг/мл. В контрольной же группе аналогичный показатель был достоверно выше и определялся на уровне 20,6 [14,1; 26,0] нг/мл ($p=0,039$).

Следует отметить, что наряду с изменениями уровней витамина D у пациентов с ОА коленных суставов было установлено увеличение системной продукции висфатина (19,6 [14,2; 25,5] нг/мл против 6,8 [4,6; 9,1] нг/мл в контроле; $p<0,001$) и IL-1 β (4,3 [1,8; 10,1] пг/мл против 2,6 [1,5; 4,1] пг/мл в контроле; $p<0,001$). Вместе с этим при гонартрите не было обнаружено существенных изменений уровней IL-4 (2,4 [0,4; 3,9] пг/мл против 2,2 [0,8; 3,3] пг/мл в контроле; $p=0,535$) и IL-10 (4,9 [2,6; 10,7] пг/мл против 4,2 [2,0; 8,5] пг/мл в контроле; $p=0,117$).

Корреляционный анализ показал, что значения 25(OH)D имели отрицательные связи с отдельными лабораторными и клинико-инструментальными данными (рис. 2. и рис. 3.). Показатели 25(OH)D характеризовались нали-

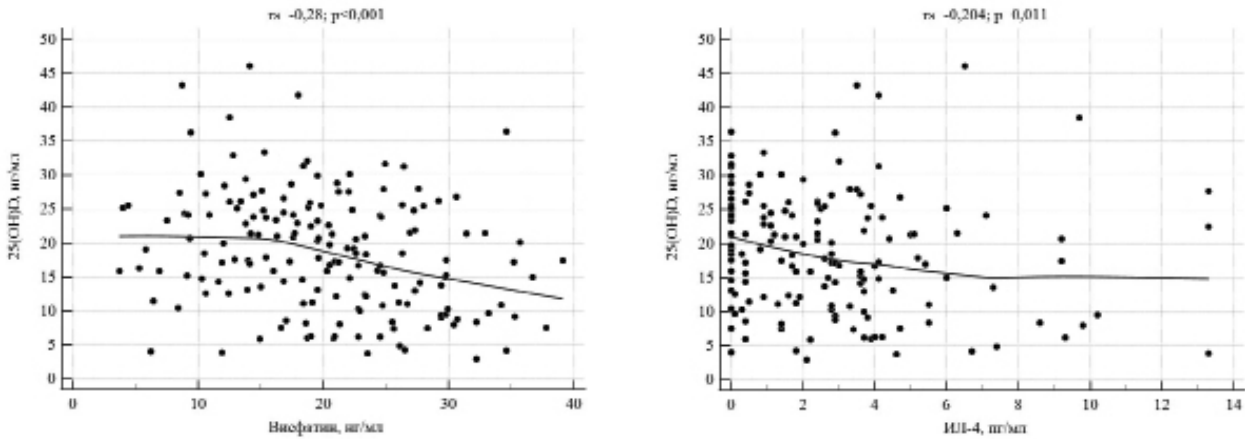


Рис. 2. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции Спирмена сывороточных уровней 25(ОН)D с концентрациями висфатина и IL-4 у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

чием обратной ассоциации с уровнями IL-4 ($rs=-0,20$; $p=0,011$) и висфатина ($rs=-0,28$; $p<0,001$). Также была выявлена отрицательная корреляция концентраций 25(ОН)D с рентгенологической стадией остеоартрита коленных суставов по Kellgren-Lawrence ($rs=-0,22$; $p=0,005$) и классом функциональной недостаточности ($rs=-0,27$; $p<0,001$).

Таким образом, при выполнении работы установлено снижение насыщенности витамином D организма женщин постменопаузального возраста, имеющих ОА коленных суставов ($p=0,039$), а также увеличение у них системной продукции висфатина и IL-1 β ($p<0,001$). При этом концентрации 25(ОН)D показали отрицательную корреляционную связь со стадией остеоартрита по Kellgren-Lawrence, показателем функциональной недостаточности, уровнями в сыворотке крови IL-4 и висфатина ($p<0,05$).

Полученные нами данные свидетельствуют о неблагоприятной роли дефицита витамина D в патогенезе ОА – снижение уровней витамина сочетается с более выраженными проявлениями гонартрита. Необходимо отметить, что в большинстве выполненных к настоящему времени исследований, посвященных изучению патогенетической значимости витамина D при ОА, получены аналогичные результаты, которые согласуются с нашими данными. В этих работах констатируется, что дефицит витамина D может быть фактором риска развития заболевания суставов, а низкие показатели витамина связаны с уменьшенной толщиной хряща, его дистрофическими изменениями и увеличением тяжести поражения коленного сустава [15, 16]. На основании этих результатов уже сейчас активно обсуждается перспектива применения в качестве средства для терапии остеоартрита препаратов

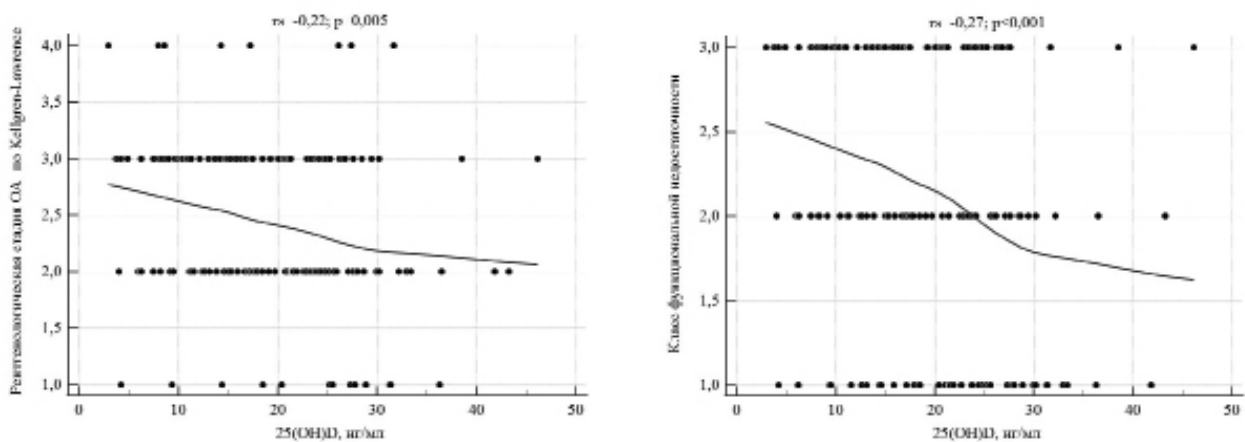


Рис. 3. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции Спирмена сывороточных уровней 25(ОН)D с клинико-инструментальными характеристиками остеоартрита коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

витамина D, особенно при дефиците этого витамина [17].

Вместе с тем есть работы, в которых отрицается возможная роль витамина D в патогенезе ОА и предполагается, что снижение 25(ОН)D при ОА может быть не причиной, а следствием развития заболевания. В частности, возникновение дефицита витамина при ОА может быть обусловлено наличием хронического воспалительного процесса, снижением солнечной инсоляции из-за ограничения двигательной активности больного в случае поражения коленных или тазобедренных суставов.

Так, по результатам 10-летнего наблюдения за 5274 участниками исследования в Финляндии авторы не подтвердили то, что низкие уровни 25(ОН)D в сыворотке крови способствуют развитию ОА коленного или тазобедренного суставов [18]. Кроме того, есть единичные исследования, в которых получен совершенно непредсказуемый, а именно обратный ожидаемому результату, эффект витамина D. Так, при обследовании более 20 тыс. участников исследования в возрасте старше 40 лет было установлено, что более высокие уровни 25(ОН)D в сыворотке крови связаны не с низкой, а с повышенной распространенностью остеоартрита [19].

Исходя из вышеизложенного, представляется необходимым проведение дополнительных как экспериментальных, так и клинических масштабных исследований с целью изучения ассоциаций 25(ОН)D с риском развития ОА, тяже-

стью заболевания, степенью его прогрессирования и т.д. Также для расшифровки полученных к настоящему времени противоречивых результатов большое значение могут иметь работы, направленные на анализ патогенетической и клинической эффективности назначения препаратов витамина D как для лечения ОА коленных суставов, так и для профилактики заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие остеоартрита коленных суставов у женщин постменопаузального возраста сочетается с уменьшением концентраций 25(ОН)D ($p=0,039$). Снижение насыщенности организма женщин витамином D при ОА сопровождается увеличением системной продукции висфатина и IL-1 β ($p<0,001$) при отсутствии изменений уровней IL-4 и IL-10 ($p>0,05$). Показатели 25(ОН)D имеют отрицательную корреляционную связь со стадией остеоартрита по Kellgren-Lawrence, показателем функциональной недостаточности, уровнями в сыворотке крови IL-4 и висфатина ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований, направленных на изучение роли витамина D при ОА коленных суставов у женщин в возрасте старше 50 лет, а также поиска доказательств для обоснования использования препаратов витамина D при вышеуказанном заболевании.

И.А. Плахотников¹, П.Н. Федулчев², Н.А. Резниченко², Д.А. Лесниченко¹

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

²Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки, Симферополь

ПОКАЗАТЕЛИ НАСЫЩЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D У ЖЕНЩИН С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Цель работы. Исследовать насыщенность витамином D организма женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов. Материалы и методы. В исследование было отобрано 169 женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов. Контрольную группу составили 270 женщин аналогичного возраста без патологии суставов. Результаты. Наличие остеоартрита коленных суставов у женщин постменопаузального возраста сочеталось с уменьшением концентраций 25(ОН)D (18,4 [12,1; 24,8] нг/мл против 20,6 [14,1; 26,0] нг/мл в контроле; $p=0,039$). Кроме того, обследованные женщины с остеоартритом характеризовались увеличением системной продукции висфатина и IL-1 β ($p<0,001$) при отсутствии изменений уровней IL-4 и IL-10 ($p>0,05$).

Корреляционный анализ показал наличие отрицательных ассоциаций сывороточных значений 25(ОН)D со стадией остеоартрита по Kellgren-Lawrence, показателем функциональной недостаточности, уровнями в сыворотке крови IL-4 и висфатина ($p<0,05$). Заключение. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований по изучению роли витамина D при ОА коленных суставов у женщин в возрасте старше 50 лет, а также поиска доказательств для обоснования использования препаратов витамина D при вышеуказанном заболевании.

Ключевые слова: женщины, постменопауза, остеоартрит, витамин D.

I.A. Plahotnikov¹, P.N. Fedulichev², N.A. Reznichenko², D.A. Lesnichenko¹

¹FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk
²S.I. Georgievsky Medical Institute of Vernadsky CFU, Simferopol

INDICATORS OF VITAMIN D SATURATION OF WOMEN WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Objective. To study the vitamin D saturation of the postmenopausal women with knee osteoarthritis. **Materials and methods.** The study included 169 postmenopausal women with knee osteoarthritis. The control group consisted of 270 women of the same age without joint pathology. **Results.** The presence of knee osteoarthritis in postmenopausal women was combined with a decrease in 25(OH)D concentrations (18.4 [12.1; 24.8] ng/ml versus 20.6 [14.1; 26.0] ng/ml in control; $p=0.039$). In addition, the examined women with osteoarthritis were characterized by an increase in systemic production of visfatin and IL-1 β ($p<0.001$) with no changes in the levels of IL-4 and

IL-10 ($p>0.05$). Correlation analysis showed the presence of negative associations of serum 25(OH)D values with the Kellgren-Lawrence stage of osteoarthritis, an indicator of functional impairment, and serum levels of IL-4 and visfatin ($p<0.05$). **Conclusion.** The data obtained indicate the need for further research to study the role of vitamin D in knee osteoarthritis in women over 50 years of age, as well as to search for evidence to justify the use of vitamin D preparations in the above disease.

Key words: women, postmenopause, osteoarthritis, vitamin D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2017; 38 (12): 12-21.
2. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе. Медико-социальные проблемы семьи. 2018; (1): 41-48.
3. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018; Т. 8, 1: 36-42.
4. Панасенко Л.М., Нефедова Ж.В., Карцева Т.В. и др. Анализ факторов риска формирования недостаточности и дефицита витамина D у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2023; 68 (1): 91-96. doi: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-91-96
5. Пигарова Е.А. Рахит нашего времени: современная диагностика и лечение. Медицинский совет. 2020; (18): 14-20. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-14-20
6. Захарова И.Н., Долбня С.В., Курьянинова В.А. и др. Роль витамина D в формировании здоровья детей дошкольного возраста. Медицинский совет. 2021; (1): 37-48. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-37-48
7. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения: взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечно-сосудистой системы. Чита; 2021. 231.
8. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Ляшенко Е.Г. и др. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с дислипидемией. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2021; 25 (1): 5-9.
9. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Ассоциации генетических полиморфизмов генов системы витамина D с некоторыми заболеваниями человека. Вятский медицинский вестник. 2017; 54 (2): 30-40.
10. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Основные экстраскелетные эффекты витамина D. Проблемы остеологии. 2014; 17 (3): 22-28.
11. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Боль. Суставы. Позвоночник. 2015; (1): 43-51.
12. Чурилов А.В., Майлян Э.А., Джеломанова Е.С., Лесниченко Д.А. Ассоциации дефицита витамина D с клиническими проявлениями климактерического синдрома.

REFERENCES

1. Maylyan E.A. Associacii polimorfizma 283 A>G (BSMI) gena receptora vitamina D s osteoporozom u zhenshhin v zavisimosti ot dlitel'nosti postmenopauzy. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina. Farmacija. 2017; 38 (12): 12-21 (in Russian).
2. Maylyan E.A., Ignatenko N.A., Reznichenko N.A. Urovni gormonov i markerov kostnogo obmena pri postmenopauzal'nom osteoporoze. Mediko-social'nye problemy sem'i. 2018; (1): 41-48 (in Russian).
3. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Ignatenko G.A. Syvorotochnye urovni tsitokinov pri postmenopauzal'nom osteoporoze. Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny. 2018; Т. 8, 1: 36-42 (in Russian).
4. Panasenko L.M., Nefedova Zh.V., Kur'janinova V.A. i dr. Analiz faktorov riska formirovaniya nedostatochnosti i deficita vitamina D u detej. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2023; 68 (1): 91-96 (in Russian). doi: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-91-96
5. Pigarova E.A. Rahit nashego vremeni: sovremennaja diagnostika i lechenie. Medicinskij sovet. 2020; (18): 14-20 (in Russian). doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-14-20
6. Zaharova I.N., Dolbnja S.V., Kur'janinova V.A. i dr. Rol' vitamina D v formirovanii zdorov'ja detej doskol'nogo vozrasta. Medicinskij sovet. 2021; (1): 37-48 (in Russian). doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-37-48
7. Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaja A.V. i dr. Vlijanie zagryaznenija okruzhajushhej sredy na sostojanie zdorov'ja naselenija: vzaimosvjaz' disjelementoza s razlichnoj patologiej serdechno-sosudistoj sistemy. Chita; 2021. 231 (in Russian).
8. Ignatenko G.A., Mulin I.V., Ljashenko E.G. i dr. Kachestvo zhizni bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'ju legkih, associirovannoj s dislipidemiej. Vestnik gigeny i jepidemiologii. 2021; 25 (1): 5-9 (in Russian).
9. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Associacii geneticheskikh polimorfizmov genov sistemy vitamina D s nekotorymi zabojevanijami cheloveka. Vjatskij medicinskij vestnik. 2017; 54 (2): 30-40 (in Russian).
10. Povoroznjuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Osnovnye jekstraskeljetnye jeffekty vitamina D. Problemy osteologii. 2014; 17 (3): 22-28 (in Russian).
11. Povoroznjuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A., Maylyan D.E. Jekstraskeljetnye jeffekty vitamina D: rol' v patogeneze serdechno-sosudistyh zabojevanij. Bol'. Sustavy. Pozvonochnik. 2015; (1): 43-51 (in Russian).
12. Churilov A.V., Maylyan E.A., Dzhelomanova E.S., Lesnichenko D.A. Associacii deficita vitamina D s klinicheskimi projavlenijami klimaktericheskogo sindroma. Mediko-social'nye problemy sem'i. 2022; (2): 20-27 (in Russian).

- Медико-социальные проблемы семьи. 2022; (2): 20-27.
13. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Роль витамина D в регуляции противoinфекционного иммунитета. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016; 6 (4): 75-82.
 14. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Экстра-скелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе аллергических заболеваний. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2017; 37 (5): 22-32.
 15. Garfinkel R.J., Dilisio M.F., Agrawal D.K. Vitamin D and Its Effects on Articular Cartilage and Osteoarthritis. *Orthop J Sports Med.* 2017; 5 (6): 2325967117711376. doi: 10.1177/2325967117711376
 16. Naik S., Sahu S., Bandyopadhyay D., Tripathy S. Serum levels of osteoprotegerin, RANK-L & vitamin D in different stages of osteoarthritis of the knee. *Indian J Med Res.* 2021; 154 (3): 491-496. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_873_19
 17. Матюшкина А.И., Иванова Е.А., Воронина Т.А. Остеоартроз как возможное новое показание к применению известных лекарственных средств. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022; 85 (4): 39-43.
 18. Konstari S., Kaila-Kangas L., Jääskeläinen T. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of knee and hip osteoarthritis leading to hospitalization: a cohort study of 5274 Finns. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53 (10): 1778-82. doi: 10.1093/rheumatology/keu178
 19. Yu G., Lin Y., Dai H. et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis: A national population-based analysis of NHANES 2001-2018. *Front Nutr.* 2023; 10: 1016809. doi: 10.3389/fnut.2023.1016809
 13. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Rol' vitamina D v reguljacii protivoinfekcionnogo immuniteta. *Krymskij zhurnal jeksperimental'noj i klinicheskoj mediciny.* 2016; 6 (4): 75-82 (in Russian).
 14. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Jekstraskeljetnye jeffekty vitamina D: rol' v patogeneze allergicheskikh zabolevanij. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina. Farmacija.* 2017; 37 (5): 22-32 (in Russian).
 15. Garfinkel R.J., Dilisio M.F., Agrawal D.K. Vitamin D and Its Effects on Articular Cartilage and Osteoarthritis. *Orthop J Sports Med.* 2017; 5 (6): 2325967117711376. doi: 10.1177/2325967117711376
 16. Naik S., Sahu S., Bandyopadhyay D., Tripathy S. Serum levels of osteoprotegerin, RANK-L & vitamin D in different stages of osteoarthritis of the knee. *Indian J Med Res.* 2021; 154 (3): 491-496. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_873_19
 17. Matjushkina A.I., Ivanova E.A., Voronina T.A. Osteoartroz kak vozmozhnoe novoe pokazanie k primeneniju izvestnyh lekarstvennyh sredstv. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija.* 2022; 85 (4): 39-43.
 18. Konstari S., Kaila-Kangas L., Jääskeläinen T. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of knee and hip osteoarthritis leading to hospitalization: a cohort study of 5274 Finns. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53 (10): 1778-82. doi: 10.1093/rheumatology/keu178
 19. Yu G., Lin Y., Dai H. et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis: A national population-based analysis of NHANES 2001-2018. *Front Nutr.* 2023; 10: 1016809. doi: 10.3389/fnut.2023.1016809

УДК 618.2/3-08:355 01

Г.В. Былым, О.В. Носкова, Е.А. Христоч, С.А. Джеломанова, Е.В. Литвинова

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

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И ОБМЕН КАТЕХОЛАМИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЕННОГО ВРЕМЕНИ

Не подлежит сомнению тот факт, что пребывание беременной женщины в регионе военных действий оказывает пагубное влияние на ее здоровье. У многих женщин отсутствует нормальные условия жизни. На фоне постоянных звуков выстрелов, поступления негативной информации, наличия ранений изменяется психоэмоциональное состояние (ПЭС), развиваются акушерские заболевания и/или происходит обострение соматической патологии. Указанные факторы, влияют на течение беременности, состояние плода и новорожденного и на процесс родов [1]. Патогенетические механизмы влияния психоэмоционального напряжения на течение беременности и ее исходы активно изучаются. [1, 2].

В организме беременной женщины происходят физиологические изменения гормонального фона, она сложнее переносит стрессовые ситуации, медленнее к ним адаптируется. В ответ на стресс кора надпочечников матери вырабатывает кортизол. Кортизол способен проникать сквозь плаценту к плоду, у которого в норме низкие уровни этого гормона. Дополнительное количество кортизола может вызывать нарушение закладки нервной системы эмбриона, на поздних сроках h- влиять на созревание плода.

Также во время стрессовой реакции выделяются катехоламины: адреналин, норадреналин. Если уровень кортизола увеличивается при стрессе постепенно, то катехоламины вырабатываются сразу и в большой концентрации. Они не могут проникнуть к плоду через гемато-плацентарный барьер, но их высокая концентрация в крови матери вызывает сужение сосудов в плаценте. Из-за спазма плацентарных сосудов плоду не хватает кислорода и питательных веществ, что приводит к его внутриутробной гипоксии. При долгом ухудшении кровообращения в плаценте у плода «включается» режим энергосбережения – он расходует свои собственные ресурсы [3, 4].

По данным исследований, тревожность является непосредственной причиной повышения

уровня гормонов стресса в организме женщины: катехоламинов и кортикостероидов, и нарушения гормонального статуса в целом. Гормональные нарушения, в итоге приводят к токсикозу первой половины беременности (46,26%), развитию преэклампсии (45,5%), формированию хронической плацентарной недостаточности в третьем триместре (56,65%), к затяжным родам и экстренному кесареву сечению [5, 6].

Другие исследования отмечают связь между стрессом у беременной женщины и психическим развитием ребенка. Установлено, что повышенный уровень кортизола в конце III триместра беременности связан с низким уровнем психомоторного развития младенца в возрасте 3-8 месяцев, а также с высоким уровнем тревожности и страхов у детей 14-18 месяцев. В более старшем возрасте такие дети могут иметь трудности с адаптацией и обучением, возможны задержка развития речи, высокий уровень тревожности и раздражительности, дефицит внимания и гиперактивность [7, 8].

Учитывая полученные данные, а также наличие негативного психотравмирующего опыта (нахождения в зоне военного конфликта), является целесообразным разработку направленного, адекватного к ситуации, стресс-лимитирующего сопровождения беременной женщины с целью предупреждения развития осложнений беременности, родов, состояния плода и новорожденного [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью нашего исследования явилось повышение эффективности комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленного на снижение частоты материнской и перинатальной заболеваемости у беременных, проживающих в регионе военного конфликта путем

влияния на состояние психоэмоциональной и симпатоадреналовой системы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 116 женщин, из них 91 беременных, проживающих в регионе военного конфликта и 25 здоровых беременных, проживавших в довоенное время.

Эффективность лечебных мероприятий изучали у 91 беременных, проживающих в регионе военного конфликта. Из них 46 беременных, получавших терапию по общепринятой методике, составили группу сравнения. Они наблюдались в женской консультации по месту жительства, получали седативную терапию препаратами растительного происхождения и ацетилсалициловую кислоту. В основную клиническую группу вошли 45 беременных, получавших разработанный нами комплекс лечебно-профилактических мероприятий, включающий методы рациональной психокоррекции.

Обе группы беременных были сопоставимы по возрасту, по гинекологическому, акушерскому и соматическому анамнезу. При разделе больных использовали принцип рандомизации.

Критерии включения в исследование: беременные женщины в сроке гестации 36-39 недель, письменное добровольное информированное согласие. Критерии исключения: отягощенный акушерско – гинекологический и соматический анамнез беременных женщин.

Все клинические исследования были проведены с соблюдением этических норм, предусмотренных Хельсинской Декларацией 1975 г. и поправками 2005 г.

При изучении адаптационных возможностей организма, в частности психосоматической адаптивности, оценивали личностную и реактивную тревожность, адаптивные ресурсы личности и резерва адаптивных механизмов по экспресс-методикам, основанным на:

- оценке личностной и реактивной тревожности (тест Спилбергера), одна из модификаций которой позволяет определить уровень функциональных возможностей (УФВ) психической адаптации. По количественным критериям экспресс-оценки УФВ выделено V классов актуального психического состояния: очень высокий, высокий, средний, низкий и очень низкий.

- оценке различных психосоматических и личностных параметров человека с помощью метода цветового выбора (тест Люшера), одна из модификаций которого позволяет определить степень адаптивности человека.

Интегральную оценку психоэмоционального состояния (ПЭС) и определение степени пси-

хоэмоционального напряжения (ПЭН) проводили с помощью автоматизированной системы клинико-психологических исследований в акушерско-гинекологической практике, которая включает предварительно выбранные методом экспертного анализа адаптированные компьютеризированные методики. Клинико-психологический анализ проводился по программе, которая учитывает все обследование с определением степени ПЭН и возможных причинах его происхождения. Результаты исследования ПЭС обработаны посредством программы «Statistica for Windows 6,0» [10].

Функциональное состояние симпатоадреналовой системы оценивали по уровню экскреции катехоламинов и их предшественников: дигидроксифенилаланина (ДОФА), дофамина (ДА), норадреналина (НА) и адреналина (А) флюорометрическим методом в суточной моче (Э. Ш. Матлина с соавт., 1965) на приборе БИАН-130 (М-800).

Все полученные данные клинико-лабораторных исследований обрабатывали методами вариационной статистики, принятой в биологии и медицине. Достоверность различий для абсолютных величин оценивали по критерию Стьюдента-Фишера, а для относительных величин – по методу углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведен сравнительный анализ течения беременности и родов, функционального состояния симпатоадреналовой системы и психоэмоционального состояния у беременных проживающих в регионе военного конфликта

Интегральная оценка ПЭС показала, что в группе сравнения беременных состояние психоэмоциональной стабильности не наблюдалось. В этой группе 10 (21,7%) беременных находились в состоянии ПЭН легкой степени, 20 (43,5%) женщин имели среднюю степень ПЭН и 16 (34,8%) беременных находились в состоянии ПЭН тяжелой степени. При оценке личностной и реактивной тревожности по тесту Спилбергера в группе сравнения 26 (56,5%) беременных относились к V и IV функциональным классам, которые характеризуются низким уровнем функциональных возможностей психической адаптации. У них наблюдался повышенный уровень реактивной тревожности. В группе здоровых беременных отсутствовали женщины, относившиеся к V и IV функциональным классам.

По данным теста Люшера в группе сравнения 36 (78,3%) беременных с ПЭН различной степени тяжести относились к классу «неадаптивных» и обладали низким уровнем саморегуля-

ции. В группе сравнения только 10 (21,7%) беременных, проживающих в регионе военного конфликта, относились к классу «адаптивных» и обладали удовлетворительными компенсаторно приспособительными реакциями. В группе здоровых беременных низкий уровень саморегуляции не наблюдался.

Проведенные исследования психоэмоционального статуса свидетельствуют о том, что у беременных, проживающих в регионе военного конфликта, имели место нарушения УФВ психической адаптации, физической и психической выносливости, саморегуляции и резервов компенсаторных механизмов.

Показатели экскреции катехоламинов у женщин обследованных групп отражены в таблице, где прослеживается достоверная разница показателей между группой сравнения и здоровыми беременными ($p < 0,05$).

У беременных в группе сравнения с ПЭН суммарно всех степеней тяжести выявлено снижение среднего показателя экскреции адреналина в 1,8 раз и ДОФА в 1,6 раз и повышение уровня дофамина в моче в 1,7 раз по сравнению с такими показателями здоровых беременных.

Таким образом, проведенные нами исследования психосоматического статуса и функционального состояния симпатoadреналовой системы у беременных, проживающих в зоне военного конфликта, свидетельствуют о широком диапазоне нарушений ПЭС и обмена катехоламинов. Данное обстоятельство обусловило необходимость коррекции выявленных изменений с ранних сроков беременности и до родоразрешения, что, в свою очередь, определило целесообразность поиска нетрадиционных средств терапевтического воздействия, не обладающих побочным действием.

Интегральная оценка ПЭС показала, что в основной группе беременных, которые получали разработанный комплекс лечебно-профилактических мероприятий, 26 (57,8%) беременных находились в состоянии ПЭН легкой степени. В группе сравнения было 10 (21,7%) таких женщин. ПЭН средней степени имели 12 (26,7%) женщин основной группы (группа сравнения – 20 (43,5%)) и 7 (15,5%) беременных основной группы находились в состоянии ПЭН тяжелой степени (группа сравнения – 16 (34,8%)).

В результате анализа показателей уровня функциональных возможностей психической адаптации по тесту Спилберга, у беременных основной группы и группы сравнения, было установлено следующее: 41 (91,1%) беременная в основной группе после лечения отнесены к I-III функциональным классам, и состо-

яние УФВ психической адаптации у них можно трактовать как норму. В группу сравнения вошли 19 (43,3%) таких женщин т.е. в 2,1 раза меньше. Только 4 (8,9%) беременные основной группы по этому показателю попали в V и IV функциональные классы. В группе сравнения было распределено 26 (56,5%) беременных в V и IV функциональные классы ($p < 0,05$).

В результате проведенных с помощью тестов Спилберга и Люшера исследований было установлено, что 37 (82,2%) беременных основной группы относятся к классу «адаптивных» и лишь 8 (17,8%) женщин – к классу «неадаптивных» (в группе сравнения соответственно 10 (21,7%) и 36 (78,3%); $p < 0,05$).

Анализ мочи на катехоламины предназначен для выявления и оценки концентрации биогенных аминов, таких как адреналин, норадреналин и дофамин, вырабатываемых в надпочечниках и нервных окончаниях. Эти биологически активные вещества играют важную роль в регуляции обмена веществ и являются ключевыми регуляторами ответа организма на стрессовые ситуации.

Проведенное лечение женщин основной группы позволило активизировать у них симпатoadреналовую систему, увеличить ее резервные возможности, повысить экскрецию катехоламинов (адреналина в 2,8 раза; норадреналина – в 2,1; ДОФА – в 1,6; дофамина – в 1,3 раза) с мочой по сравнению с аналогичными показателями в группе сравнения (см. табл.).

Об эффективности проводимого лечения свидетельствовало снижение частоты акушерской патологии. Так, у женщин основной группы частота возникновения преэклампсии уменьшилась с 18,9% до 4,4%, хронической внутриутробной гипоксии плода – с 33,6% до 15,5%. Реже наблюдались осложнения в родах. Частота случаев несвоевременного излития околоплодных вод у беременных основной группы снизилась с 38,3 до 13,3%, аномалий родовой деятельности – с 26,6 до 4,4%.

Снижение частоты осложнений у женщин основной группы обусловило значительное уменьшение количества оперативных вмешательств в родах, в том числе кесаревых сечений с 19,6% до 6,6%.

Послеродовый период у женщин основной группы протекал более благоприятно. Частота осложнений у них в этом периоде наблюдалась в 6,6% случаев против 26,9% в группе сравнения.

Нормализацию психосоматического статуса, увеличение экскреции катехоламинов и их предшественников, а также снижение частоты акушерской патологии у беременных основной группы можно рассматривать как улучше-

Таблица.

Показатели экскреции катехоламинов у беременных обследованных групп (M±m)

Группы обследованных беременных	Адреналин (мкмоль/сут)	Норадреналин (мкмоль/сут)	Дигидроксифенил-аланин (мкмоль/сут)	Дофамин (мкмоль/сут)
Здоровые (n=25)				
Психоэмоциональная стабильность	5,0±0,3	25,1±2,1	132,4±10,2	800,0±51,0
Основная группа (n=45)				
Психоэмоциональное напряжение легкой степени (n=26)	13,2±3,3*#	81,1±16,5*#	151,8±43,1	1872,9±337,2#
Психоэмоциональное напряжение средней степени (n=12)	9,7±2,5	69,1±18,5#	183,2±36,2	1581,1±238,7#
Психоэмоциональное напряжение тяжелой степени (n=7)	9,0±0,5*#	42,5±5,1#	136,7±19,3*	1847,9±185,9*#
Группа сравнения (n=46)				
Психоэмоциональное напряжение легкой степени (n=10)	2,5±0,1#	31,2±8,0	69,2±16,5#	1330,7±214,9#
Психоэмоциональное напряжение средней степени (n=20)	3,3±1,3	33,3±7,3	104,5±21,4	1529,0±216,6#
Психоэмоциональное напряжение тяжелой степени (n=16)	2,6±0,5#	28,5±6,3	75,1±8,3#	1114,3±187,3

Примечание: * – достоверность различий по отношению к группе сравнения (p<0,05), # – достоверность различий по сравнению со здоровыми беременными (p<0,05)

ние компенсаторных возможностей организма и трактовать как фактор, способствующий благоприятному течению родов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженные изменения экскреции катехоламинов у женщин с ПЭН в 36-40 недель беременности свидетельствуют об истощении адаптационных возможностей симпатoadреналовой системы, особенно при ПЭН тяжелой степени. Беременные с этой патологией относятся к группе высокого риска по развитию преэ-

клампсии, нарушению функции фетоплацентарной системы, аномалий родовой деятельности и преждевременных родов.

В качестве дополнительных критериев для оценки тяжести состояния беременных с ПЭН, прогноза развития акушерских осложнений, а также для контроля эффективности проводимой терапии мы рекомендуем применять неинвазивные методы исследования психоэмоционального статуса и определение экскреции катехоламинов с мочой.

Г.В. Былым, О.В. Носкова, Е.А. Христинич, С.А. Джеломанова, Е.В. Литвинова

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

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И ОБМЕН КАТЕХОЛАМИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЕННОГО ВРЕМЕНИ

Целью нашего исследования явилось повышение эффективности комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленного на снижение частоты материнской и перинатальной заболеваемости у беременных, проживающих в регионе военного конфликта путем влияния на состояние психоэмоциональной и симпатoadреналовой системы. Исследованы особенности психоэмоционального статуса и экскреция катехоламинов с мочой у беременных, проживающих в регионе военного конфликта. Эффективность лечебных мероприятий изучали у 46 беременных, получавших терапию по общепринятой методике, которые составили группу сравнения. В основную клиническую группу вошли 45 беременных, получавших разработанный нами комплекс

лечебно-профилактических мероприятий. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что у беременных, проживающих в регионе военного конфликта, по тесту Спилбергера, Люшера и интегральной оценки психоэмоционального статуса имели место повышенный уровень реактивной тревожности, физической и психической выносливости, саморегуляции, резервов компенсаторных механизмов, нарушения уровня функциональных возможностей психической адаптации. На этом фоне выявлено снижение среднего показателя экскреции адреналина в 1,8 раз и ДОФА в 1,6 раз и повышение уровня дофамина в моче в 1,7 раз по сравнению с такими показателями здоровых беременных. Доказана высокая эффективность дифференцированного физиолечения, меди-

каментозного лечения и психологического сопровождения беременных. Проведенное лечение женщин основной группы позволило активизировать у них симпатoadреналовую систему, увеличить ее резервные возможности, повысить экскрецию катехоламинов (адреналина в 2,8 раза; норадrenalина – в 2,1; ДОФА – в 1,6; дофамина в 1,3 раза) с мочой по сравнению с аналогичными показателями в группе срав-

нения ($p < 0.05$). Об эффективности проводимого лечения свидетельствовало снижение частоты акушерской патологии.

Ключевые слова: беременность, военный конфликт, психоэмоциональный статус, экскреция катехоламинов, физиотерапия, психологическое сопровождение.

G.V. Bylym, O.V. Noskova, E.A. Hristich, S.A. Dzhelomanova, E.V. Litvinova

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

PSYCHOEMOTIONAL STATUS AND CATECHOLAMINE METABOLISM IN PREGNANT WOMEN LIVING IN WARTIME CONDITIONS

The aim of our study was to increase the effectiveness of a complex of therapeutic and preventive measures aimed at reducing the frequency of maternal and perinatal morbidity in pregnant women living in the region of military conflict by influencing the state of the psychoemotional and sympathoadrenal system. The features of the psychoemotional status and urinary excretion of catecholamines in pregnant women living in the region of military conflict were studied. The effectiveness of therapeutic measures was studied in 46 pregnant women who received therapy according to a generally accepted method, who formed a comparison group. The main clinical group included 45 pregnant women who received a complex of therapeutic and preventive measures developed by us. The conducted studies indicate that pregnant women living in the region of military conflict, according to the Spielberger, Lusher test and the integral assessment of psychoemotional status, had an increased level of reactive anxiety, physical and mental endurance, self-regulation, reserves of compensatory mechanisms, violations of

the level of functional capabilities of mental adaptation. Against this background, a decrease in the average excretion of adrenaline by 1.8 times and DOPA by 1.6 times and an increase in the level of dopamine in urine by 1.7 times compared with such indicators of healthy pregnant women was revealed. The high efficiency of differentiated physiotherapy, drug treatment and psychological support for pregnant women has been proven. The treatment of women in the main group allowed them to activate the sympathoadrenal system, increase its reserve capabilities, increase the excretion of catecholamines (adrenaline by 2.8 times; norepinephrine – 2.1; DOPA – 1.6; dopamine by 1.3 times) in urine compared with similar indicators in the comparison group ($p < 0.05$). The effectiveness of the treatment was evidenced by a decrease in the frequency of obstetric pathology.

Key words: pregnancy, military conflict, psychoemotional status, catecholamine excretion, physiotherapy, psychological support.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лещинский П.Т., Валиев О.А., Победенный А.А., Борисенко М.Д. Влияние военных действий на Донбассе на течение беременности, родов и состояние плода и новорожденного. Журнал экспериментальной, клинической и профилактической медицины. 2020; Т.1, 96: 61-68.
2. Зефирова Т.П., Мухаметова Р.Р. Чем опасен психологический стресс для беременных и как снизить его влияние на течение беременности и перинатальные исходы. Доктор.Ру. 2023; Т. 22, 5: 34-39. doi: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-34-39
3. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р. и др. Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 3 (3): 26-32.
4. Полякова О.О., Ушакова Я.В. Влияние стресса на психологические особенности беременных женщин. Огарёв-Online. 2014; 1 (15): 9.
5. Семеновская Н.А., Пахомова Ю.А. Эмоциональное переживание беременности как фактор риска развития психосоматических нарушений. Молодой ученый. 2020; 41 (331): 171-173.
6. Муравьев С.В., Алешина Е.А. Когнитивные и аффективные расстройства у женщин с сопутствующими заболеваниями в третьем триместре беременности. Аллея науки. 2020; Т. 1, 12: 317-325.

REFERENCES

1. Leshchinskii P.T., Valiev O.A., Pobedennyi A.A., Borisenko M.D. Vliyanie voennykh deistvii na Donbasse na techenie beremennosti, rodov i sostoyanie ploda i novorozhden-nogo. Zhurnal eksperimental'noi, klinicheskoi i profilakticheskoi meditsiny. 2020; T.1, 96: 61-68 (in Russian).
2. Zefirova T.P., Mukhametova R.R. Chem opasen psikhologicheskii stress dlya beremennykh i kak snizit' ego vliyanie na techenie beremennosti i perinatal'nye iskhody. Doktor. Ru. 2023; T. 22, 5: 34-39 (in Russian). doi: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-34-39
3. Akarachkova E.S., Artemenko A.R. i dr. Materinskii stress i zdorov'e rebenka v kratkosrochnoi i dolgosrochnoi perspektive. RMZh. Meditsinskoe obozrenie. 2019; 3 (3): 26-32 (in Russian).
4. Polyakova O.O., Ushakova Ya.V. Vliyanie stressa na psikhologicheskie osobennosti beremennykh zhenshchin. Ogar-ev-Online. 2014; 1 (15): 9 (in Russian).
5. Semenovskaya N.A., Pakhomova Yu.A. Emotsional'noe perezhivanie beremennosti kak faktor riska razvitiya psikhosomaticeskikh narushenii. Molodoi uchenyi. 2020; 41 (331): 171-173 (in Russian).
6. Murav'ev S.V., Aleshina E.A. Kognitivnye i affektivnye rasstroistva u zhenshchin s soputstvuyushchimi zabolevaniyami v tret'em trimestre beremennosti. Alleya nauki. 2020; T. 1, 12: 317-325 (in Russian).
7. Aksenov A.N., Logutova L.S. i soavt. Perinatal'nyi stress:

7. Аксенов А.Н., Логутова Л.С. и соавт. Перинатальный стресс: этиопатогенетические факторы развития у новорожденных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2022; 22 (3): 21-29. doi: 10.17116/gosakush20222203121
 8. Артемьева Ж.Г., Поздеева М.С. Влияние условий перинатального периода на развитие ребенка. Молодой ученый. 2017; 15 (149): 546-548.
 9. Таций В.Н. Особенности психологической работы с беременными женщинами в условиях военного конфликта. Медико-социальные проблемы семьи. 2016; Т.21, 2: 39-42.
 10. Астахов В.М., Максименко Ю.Б., Максименко Ю.Б. Автоматизация клинко-психологических исследований в акушерско-гинекологической практике. Донецк: Новый мир; 1996. 82.
- etiopatogeneticheskie faktory razvitiya u novorozhden-nykh. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2022; 22 (3): 21-29 (in Russian). doi: 10.17116/rosakush20222203121
8. Artem'eva Zh.G., Pozdeeva M.S. Vliyanie uslovii perinatal'nogo perioda na razvitie rebenka. Molodoi uchenyi. 2017; 15 (149): 546-548 (in Russian).
 9. Tatsii V.N. Osobennosti psikhologicheskoi raboty s beremennymi zhenshchinami v usloviyakh voennogo konflikta. Mediko-sotsial'nye problemy sem'i. 2016; T.21, 2: 39-42 (in Russian).
 10. Astakhov V.M., Maksimenko Yu.B., Maksimenko Yu.B. Avtomatizatsiya kliniko-psikhologicheskikh issledovaniy v akushersko-ginekologicheskoi praktike. Donetsk: Novyi mir; 1996. 82 (in Russian).

УДК 616.718-001.5-037:613.83+615.851

С.Е. Золотухин¹, А.П. Дегтярева¹, Н.Н. Шпаченко¹, В.Ю. Черныш¹, А.Д. Есаулов²¹Республиканский травматологический центр МЗ ДНР, Донецк²ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ОПИЙНЫХ НАРКОМАНОВ С ПЕРЕЛОМАМИ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ИЗ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

В настоящее время в мире не прекращается рост травматизма [1, 21, 32, 35]. В России ежегодно до 18% жителей получают травмы, при этом каждый седьмой из них с повреждением костей [19, 34]. Одной из самых значимых причин смертности и инвалидности населения РФ являются дорожно-транспортные происшествия [1, 19]. Отмечается повышенный уровень травматизма, смертности от травм и инвалидности у лиц, принимающих наркотики [10, 14]. По данным проекта «Трезвая Россия», в 2023 году количество людей с пристрастием к психоактивным веществам (ПАВ) приближалось к 6 млн, а это 3,5% от численности населения страны. Средний возраст наркозависимых — от 16 до 30 лет [26, 28]. Более 60% составляет молодежь 18–25 лет, 20% — люди старше этого порога, а остальные 20% составляют несовершеннолетние лица [2, 37]. У наркозависимых пострадавших травматическая болезнь чаще осложняется инфекцией и всегда имеет более негативный прогноз, чем аналогичная по тяжести травма у других пациентов [27, 31, 40].

Героин, являющийся полусинтетическим производным морфина, обладает высокой наркотической активностью, влияет на деятельность органов и систем, существенно изменяя жизненно важные функции организма [14, 26, 33]. При хроническом употреблении героина, особенно полученного при кустарном производстве, формируется тяжелая наркотическая зависимость, интоксикация, а после отмены наркотика – синдром абстиненции (АС), при котором в еще большей степени страдают все функции и обмен веществ организма [3, 10, 17].

При тяжелой механической травме у пациентов с героиновой зависимостью важное значение имеют нарушения, обусловленные экзо- и эндогенной интоксикацией, окислительным стрессом, недостаточностью функции органов и систем [9, 11, 12, 36, 39]. Эти нарушения препят-

ствуют полноценному восстановлению структуры и функции поврежденных тканей во всех периодах травматической болезни. Они также мешают полноценной психофизиологической реабилитации больных с наркотической зависимостью и могут приводить к срыву достигнутой в стационаре ремиссии с возобновлением наркотического пристрастия [13, 26, 38]. Нередко небольшой срок стационарного лечения пациентов, даже при полноценной по объему и составу терапии, препятствует восстановлению организма от повреждений.

Выявление особенностей обменных нарушений у пациентов с тяжелой механической травмой и наркотической зависимостью в подгруппах, различающихся по течению реабилитационного периода, будет способствовать разработке биохимических критериев перспектив лечения от наркомании.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать методику прогнозирования результата психофизиологической реабилитации опийных наркоманов с переломами костей нижних конечностей после выписки из травматологического стационара, основанную на выявлении особенности биохимических показателей сыворотки крови в период стационарного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе изучены биохимические показатели в сыворотке крови у 39 наркозависимых пострадавших мужского пола, лечившихся по поводу переломов костей нижних конечностей. Критериями включения в исследование были: 1) выявление наркозависимости у пациентов с пе-

реломами костей нижних конечностей; 2) возможность установить уровень психореабилитации через год после травмы. Все пациенты проходили обследование и лечение в Донецкой областной травматологической больнице и клинике НИИ травматологии и ортопедии Донецкого государственного медицинского университета в периоде 2010-2016 гг. и Республиканского травматологического центра МЗ ДНР в периоде с 2017-2023 гг.

Диагностика опийной зависимости проводилась по МКБ-10. Критериями диагностики наркомании являлись:

- сформированное патологическое влечение к ПАВ;
- аддиктивное поведение;
- систематичность приема ПАВ и рост толерантности к нему;
- наличие синдрома лишения;
- нарушение способности контролировать прием ПАВ.

Критерии исключения пациентов из групп были:

- летальные случаи;
- психические заболевания и выраженное слабоумие;
- декомпенсированные соматические заболевания (кроме острой травмы).

Опийные наркоманы с травмой были в возрасте от 19 до 28 лет. Средний возраст $26,4 \pm 5,1$ года. Они употребляли приготовленный кустарным способом опий на протяжении $4,2 \pm 0,7$ лет. У всех пациентов этой группы имелись переломы костей нижних конечностей. У 12 человек (30,8%) был диагностирован закрытый перелом бедра, у 11 (28,2%) пациентов – открытый перелом костей голени, у 16 (41,0%) – закрытый перелом костей голени.

Причиной травм у всех пострадавших были дорожно-транспортные происшествия. Из общего числа 76,9% пострадавших (n=30) были доставлены в клинику бригадами скорой помощи в первые двое суток после травмы, а 9 человек (23,1%) – в срок после 2 суток.

Все пострадавшие были прооперированы под общей или эпидуральной анестезией в срок до 3-х суток с момента поступления в клинику.

Из детоксикационной терапии всем пациентам проводили плазмаферез и осуществляли инфузии электролитов и коллоидов, вводили антибиотики (с учетом чувствительности к ним микрофлоры), симптоматические средства, поливитаминные комплексы и минеральные добавки. Наркозависимым пациентам также для купирования абстинентного синдрома назначали клонидин, диазепам и трамадол.

На 15-18-е сутки после оперативного лечения и по завершении перечисленных консервативных мероприятий пациенты были выписаны из стационара. В дальнейшем они находились, помимо амбулаторного лечения у травматолога, под наблюдением нарколога. Через год нами были установлены лица с полноценной психофизиологической реабилитацией (24 человека, выделены в группу 1) и с возобновленным пристрастием к наркотику (15 человек, составили группу 2). В каждой из групп пациентов была проведена ретроспективная оценка биохимических показателей крови, которые в свое время определяли у пациентов в момент поступления и перед выпиской.

Для оценки уровня эндогенной интоксикации у пациентов определяли восемь простых биохимических показателей – концентрацию ионов калия, креатинина, (молекул средней массы) МСМ, активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатининфосфокиназы (КФК) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Анализы проводили с помощью наборов жидких реагентов, готовых к употреблению. Содержание веществ и активность ферментов измеряли с помощью биохимического анализатора «Kone Progress Plus» (Финляндия). Уровень маркера эндогенной интоксикации молекул средней массы (МСМ) определяли в сыворотке крови скрининговым методом [4, 23]. Детекцию МСМ в супернатанте проводили на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 254 нм [24].

Для определения показателей окислительного стресса у всех больных в сыворотке крови определяли показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ), концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) ненасыщенных жирных кислот и малонового диальдегида (МДА), а также показатели антиоксидантной системы (АОС). Среди этих показателей измеряли концентрацию α -токоферола, активность каталазы (Кат), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). Концентрацию ДК детектировали, используя метод Стальной И.Д. [5, 30], МДА – по Стальной И.Д. и Гаришвили Т.Г. [30]. Активность Кат осуществляли по Королюку М.А. и соавт. [6, 18], СОД и ГПО по методикам [15, 22]. Концентрацию α -токоферола (α -ТФ) определяли по [7, 22].

Метаболизм костной ткани изучали по показателям концентрации в сыворотке крови кальция, фосфора, остеокальцина, паратиреоидного гормона (ПТГ), метаболита витамина Д3 – (25(ОН)D3, С-терминального белкового фрагмента, образующегося в результате деградации коллагена I типа – β -CrossLaps, а также актив-

ности щелочной фосфатазы (ЩФ). Для определения биохимических показателей сыворотки крови применяли методы колориметрии (определение ЩФ, кальция, фосфора, белка) [7, 16] и хемолюминесцентного иммуноанализа (индикация остеокальцина, ПТГ, β -CrossLaps [15].

У пациентов с наркотической зависимостью кровь для биохимических исследований брали из подключичного катетера.

Контролем служили данные биохимических исследований крови практически здоровых мужчин – доноров крови (n=20). По показателям возраста группы пациентов и контроля не различались.

При статистической обработке биохимических параметров применяли методы вариационной статистики [25]. Достоверность различий проверяли по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значения исследованных показателей в двух группах пациентов с полноценной психофизиологической реабилитацией (группа 1) и с возобновленным пристрастием к наркотику (группа 2) при поступлении и перед выпиской представлены в таблице 1.

Как видно из этой таблицы, в момент поступления пострадавших на лечение все иссле-

Таблица 1.

Биохимические показатели крови в контроле и в двух группах наркозависимых пострадавших в динамике лечения (M \pm m)

Показатели, ед	Контроль	Группы пациентов			
		Первая (без срыва)		Вторая (срыв)	
		При поступлении	Перед выпиской	При поступлении	Перед выпиской
K ⁺ , ммоль/л	4,4 \pm 0,18	5,1 \pm 0,20*	5,2 \pm 0,28*	5,2 \pm 0,27*	5,3 \pm 0,25*
Креатинин, мкмоль/л	72,4 \pm 5,4	91,4 \pm 6,9*	66,3 \pm 5,2#	81,3 \pm 6,4	71,5 \pm 6,8 Δ
АсАТ, Ед/л	30,0 \pm 2,4	159,3 \pm 11,4*	54,6 \pm 4,5**	164,8 \pm 12,2*	58,8 \pm 4,4* Δ
АлАТ, Ед/л	22,2 \pm 1,8	140,5 \pm 11,1*	55,9 \pm 4,7**	148,6 \pm 11,8*	54,2 \pm 4,2* Δ
ЛДГ, Ед/л	341,0 \pm 48,2	1049,1 \pm 64,8*	481,1 \pm 40,3**	1326,9 \pm 112,4*	496,7 \pm 40,4 Δ
КФК, Ед/л	197,0 \pm 26,0	1007,8 \pm 42,5*	499,5 \pm 41,3**	899,7 \pm 86,3*	509,3 \pm 40,1* Δ
ГГТ, Ед/л	28,3 \pm 1,5	112,8 \pm 13,9*	89,7 \pm 7,6*	160,2 \pm 12,7*	105,4 \pm 9,3* Δ
СМ, ед. экст.	0,203 \pm 0,02	0,306 \pm 0,03*	0,218 \pm 0,02	0,288 \pm 0,03*	0,318 \pm 0,03* \diamond
ДК, нмоль/мл	3,0 \pm 0,25	8,6 \pm 0,71*	4,0 \pm 0,18**	8,0 \pm 0,75*	4,6 \pm 0,19 Δ
МДА, мкмоль/л/ч	12,8 \pm 0,45	39,3 \pm 2,65*	15,5 \pm 0,96**	38,4 \pm 2,37*	19,7 \pm 1,1* Δ
α -ТФ, ммоль/л	6,3 \pm 0,44	8,7 \pm 0,621	7,1 \pm 0,61	9,1 \pm 0,58*	8,9 \pm 0,53* \diamond
Кат, мкат/ч \times л	20,3 \pm 1,72	32,9 \pm 2,1*	19,8 \pm 1,13#	33,6 \pm 2,2*	16,5 \pm 0,89* Δ
СОД, МЕ/мг белка	40,5 \pm 3,38	75,3 \pm 4,72*	37,2 \pm 2,2#	73,9 \pm 6,0*	25,3 \pm 1,95* Δ
ГПО, МЕ/мг белка	56,9 \pm 1,47	98,4 \pm 7,25*	51,6 \pm 3,52**	108,3 \pm 8,31*	38,4 \pm 2,97* Δ
Общий Са ²⁺ , ммоль/л	2,09 \pm 0,05	1,43 \pm 0,18*	1,58 \pm 0,08*	1,47 \pm 0,19*	1,62 \pm 0,08*
Общий Р ⁺ , ммоль/л	1,22 \pm 0,01	0,59 \pm 0,06*	1,1 \pm 0,03#	0,63 \pm 0,05*	1,2 \pm 0,04 Δ
Остеокальцин, нг/мл	29,8 \pm 1,9	37,4 \pm 2,5*	29,5 \pm 1,97#	38,4 \pm 2,4*	33,4 \pm 2,1
ЩФ, Ед/л	42,7 \pm 2,0	216,9 \pm 19,9*	118,7 \pm 8,3**	238,8 \pm 21,6*	109,3 \pm 7,7* Δ
ПТГ, пг/мл	25,6 \pm 2,1	69,7 \pm 2,4*	44,5 \pm 3,7**	63,1 \pm 3,2*	49,5 \pm 3,6* Δ
25 (ОН)D3, нг/мл	35,9 \pm 1,6	21,2 \pm 1,8*	20,9 \pm 1,6*	20,3 \pm 2,1*	21,3 \pm 1,8*
β -CrossLaps, нг/мл	0,61 \pm 0,01	1,64 \pm 0,08*	0,91 \pm 0,09**	1,59 \pm 0,08*	1,22 \pm 0,07* Δ

Примечание: * – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с контролем (p<0,05); # – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с показателями первой подгруппы до лечения (p<0,05); Δ – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с показателями второй подгруппы до лечения (p<0,05); \diamond – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с показателями первой подгруппы перед выпиской (p<0,05).

дованные показатели по сравнению с группой доноров различались. Это свидетельствовало в пользу наличия у них глубоких нарушений метаболизма. Между тем, различий в показателях при поступлении у пациентов в группах 1 и 2 не было. Отсутствие таких различий говорило об однотипности метаболических нарушений в этих группах больных при поступлении. Различия в показателях имелись только перед выпиской, и они указывали на разную чувствительность пациентов к комплексу лечебных факторов.

Значения биохимических показателей крови у пациентов двух групп при поступлении отражали как тяжесть травмы, так и тяжесть состояния, характерную для абстинентного синдрома (АС). Гиперкалиемия (концентрация калия была на 15-18% больше, чем в контроле, $p < 0,05$) свидетельствовала в пользу разрушения клеток поврежденных тканей [3, 10, 22].

Гиперферментемия, при которой активность АсАТ, АлАТ, ЛДГ, КФК и ГГТ возрастали в 3,0-6,7 раз, $p < 0,05$, также указывала на значительные повреждения клеток тканей, на нарушения проницаемости клеточных мембран в связи нейроэндокринными сдвигами в организме, на гипоксию и токсемию [23, 29]. Соотношение АсАТ/АлАТ в динамике травматической болезни у наркоманов было меньше 1,3. Такой индекс свидетельствовал о неравномерном разрушении клеток всех тканей, о большей доли повреждений клеток печени [3, 7, 38]. На разрушение клеток скелетных мышц указывала высокая активность КФК и ЛДГ, а сердца и почек – АсАТ и ЛДГ [15]. Увеличение концентрации МСМ на 42-51% ($p < 0,05$) говорило в пользу усиления распада белков клеточных мембран, иммуноглобулинов, а также всасывания токсических метаболитов кишечной флоры и продуктов протеолиза пищи [13, 14, 24]. Все эти биохимические изменения в динамике травматической болезни характеризовали тяжесть самой травмы, АС и эндогенной интоксикации организма.

У наркозависимых пострадавших на 1-2 день после травмы развивался оксидативный стресс с активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС). В частности, концентрация ДК и МДА у пациентов повышалась в 2,7-3,1 раза ($p < 0,05$), а α -токоферола и активности Кат, СОД и ГПО – на 38-90% ($p < 0,05$). У наркозависимых пациентов с травмой конечностей имелась неадекватная реакция АО системы. Эта система хотя и активировалась, но слабее, чем возрастали показатели ПОЛ. Вероятно, у травмированных наркоманов АО система была подавлена наркотиком [3, 12, 20].

У обследованных пострадавших при поступлении имелись также выраженные нарушения костного метаболизма. В частности, концентрация общего кальция по сравнению с нормой были снижена на 30-32% ($p < 0,05$), а фосфора – на 48-52% ($p < 0,05$). Концентрация ОК была повышена на 26-29% ($p < 0,05$), ПТГ – в 2,5-2,7 раза ($p < 0,01$), активность ЩФ – в 5.1-5,6 раза ($p < 0,001$), β -CrossLaps – в 2,6-2,7 раза ($p < 0,05$). Значения 25(OH)D3 по сравнению с нормой были снижены на 41-44% ($p < 0,05$). Такие показатели костного метаболизма, с нашей точки зрения, свидетельствовали об остром стрессе, костной деструкции и протекании процессов остеорепарации на фоне дефицита витамина D3.

На 15-18-е сутки после оперативного лечения, когда указанные выше консервативные мероприятия также были завершены, гиперкалиемия у пациентов двух групп сохранялась. Концентрация креатинина восстанавливалась до уровня нормы. Активность ферментов АсАТ, АлАТ, ЛДГ, КФК и ГГТ снизилась по сравнению с исходным уровнем в 2-4 раза ($p < 0,05$). Несмотря на положительную динамику этих показателей, гиперферментемия сохранялась ($p < 0,05$). Концентрация МСМ перед выпиской была выше значений контроля на 51-57% ($p < 0,05$). Изменения биохимических показателей указывали на сохраняющиеся метаболические нарушения, на имеющуюся гипоксию, токсемию и нейроэндокринные сдвиги в организме.

К моменту выписки пациентов концентрации ДК и МДА оставались на уровне двухкратного превышения аналогичных показателей контроля, а вот ферментативная активность Кат, СОД и ГПО снижалась, становясь ниже значений нормы. Концентрация α -ГФ на 38-41% ($p < 0,05$) превышала значения нормы. С учетом того, что в этом периоде показатели ПОЛ оставались повышенными, а активность АО системы была сниженной, можно утверждать, что оксидативный стресс ликвидирован не был и, вероятно, общие нарушения, вызванные травмой и наркотиком, сохранялись.

Перед выпиской пациентов концентрация фосфора и ОК возвращалась к уровню нормы. Концентрация ПТГ оставалась на высоком уровне, превышая на 74-93% ($p < 0,05$) среднюю величину аналогичного показателя контрольной группы людей. Концентрация 25(OH)D3 и общего кальция сохранялись на прежнем сниженном уровне. Величина β -CrossLaps оставалась повышенной на двукратном уровне ($p < 0,05$). На основании изученных показателей костного метаболизма следовало думать о выраженном хроническом стрессе, при котором сохранялась остео-

деструкция, а репаративные процессы протекали на фоне дефицита кальция и витамина D3.

При сравнении значений биохимических показателей между двумя группами пострадавших перед выпиской были получены следующие результаты. В группе лиц с последующей полноценной психофизиологической реабилитацией (группа 1) концентрация МСМ была на 45,9% ($p < 0,05$) меньше, чем в группе лиц с возобновленным пристрастием к наркотику (группа 2). У них также концентрация ДК, МДА и α -ТФ была на 15,0% ($p < 0,05$), 27,0% ($p < 0,05$) и 25,4% ($p < 0,05$) меньше, а активность Кат, СОД и ГПО была на 16,7% ($p < 0,05$), 32,0% ($p < 0,05$) и 25,6% ($p < 0,05$) больше, чем у пациентов второй группы. Показатель деградации коллагена I типа β -CrossLaps также был на 34,1% ниже ($p < 0,05$).

С учетом средних значений биохимических показателей, которые достоверно различались в выделенных группах пациентов, считаем возможным определить ряд показателей, которые могут быть расценены как информативные для оценки перспектив психофизиологической реабилитации в том или ином направлении (без срыва или со срывом). В частности, согласно полученным данным, о высокой вероятности срыва психофизиологической реабилитации опийных наркоманов с тяжелой механической травмой нижних конечностей после выписки из стационара свидетельствуют восемь биохимических показателей: МСМ $> 0,268$ ед. экст., ДК $> 4,3$ нмоль/мл, МДА $> 17,6$ мкмоль/л/ч, α -ТФ $> 8,0$ ммоль/л, Кат $< 18,2$ мкат/ч*л, СОД $< 31,3$ МЕ/мг белка, ГПО $< 45,0$ МЕ/мг белка, β -CrossLaps $> 1,07$ нг/мл. Соответственно, о тенденции к устойчивой психофизиологической реабилитации па-

циентов после выписки позволяют судить обратные значения этих восьми биохимических показателей.

Представленные нами критерии являются дополнительными и не исчерпывают весь арсенал оценки перспектив психофизиологической реабилитации, но они позволяют сделать выводы о целесообразности выделения пациентов группы 2 в качестве группы риска и продолжения их целенаправленного лечения у нарколога после выписки из стационара.

Для прогнозирования качества психофизиологической реабилитации опийных наркоманов с тяжелой механической травмой нижних конечностей произведена оценка значимости вклада каждого из этих восьми биохимических критериев в конечный лечебный результат. Оценка значимости показателей осуществлялась по методу Вальда и формуле Байеса [9] и заключалась в вычислении баллов диагностических показателей (ДП) в логарифмической шкале информативности признаков. ДП вычисляли по формулам 1 и 2:

$$1) -ДП = 10 \times \lg(P1/P2)$$

$$2) +ДП = 10 \times \lg(P3/P4),$$

где \pm ДП – информативность признака в баллах (положительные значения ДП с определенной долей вероятности подтверждают факт срыва психофизиологической реабилитации, отрицательные – исключают); P1 – частота случаев (%) срыва реабилитации у пациентов при значении биохимического параметра, лежащего в указанном интервале (табл. 2.); P2 – частота случаев (%) гладкого течения периода реабилитации у пациентов при значении биохимического параметра, лежащего в таком же интерва-

Таблица 2.

Дополнительные критерии качества психофизиологической реабилитации опийных наркоманов с переломами костей нижних конечностей и мера их информативности, ДП (у.е.)

Показатели, ед.	Интервал значений	ДП, у.е.	Показатели, ед.	Интервал значений	ДП, у.е.
МСМ, ед. экст.	$>0,268$	2,1	Кат, мкат/ч*л	$<18,2$	2,7
	$<0,268$	-4,1		$>18,2$	-2,5
ДК, нмоль/мл	$>4,3$	3,3	СОД, МЕ/мг белка	$<31,1$	3,1
	$<4,3$	-3,7		$>31,1$	-3,1
МДА, мкмоль/л	$>17,6$	4,8	ГПО, МЕ/мг белка	$<45,0$	3,2
	$<17,6$	-3,3		$>45,0$	-3,3
α -ТФ	$>8,0$	1,4	β -CrossLaps, нг/мл	$>1,07$	2,5
	$<8,0$	-1,2		$<1,07$	-2,1

Примечание: если сумма баллов всех ДП будет > 20 , то у тестируемого пациента в течение года с 95%-й точностью будет срыв психофизиологической реабилитации; если сумма баллов будет < -20 , то с такой же вероятностью следует ожидать гладкое течение психофизиологической реабилитации; если суммарные значения ДП будут лежать в интервале > -20 и < 20 , то точность прогноза будет низкая и недостоверная.

ле признака; P3 – частота случаев (%) срыва реабилитации у пациентов при противоположных по направлению значениях биохимического параметра, лежащего в указанном интервале признака; P4 – частота случаев (%) гладкого течения периода реабилитации у пациентов при противоположных по направлению значениях биохимического параметра, лежащего в указанном интервале признака.

Для проведения процедуры прогнозирования результата психофизиологической реабилитации опийных наркоманов с тяжелой механической травмой нижних конечностей через год необходимо значения восьми биохимических показателей крови МСМ, ДК, МДА, α -ТФ, Кат, СОД, ГПО и β -CrossLaps, взятых у пациента перед выпиской, сравнить с аналогичными значениями показателей, представленных в таблице 2, найти для каждого показателя величину ДП_i, а в конце баллы всех оцениваемых признаков просуммировать.

Рассмотрим примеры расчета. У наркозависимого пациента А. с закрытым переломом костей правой голени перед выпиской из отделения определили восемь необходимых для прогноза биохимических показателей крови: МСМ = 0,271 ед. экст., ДК = 4,6 нмоль/мл, МДА = 19,3 мкмоль/л/ч, α -ТФ = 7,1 ммоль/л, Кат = 16,4 мкат/ч \times л, СОД = 25,1 МЕ/мг белка, ГПО = 39,3 МЕ/мг белка, β -CrossLaps = 1,19 нг/мл.

Расчет: суммарный ДП = 2,1 + 3,3 + 4,8 - 1,2 + 2,7 + 4,3 + 3,2 + 2,5 = 21,7.

Вывод: у пациента А. с вероятностью 95% в течение года следует ожидать срыв психофизиологической реабилитации.

Для проверки точности прогнозирования результата психофизиологической реабилитации у опийных наркоманов с переломами костей нижних конечностей взято 10 историй болезни пациентов, которые не были включены в разработку метода. На основании необходимых для прогноза восьми биохимических показателей, полученных перед выпиской, произведены расчеты с определением суммарных ДП. Установлена связь с бывшими пациентами с выяснением результата психофизиологической реабилитации. Было выяснено, что восемь человек на момент опроса не употребляли наркотик. У дво-

их был срыв. Результаты сопоставления показали, что из восьми человек, которые наркотик не употребляли, у двоих по прогнозу должен был быть срыв, а у двух, которые имели срыв, прогноз соответствовал реальному результату. Общая точность прогноза на материале историй болезни составила 80%.

Таким образом, из полученных результатов сравнения следует, что показатели МСМ, ДК, МДА, α -ТФ, Кат, СОД, ГПО и β -CrossLaps могут являться дополнительными критериями оценки перспективы полноценной психофизиологической реабилитации опийных наркоманов с тяжелой механической травмой нижних конечностей. Разработанная методика прогнозирования результата психофизиологической реабилитации опийных наркоманов с переломами костей нижних конечностей имеет точность 80%, что делает целесообразным ее использование.

ВЫВОДЫ

1. На основании сравнительного анализа биохимических показателей крови опийных наркоманов, проходивших стационарное лечение по поводу переломов костей нижних конечностей, разработана методика прогнозирования перспективы психофизиологической реабилитации наркозависимых пациентов.

2. В ходе выявления информативных для прогнозирования показателей установлено, что в группе лиц с последующей полноценной психофизиологической реабилитацией концентрация МСМ перед выпиской из стационара была на 45,9% ($p < 0,05$) меньше, чем в группе лиц с возобновленным впоследствии пристрастием к наркотику. У них также концентрация ДК, МДА и α -ТФ была на 15,0% ($p < 0,05$), 27,0% ($p < 0,05$) и 25,4% ($p < 0,05$) меньше, а активность Кат, СОД и ГПО была на 16,7% ($p < 0,05$), 32,0% ($p < 0,05$) и 25,6% ($p < 0,05$) больше, чем у пациентов, возобновивших прием наркотиков. Показатель деградации коллагена I типа β -CrossLaps также был на 34,1% ниже ($p < 0,05$).

3. Точность прогнозирования при использовании методики составила, по нашим данным, 80%, что делает целесообразным ее дальнейшее использование.

С.Е. Золотухин¹, А.П. Дегтярева¹, Н.Н. Шпаченко¹, В.Ю. Черныш¹, А.Д. Есаулов²

¹Республиканский травматологический центр МЗ ДНР, Донецк

²ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ОПИЙНЫХ НАРКОМАНОВ С ПЕРЕЛОМАМИ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ИЗ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Цель исследования: разработать методику прогнозирования результата психофизиологической реабилитации опийных наркоманов с переломами костей нижних конечностей после выписки из травматологического стационара, основанную на выявлении особенности биохимических показателей сыворотки крови в период стационарного лечения.

Материал и методы исследования. В работе изучены биохимические показатели в сыворотке крови у 39 наркозависимых пострадавших мужского пола, лечившихся по поводу переломов костей нижних конечностей. Опиийные наркоманы с травмой были в возрасте от 19 до 28 лет. Средний возраст 26,4±5,1 года. Они употребляли приготовленный кустарным способом опий на протяжении 4,2±0,7 лет. Все пострадавшие были оперированы под общей или эпидуральной анестезией в срок до 3-х суток с момента поступления в клинику. Параллельно пациенты получали детоксикационную терапию. Через год после выписки были установлены лица с полноценной психофизиологической реабилитацией (группа 1) и с возобновленным пристрастием к наркотику (группа 2). В каждой из этих групп пациентов была проведена ретроспективная оценка биохимических показателей крови, которые в свое время определяли у пациентов в момент поступления и перед выпиской. В сыворотке крови у пациентов определяли восемь показателей, отражающих эндогенную интоксикацию, шесть пока-

зателей – уровень оксидативного стресса и семь показателей – состояние костного метаболизма. Результаты и обсуждение. Установлено, что при поступлении на лечение значения изученных биохимических показателей крови у пациентов отражают тяжесть самой травмы, абстинентного синдрома и эндогенной интоксикации. Перед выпиской биохимические показатели у наркозависимых пострадавших к норме не приходят. Путем ретроспективного анализа выявлены различия в биохимическом статусе в двух выделенных группах пациентов с разными результатами последующей психофизиологической реабилитации. Показано, что значения МСМ, ДК, МДА, α-ТФ, Кат, СОД, ГПО и β-CrossLaps могут являться дополнительными критериями прогнозирования полноценной психофизиологической реабилитации опийных наркоманов с тяжелой механической травмой нижних конечностей. Выводы. На основании выявленных биохимических критериев разработана методика прогнозирования результата психофизиологической реабилитации и сформулированы рекомендации относительно выделения групп риска нуждающихся в более продолжительной патогенетической терапии наркозависимых пациентов с тяжелой механической травмой нижних конечностей.

Ключевые слова: переломы костей нижних конечностей, опийная наркомания, прогноз, психофизиологическая реабилитация.

S.E. Zolotukhin¹, A.P. Degtyareva¹, N.N. Shpachenko¹, V.Yu. Chernysh¹, A.D. Esaulov²

¹Republican Trauma Center MOH DPR, Donetsk

²FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

PREDICTING THE RESULT OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL REHABILITATION OF OPIUM DRUG ADDICTORS WITH FRACTURES OF THE BONES OF THE LOWER LIMB AFTER DISCHARGE FROM A TRAUMA HOSPITAL

Purpose of the study: to develop a method for predicting the result of psychophysiological rehabilitation of opium addicts with fractures of the bones of the lower extremities after discharge from a trauma hospital, based on identifying the peculiarities of biochemical parameters of blood serum during the period of inpatient treatment. Material and research methods. The work studied biochemical parameters in the blood serum of 39 drug-addicted male victims treated for fractures of the bones of the lower extremities. Trauma opium addicts ranged in age from 19 to 28 years. Average age: 26.4±5.1 years They used homemade opium for 4.2±0.7 years. All victims were operated on under general or epidural anesthesia within 3 days from the moment of admission to the clinic. In parallel, the patients received detoxification therapy. A year after discharge, individuals with full psychophysiological rehabilitation (group 1) and with renewed addiction to drugs (group 2) were identified. In each of these groups of patients, a retrospective assessment of blood biochemical parameters was carried out, which were once

determined in patients at the time of admission and before discharge. Eight indicators reflecting endogenous intoxication, six indicators – the level of oxidative stress and seven indicators – the state of bone metabolism were determined in the patients' blood serum. Results and discussion. It has been established that upon admission for treatment, the values of the studied biochemical blood parameters in patients reflect the severity of the injury itself, withdrawal syndrome and endogenous intoxication. Before discharge, the biochemical parameters of drug-dependent victims do not return to normal. Through a retrospective analysis, differences in the biochemical status were identified in two selected groups of patients with different results of subsequent psychophysiological rehabilitation. It has been shown that the values of MSM, DC, MDA, α-TF, Cat, SOD, GPO and β-CrossLaps can be additional criteria for predicting the full psychophysiological rehabilitation of opium addicts with severe mechanical trauma of the lower extremities. Conclusions. Based on the identified biochemical criteria, a method for predict-

ing the result of psychophysiological rehabilitation has been developed and recommendations have been formulated regarding the identification of risk groups in drug-dependent patients with severe mechanical trauma of the lower extremities who require longer-term pathogenetic therapy.

Key words: fractures of the bones of the lower extremities, opium addiction, prognosis, psychophysiological rehabilitation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Т.М., Огрызко Е.В. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России в 2016 году. Под ред. акад. РАН С.П. Миронова. М.: Тепер; 2017. 131.
2. Бычков Е.Н., Бородулина В.Б., Филиппова Н.В. Молекулярно-генетические аспекты наркотической зависимости. Социальная и клиническая психиатрия. 2014; 24 (12): 40-43.
3. Востриков В.В., Павленко В.П., Шабатов П.Д. Клико-биохимические пока-затели крови больных опийной наркоманией в период абстиненции и формирования ремиссии. Психофармакология и биологическая наркологию. 2006; 6 (4): 1356-1362.
4. Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях. Методические рекомендации. М.; 1985. 17.
5. Гаврилова В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторное дело. 1983; 3: 33-36.
6. Гирин С.В. Модификация метода определения активности каталазы в биохимических субстратах. Лабораторная диагностика. 1999; 4: 45-46.
7. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. Одесса: Экология; 2005. 616.
8. Гребенчиков О.А., Забелина Т.С., Филипповская Ж.С., Герасименко О.Н., Плотников Е.Ю., Лихванцев В.В. Молекулярные механизмы окислительного стресса. Вестник интен-сивной терапии. 2016; 3: 13-21.
9. Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания патологических процес-сов. М.: Медицина; 1978. 318.
10. Золотухин С.Е., Шпаченко Н.Н., Зерний О.П., Дегтярева А.П. Биохимические критерии тяжести эндогенной интоксикации у наркозависимых пострадавших с тяжелой механической травмой. Травматология, ортопедия и военная медицина. 2023; 1: 28-38.
11. Золотухин С.Е., Дегтярева А.П., Кравченко А.И., Шпаченко Н.Н., Вертлю Н.А. Особенности костного метаболизма у пострадавших с тяжелой механической травмой и опийной зависимостью. Травматология, ортопедия и военная медицина. 2023; 2: 5-12.
12. Золотухин С.Е., Дегтярева А.П., Шпаченко Н.Н., Дობродомова Н.Б. Особенности оксидативного стресса у пострадавших с тяжелой механической травмой и опийной за-висимостью. Травматология, ортопедия и военная медицина. 2023; 3: 27-33.
13. Золотухин С.Е., Дегтярева А.П., Шпаченко Н.Н., Николенко О.Ю., Потапова Н.М. Характер бактериемии при локальной инфекции и сепсисе у пострадавших с тяжелой механической травмой и опийной зависимостью. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2023; 32 (3): 32-38.
14. Исмаилова Ю.С., Алтаева А.Ж., Ахметов Ж.Б., Селивохина Н. Патоморфологические аспекты влияния опиатных анальгетиков на организм человека (обзор). Вестник КазНМУ. 2014; 1: 75-77.
15. Камышников В.С. Справочник по клико-биохимическим исследованиям в лабора-торной диагностике. М.: МЕДпресс-информ; 2020. 920.
16. Кинле А.Ф., Асташкина О.Г. Усовершенствованная медицинская технология «Определение креатинина в

REFERENCES

1. Andreeva T.M., Ogryzko E.V. Travmatizm, ortopedicheskaya zaboлеваemost', sostoyanie travmatologo-ortopedicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. Pod red. akad. RAN S.P. Mironova. M.: Teper; 2017. 131. (in Russian).
2. Bychkov E.N., Borodulina V.B., Filippova N.V. Molekulyarno-geneticheskie aspekty narko-ticheskoy zavisimosti. Social'naya i klinicheskaya psihiatriya. 2014; 24 (12): 40-43. (in Russian).
3. Vostrikov V.V., Pavlenko V.P., Shabakov P.D. Kliniko-biohimicheskie pokazateli krovi bol'nyh opijnoj narkomaniej v period abstinencii i formirovaniya remissii. Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya. 2006; 6 (4): 1356-1362. (in Russian).
4. Gabrielyan N.I., Levickij E.R., Dmitriev A.A. Skriningovyj metod opredeleniya srednih molekul v biologicheskikh zhidkostyah. Metodicheskie Rekomendacii. M.; 1985. 17. (in Russian).
5. Gavrilova V.B., Mishkorudnaya M.I. Spektrofotometricheskoe opredelenie soderzhaniya gidroperekisej lipidov v plazme krovi. Laboratornoe delo. 1983; 3: 33-36. (in Russian).
6. Girin S.V. Modifikaciya metoda opredeleniya aktivnosti katalazy v biohimicheskikh sub-straktah. Laboratornaya diagnostika. 1999; 4: 45-46. (in Russian).
7. Goryachkovskij A.M. Klinicheskaya biohimiya v laboratornoj diagnostike. Odessa: Ekologi-ya; 2005. 616. (in Russian).
8. Grebenchikov O.A., Zabelina T.S., Filippovskaya Zh.S., Gerasimenko O.N., Plotnikov E.Yu., Lihvancev V.V. Molekulyarnye mekhanizmy okislitel'nogo stressa. Vestnik intensivnoj terapii. 2016; 3: 13-21. (in Russian).
9. Gubler E.V. Vychislitel'nye metody raspoznavaniya patologicheskikh processov. M.: Medici-na; 1978. 318. (in Russian).
10. Zolotuhin S.E., Shpachenko N.N., Zernij O.P., Degtyareva A.P. Biohimicheskie kriterii tya-zhesti endogennoj intoksikacii u narkozavisimyh postradavshih s tyazhelej mekhanicheskoy travmoj. Travmatologiya, ortopediya i voennaya medicina. 2023; 1: 28-38. (in Russian).
11. Zolotuhin S.E., Degtyareva A.P., Kravchenko A.I., Shpachenko N.N., Vertylo N.A. Osobennosti kostnogo metabolizma u postradavshih s tyazhelej mekhanicheskoy travmoj i opijnoj zavisimost'yu. Travmatologiya, ortopediya i voennaya medicina. 2023; 2: 5-12. (in Russian).
12. Zolotuhin S.E., Degtyareva A.P., Shpachenko N.N., Dობродомова N.B. Osobennosti oksi-dativnogo stressa u postradavshih s tyazhelej mekhanicheskoy travmoj i opijnoj zavisimost'yu. Travmatologiya, ortopediya i voennaya medicina. 2023; 3: 27-33. (in Russian).
13. Zolotuhin S.E., Degtyareva A.P., Shpachenko N.N., Nikolenko O.Yu., Potapova N.M. Harakter bakteriemii pri lokal'noj infekcii i sepsise u postradavshih s tyazhelej mekhanich-eskoj travmoj i opijnoj zavisimost'yu. Arhiv klinicheskoy i eksperimental'noj mediciny. 2023; 32 (3): 32-38. (in Russian).
14. Ismailova Yu.S., Altaeva A.Zh., Ahmetov Zh.B., Selivohina N. Patomorfologicheskie aspek-ty vliyaniya opiatnyh anal'getikov na organizm cheloveka (obzor). Vestnik KazNМУ. 2014; 1: 75-77. (in Russian).
15. Kamyshnikov V.S. Spravochnik po kliniko-biohimicheskim issledovaniyam v laboratornoj di-agnostike. M.: MEDpress-inform; 2020. 920. (in Russian).

- крови с использованием набора мочевины 450 (Лахема)». М.; 2011: 34.
17. Ковалев И.А., Шиванова А.Ю., Ермолицкая С.А., Шаркова В.А. Цитокиновый спектр при различных состояниях наркомании. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014; 2: 133-134.
 18. Корольюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988; 1: 16-19.
 19. Кривенко С.Н., Зерний О.П., Чирах Т.М., Романчук С.А. Современные аспекты лечения больных с диафизарными переломами костей голени (Обзор литературы). *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2020; 18 (3): 83-90.
 20. Лысенко В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований). *Медицина невідкладних станів*. 2020; 16 (1): 31-35.
 21. Махонько М.Н., Шкробова Н.В., Шелехова Т.В. Производственный травма-тизм у работников современных промышленных предприятий. *Безопасность жизнедеятельности*. 2023; 1: 9-17.
 22. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина; 1987. 368.
 23. Неустроев Г.В., Ярема И.В., Неустроев Д.Г. Новые методы оценки тяжести эндогенной интоксикации у хирургических больных. *Вестник хирургии*. 2008; 157 (3): 30-33.
 24. Обухова А.М., Андриянова Н.А. Определение веществ низкой и средней молекулярной массы в сыворотке крови как дополнительный диагностический критерий при смертельных отравлениях наркотическими веществами. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2014; 6: 37-39.
 25. Осипов В.П., Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г. Современная технология статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях. К.: ИНТЕР-ЛИНК; 2003. 104.
 26. Рабаданова Ф.М. Функциональное состояние героинзависимых лиц при абстинентном синдроме и в постабстинентный период. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10: 351-355.
 27. Садыкова Р.Г. Распространенность психических и поведенческих расстройств среди наркозависимых. *Практическая медицина*. 2004; 3 (8): 30-31.
 28. Сажин А.В., Лисицин С.В., Михайлов Д.Ю., Корнилова В.И., Поляев А.Ю., Гулина Л.Д. Структура постинъекционных осложнений у больных наркоманией в хирургическом стационаре. *Российский медицинский журнал*. 2012; 4: 16-19.
 29. Соловьева Н.И., Елисеева Ю.А., Локшина Л.А. Протеолитические ферменты и их биологические функции. *Вестник Рос. Акад. мед. наук*. 2015; 2: 3-9.
 30. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуратовой кислоты. *Современные методы в биохимии*. М.: Медицина; 1977: 66-68.
 31. Хамитов Р.Ф., Мустафин И.Г., Пайкова О.Л. Наркозависимость и инфекционная патология: клинико-иммунологические аспекты (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2009; 3: 54-59.
 32. Amin S., Achenbach S.J., Atkinson E.J., Khosla S., Melton L. J. 3rd. Trends in fracture incidence: A population: on-based study over 20 years. *J. Bone Miner Res*. 2014; 29 (3): 581-589.
 33. Bolanos C.A. Neurotrophic mechanisms in drug addiction. *Neromolecular Med*. 2020; 5 (1): 69-83.
 34. Clement N.D., Aitken S., Duckworth A.D., McQueen M.M., Court-Brown C.M. Multiple fractures in the elderly. *J. Bone Joint Surg. Br*. 2012; 94 (2):231-236.
 35. Greve M.W., Zink B.J. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mt. Sinai J. Med*. 2018; 76 (2): 97-104.
 36. Lushchak V.I., Storey K.B. Oxidative stress concept updated: definitions, classifications and regulatory pathways. *Uovershenstvovannaya medicinskaya tekhnologiya «Opre-delenie kreatinina v krvi s ispol'zovaniem nabora mochevina 450 (Lahema)»*. М.; 2011: 3-4. (in Russian).
 17. Kovalev I.A., Shivanova A.Yu., Ermolickaya S.A., Sharkova V.A. Citokinovyy spektr pri razlichnyh sostoyaniyah narkomanii. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy*. 2014; 2: 133-134. (in Russian).
 18. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.G., Tokarev V.E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *Laboratornoe delo*. 1988; 1: 16-19. (in Russian).
 19. Krivenko S.N., Zerniy O.P., Chirah T.M., Romanchuk S.A. Sovremennyye aspekty lecheniya bol'nyh s diafizarnymi perelomami kostey goleni (Obzor literatury). *Morfologicheskij al'manah imeni V.G. Koveshnikova*. 2020; 18 (3): 83-90. (in Russian).
 20. Lysenko V.I. Oksidativnyy stress kak nespecificheskij faktor organnyh povrezhdenij (obzor literatury i sobstvennyh issledovaniy). *Medicina nevidkladnih staniv*. 2020; 16 (1): 31-35. (in Russian).
 21. Mahon'ko M.N., Shkrubova N.V., Shelekhova T.V. Proizvodstvennyy travmatizm u rabotnikov sovremennyh promyshlennyh predpriyatij. *Bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*. 2023; 1: 9-17. (in Russian).
 22. Men'shikov V.V. Laboratornye metody issledovaniya v klinike. М.: Медицина; 1987. 368. (in Russian).
 23. Neustroev G.V., Yarema I.V., Neustroev D.G. Novyye metody ocenki tyazhesti endogennoj intoksikacii u hirurgicheskikh bol'nyh. *Vestnik hirurgii*. 2008; 157 (3): 30-33. (in Russian).
 24. Obuhova A.M., Andriyanova N.A. Opredelenie veshchestv nizkoj i srednej molekulyarnoj massy v syvorotke krvi kak dopolnitel'nyj diagnosticheskij kriterij pri smertel'nyh otravleniyah narkoticheskimi veshchestvami. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza*. 2014; 6: 37-39. (in Russian).
 25. Osipov V.P., Luk'yanova E.M., Antipkin Yu.G. Sovremennaya tekhnologiya statisticheskoy obrabotki medicinskoj informacii v nauchnyh issledovaniyah. К.: INTERLINK; 2003. 104. (in Russian).
 26. Rabadanova F.M. Funkcional'noe sostoyanie geroinzavisimyyh lic pri abstinentnom sindrome i v postabstinentnyj period. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 10: 351-355. (in Russian).
 27. Sadykova R.G. Rasprostranennost' psichicheskikh i povedencheskikh rasstrojstv sredi narkozavisi-myh. *Prakticheskaya medicina*. 2004; 3 (8): 30-31. (in Russian).
 28. Sazhin A.V., Lisicin S.V., Mihajlov D.Yu., Kornilova V.I., Polyayev A.Yu., Gulina L.D. Struktura postin'ekcionnyh oslozhnenij u bol'nyh narkomaniej v hirurgicheskom stacionare. *Rossijskij medicinskij zhurnal*. 2012; 4: 16-19. (in Russian).
 29. Solov'eva N.I., Eliseeva YU.A., Lokshina L.A. Proteoliticheskie fermenty i ih biologicheskie funkicii. *Vestnik Ros. Akad. med. nauk*. 2015; 2: 3-9. (in Russian).
 30. Stal'naya I.D., Garishvili T.D. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbituratovoy kisloty. *Sovremennyye metody v biohimii*. М.: Медицина; 1977: 66-68. (in Russian).
 31. Hamitov R.F., Mustafin I.G., Pajkova O.L. Narkozavisimost' i infekcionnaya patologiya: kliniko-immunologicheskie aspekty (obzor literatury). *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2009; 3: 54-59. (in Russian).
 32. Amin S., Achenbach S.J., Atkinson E.J., Khosla S., Melton L. J. 3rd. Trends in fracture incidence: A population: on-based study over 20 years. *J. Bone Miner Res*. 2014; 29 (3): 581-589.
 33. Bolanos C.A. Neurotrophic mechanisms in drug addiction. *Neromolecular Med*. 2020; 5 (1): 69-83.
 34. Clement N.D., Aitken S., Duckworth A.D., McQueen M.M., Court-Brown C.M. Multiple fractures in the elderly. *J. Bone Joint Surg. Br*. 2012; 94 (2):231-236.
 35. Greve M.W., Zink B.J. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mt. Sinai J. Med*. 2018; 76 (2): 97-104.
 36. Lushchak V.I., Storey K.B. Oxidative stress concept updated: definitions, classifications and regulatory pathways.

- ways implicated. EXCLI Journal. 2021; 20: 956-967.
37. Mathers M., Degenhardt L., Phillips B., Wiessing L., Hickman M., Strathdee S.A., et al. The global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs a systematic review. *The Lancet*. 2018; 372 (9): 1743-1745.
38. Paul T. Mildly elevated liver transaminase levels in asymptomatic patient. *Amer. Family Physician*. 2022; 71 (6): 1105-1110.
39. Sändesc D. Oxidative stress in the critically ill polytrauma patient. *The Journal of Critical Care Medicine*. 2015; 1; 81-82.
40. Tazevell B., Sen P., Kapila R., Gocke M., et al. Infective endocarditis in heroin addicts. *Am. J. Cardiol*. 2021; 55: 444-449.
- implicated. EXCLI Journal. 2021; 20: 956-967.
37. Mathers M., Degenhardt L., Phillips B., Wiessing L., Hickman M., Strathdee S.A., et al. The global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs a systematic review. *The Lancet*. 2018; 372 (9): 1743-1745.
38. Paul T. Mildly elevated liver transaminase levels in asymptomatic patient. *Amer. Family Physician*. 2022; 71 (6): 1105-1110.
39. Sändesc D. Oxidative stress in the critically ill polytrauma patient. *The Journal of Critical Care Medicine*. 2015; 1; 81-82.
40. Tazevell B., Sen P., Kapila R., Gocke M., et al. Infective endocarditis in heroin addicts. *Am. J. Cardiol*. 2021; 55: 444-449.

УДК 617.753.2-007.7-053.5

О.А. Бешуля, Т.К. Голубов, Р.В. Басий, М.Б. Первак, Н.А. Волошин

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

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ДЕТЕЙ ВТОРОГО ПЕРИОДА ДЕТСТВА С МИОПИЕЙ СЛАБОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ

Актуальность. Миопия является одной из основных причин снижения остроты зрения у школьников [9, 10]. За период обучения у детей отмечается увеличение удельного веса близорукости с 3-6% в начальных классах, до 20-26% в выпускных классах [3, 5, 10]. Значимой проблемой выступает прогрессирование степени миопии у детей. Актуальным остается поиск простых методов выявления факторов риска возникновения и прогрессирования миопии.

В последние годы в нормальной анатомии активно развивается клиничко-конституциональное направление [2, 4, 8]. Получены многочисленные данные, доказывающие наличие связей между характером течения того или иного заболевания с морфофункциональными особенностями организма на уровне частной и локальной конституций [1, 6, 7]. Однако в литературе есть только единичные работы, позволяющие судить об особенностях антропометрических и соматотипологических характеристик при миопии у детей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение антропометрических и соматотипологических характеристик у школьников 8-12 лет (период второго детства) с миопией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 117 учащихся общеобразовательных школ в возрасте 8-12 лет (период второго детства). В зависимости от степени миопии выделены были три группы: группа 1 – 33 школьника (28,20%) с миопией слабой степени (от -0,25 дптр до -3,0 дптр), группа 2 – 32 школьника (27,35%) с миопией средней степени (от -3,25 дптр до -6,0 дптр), контрольная группа 52 учащихся (44,44%) у которых не наблюдались аномалии рефракции. Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Все школьники прошли комплексное исследование включающее субъективную визометрию с использованием проектора знаков «UNICOS

АСР-700» и авторефрактометрию проведенную на аппарате ««Refractometer 3» на фоне циклоплегии, антропометрические измерения (оценивали длину и массу тела; выраженность жировых складок в области плеча, лопатки, верхней подвздошной кости и голени; эпифизарные диаметры плеча и бедра; обхваты плеча в согнутом состоянии и голени) с последующим расчетом соматотипов по методике Б. Хит и Л. Картера [3, 8].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием статистического пакета StatMed.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных контрольной группы лиц показал, что в средний возраст детей составляет $10,6 \pm 1,4$ года, а показатели роста и веса равны $145,0 \pm 9,9$ см, $43,7 \pm 11,4$ кг соответственно. Также в этой группе выявлены следующие соматотипы: мезо-эндоморфный EOF 19 учащихся (36,53%), экто-эндоморфный DOE 15 учащихся (28,84%), эндо-экторморфный COD 10 учащихся (19,23%), эндо-мезоморфный FOA 8 учащихся (15,38%).

В таблице 1 представлены данные о распределении детей второго периода детства Донецкого региона в зависимости от антропометрических и соматотипологических характеристик. В первой группе средний возраст школьников составил $9,6 \pm 1,3$ года, а показатели роста и веса составили соответственно $141,8 \pm 12,4$ см и $37,9 \pm 11,2$ кг соответственно. Средняя величина миопии в первой группе составила $1,54 \pm 0,67$ дптр. У учащихся данной группы выявлены следующие соматотипы: эндо-экторморфный COD у 15 учащихся (45,45%), экто-эндоморфный DOE -12 (36,36%), мезо-эндоморфный EOF- 6 (18,18%). В сравнении с результатами контрольной группы лиц от-

Таблица 1.

Показатели величины миопии у детей второго периода детства Донецкого региона в зависимости от антропометрических и соматотипологических характеристик (M±sd)

	Группа 1 (n=33)	Группа 2 (n=32)	Контрольная группа (n=52)
Возраст, лет	9,6±1,3	11,7±1,6*	10,6±1,4*#
Рост, см	141,8±12,4	152,8±9,8*	145,0±9,9*
Вес, кг	37,9±11,2	45,7±10,3*	43,7±11,4*
Средняя величина миопии, дптр	1,54±0,67	4,3±0,83*	
Соматотип (abc/D,%)	COD 15/45,45% DOE 12/36,36% EOF 6/18,18%	COD 14/43,75% DOE 8/25% EOF 5/15,62% FOA 5/15,62%	EOF 19/36,53% DOE 15/28,84% COD 10/19,23% FOA 8/15,38%

Примечание: дптр – диоптрии; abc/D – абсолютный/удельный вес; M – среднее арифметическое значение, sd – среднее квадратичное отклонение; * – статистически значимые различия с группой 1 (p < 0,05), # – статистически значимые различия с группой 2 (p < 0,05).

мечаются статистически значимое увеличение удельного веса эндо-эктоморфного COD соматотипа (15/45,45% в первой группе и 10/19,23% в контрольной), а также уменьшение удельного веса мезо-эндоморфного EOF (6/18,18% в первой группе и 19/36,53% в контрольной).

Во второй группе учащихся была диагностирована миопия с ее средней величиной 4,3±0,83 дптр. Анализ антропометрических данных позволил выявить следующие соматотипы: эндо-эктоморфный COD – 14 учащихся (43,75%), экто-эндоморфный DOE – 8 учащихся (25,00%), мезо-

эндоморфный EOF – 5 учащихся (15,62%), эндо-мезоморфный FOA – 5 учащихся (15,62%).

На следующем этапе оценивали величину миопии у школьников данных групп в зависимости от соматотипологической характеристики (табл. 2., табл. 3.). У школьников первой группы в зависимости от характера соматотипа выявлено, что среди лиц с эндо-эктоморфным (COD) соматотипом величина миопии составила 1,63±0,81 дптр, а с экто-эндоморфным (DOE) и мезо-эндоморфным (EOF) соматотипами соответственно 1,4±0,57 дптр и 1,58±0,63 дптр.

Таблица 2.

Показатели миопии у детей первой группы в зависимости от соматотипа (M±sd)

	COD 15/45,45%	DOE 12/36,36%	EOF 6/18,18%
Возраст, лет	9,7±1,6	9,4±1,0	9,3±0,5
Рост, см	144,1±13,9	137,1±8,0	141,3±4,3
Вес, кг	38,1±12,6	33,1±5,8	42,5±7,8
Средняя величина миопии, дптр	1,63±0,81	1,4±0,57	1,58±0,63

Примечание: M – среднее арифметическое значение, sd – среднее квадратичное отклонение.

Таблица 3.

Показатели величины миопии у детей второй группы в зависимости от соматотипа (M±sd)

	COD 14/43,75%	DOE 8/25%	EOF 5/15,62%	FOA 5/15,62%
Возраст, лет	11,7±2,0	11,8±0,8	12,2±1,1	11,2±1,1
Рост, см	153,9±10,1	145,2±2,4	158,0±7,3	150,0±14,1
Вес, кг	42,7±5,5	38,6±1,5	60,2±6,1	48,0±18,0
Средняя величина миопии, дптр	4,3±0,97	3,97±0,76	4,3±0,37	4,55±0,78

Примечание: M – среднее арифметическое значение, sd – среднее квадратичное отклонение.

Таблица 4.

Показатели миопии у детей второго периода детства с разными соматотипами (M±sd)

Соматотип	1 группа (n=33)	2 группа (n=32)
COD (абс/уд. вес)	1,63±0,81	4,3±0,97 *
DOE (абс/уд. вес)	1,4±0,57	3,97±0,76 *
EOF (абс/уд. вес)	1,58±0,63	4,3±0,37 *
FOA (абс/уд. вес)	1,75	4,55±0,78

Примечание: абс/уд. вес – абсолютный/удельный вес; * – статистически значимые различия с группой 1 (p <0,05)

Выявлено что у детей второй группы с соматотипом COD величина миопии составляет 4,3±0,97дптр, а с соматотипами DOE и EOF соответственно 3,97±0,76 и 4,3±0,37 дптр. В этой группе у учащихся с соматотипом FOA величина миопии была равна 4,55±0,78 дптр. Надо отметить, что у детей второй группы с различными соматотипами отмечался более выраженный разброс средних величин миопии от 3,97±0,76 с соматотипом DOE до 4,55±0,78 дптр с соматотипом FOA. Сравнение распределения соматотипов первой и второй группы показало, что по мере увеличения величины миопии регистрируется уменьшение удельного веса лиц с экто-эндоморфным соматотипом DOE (с 12/36,36% в первой группе до 8/25% во второй группе) (табл. 4.).

Установлено статистически значимое увеличение (p <0,05) степени миопии у детей с соматотипами COD, DOE, EOF во второй группе относительно первой группы. Представленные данные будут полезными для выработки персонализированных подходов к профилактике и лечению миопии у школьников.

ВЫВОДЫ

1. В ходе исследования были детализированы антропометрические характеристики и соматотипы у детей второго периода детства (от 8 до 12 лет) в Донецком регионе.

2. Среди условно здоровых детей чаще всего встречались соматотипы EOF (19/35,8%) и DOE (15/28,3%).

3. Анализ соматотипа школьников с миопическим типом рефракции позволил установить, что у детей с близорукостью слабой и средней степени преобладали эндо-экторморфный COD (15/45,45% и 14/43,75% соответственно) и экто-эндоморфный DOE (12/36,36% и 8/25,00% соответственно) соматотипы.

4. В процессе прогрессирования миопии отмечается увеличение удельного веса детей с эндо-мезоморфным соматотипом FOA и уменьшение лиц с экто-эндоморфным соматотипом DOE (с 12/36,36% в первой группе до 8/25,00% во второй группе) (p <0,05).

О.А. Бещуля, Т.К. Голубов, Р.В. Басий, М.Б. Первак, Н.А. Волошин

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

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ДЕТЕЙ ВТОРОГО ПЕРИОДА ДЕТСТВА С МИОПИЕЙ СЛАБОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ

Миопия является одной из основных причин снижения остроты зрения у школьников. Однако в литературе есть только единичные работы, позволяющие судить об особенностях антропометрических и соматотипологических характеристик при миопии у детей. Целью работы явилось изучение антропометрических и соматотипологических характеристик у школьников 8-12 лет (период второго детства) с миопией. Материалы и методы. Под наблюдением находилось 117 учащихся общеобразовательных школ в возрасте 8-12 лет. Все школьники прошли комплексное исследование, включающее субъективную визометрию с использованием проектора знаков «UNICOS

АСР-700» и авторефрактометрию проведенную на аппарате ««Refractometer 3» на фоне циклоплегии, антропометрические измерения с последующим расчетом соматотипов по методике Б.Хит и Л.Картера. Результаты. В ходе исследования были детализированы антропометрические характеристики и соматотипы у детей второго периода детства (от 8 до 12 лет) в Донецком регионе. Анализ соматотипа школьников с миопическим типом рефракции позволил установить, что у детей с близорукостью слабой и средней степени преобладали эндо-экторморфный COD и экто-эндоморфный DOE соматотипы. В процессе прогрессирования миопии отмечается увеличение удельного

веса детей с эндо-мезоморфным соматотипом FOA и уменьшение лиц с экто-эндоморфным соматотипом DOE.

Ключевые слова: миопия, период второго детства, антропометрия, соматотипы.

O.A. Beshuliya, T.K. Golubov, R.V. Basii, M.B. Pervak, N.A. Voloshin

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

RELATIONSHIP OF ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS IN CHILDREN FROM 8 TO 12 YEARS OLD WITH WEAK AND MODERATE MYOPIA

Myopia is one of the main reasons for decreased visual acuity in schoolchildren. However, in the literature there are only a few studies that allow us to judge the peculiarities of anthropometric and somatotypological characteristics in myopia in children. The aim of the work was to study the anthropometric and somatotypological characteristics of schoolchildren aged 8-12 years with myopia. Materials and methods. 117 secondary school students aged 8-12 years were under observation. All schoolchildren underwent a comprehensive study, including subjective visometry using a sign projector «UNICOS ACP-700» and autorefractometry carried out on the «Refractometer 3» apparatus against the background of cycloplegia, anthropometric measurements with subsequent cal-

culuation of somatotypes according to the method of B. Heath and L. Carter. Results. The study detailed the anthropometric characteristics and somatotypes of children from 8 to 12 years old in the Donetsk region. Analysis of the somatotype of schoolchildren with myopic type of refraction made it possible to establish that in children with mild and moderate myopia, endo-ectomorphic COD and ecto-endomorphic DOE somatotypes predominated. As myopia progresses, there is an increase in the proportion of children with the endo-mesomorphic somatotype FOA and a decrease in those with the ecto-endomorphic somatotype DOE.

Key words: myopia, second childhood period, anthropometry, somatotypes.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашева И.И., Десяткова Л.Ф. Роль конституционального фактора в клиническом полиморфизме у детей с острым лимфобластным лейкозом. Сибирский онкологический журнал. 2012; 6; 54: 64-67.
2. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А. Основные закономерности морфофункционального развития детей и подростков в современных условиях. Вестник РАМН. 2012; 12: 35-40.
3. Негашева М.А. Основы антропометрии: учебное пособие. М.; 2017. 216.
4. Николенко В.Н., Никитюк Д.Б., Чава С.В. Отечественная конституциональная анатомия в аспекте персонализированной медицины. Сеченовский вестник. 2013; 4: 9-17.
5. Проскурина О.В., Маркова Е.Ю., Бржеский В.В., Ефимова Е.Л., Ефимова М.Н., Хватова Н.В. Слышалова Н.Н., Егорова А.В. Распространенность миопии у школьников некоторых регионов России. Офтальмология. 2018. 15 (3): 348-353.
6. Руднев С.Г., Цейтлин Г.Я., Вашура А.Ю., Лукина С.С., Румянцев А.Г. Соматотип детей и подростков с онкологическими заболеваниями в состоянии ремиссии и возможности его биоимпедансной оценки. Педиатрия. 2017; 96 (1): 186-193.
7. Семенов М.М., Лапик И.А., Шерагулова В.С., Лебедева В.А., Лавриненко С.В., Выборная К.В., Раджабканиев Р.М., Соколов А.И., Кобелькова И.В., Гаппарова К.М., Шарафетдинов Х.Х., Зайнудинов З.М., Алексеева Н.Т., Клочкова С.В., Никитюк Д.Б. Соматические характеристики пациентов, страдающих алиментарно-зависимыми заболеваниями, по схеме Хит-Картера и возможности их биоимпедансной оценки. Журнал анатомии и гистопатологии. 2022. 11 (3): 49-56.
8. Синдеева Л.В., Руднев С.Г. Характеристика половозрастной изменчивости соматотипа по Хит-Картеру у взрослых людей и возможности его биоимпедансной оценки (на примере русского населения Восточной

REFERENCES

1. Balasheva I.I., Desyatova L.F. Rol' konstitutsional'nogo faktora v klinicheskom polimorfizme u detei s ostrym limfoblastnym leukozom. Sibirskii onkologicheskii zhurnal. 2012; 6; 54: 64-67 (in Russian).
2. Baranov A.A., Kuchma V.R., Skoblina N.A., Milushkina O.Yu., Bokareva N.A. Osnovnye zakonomernosti morfofunktsional'nogo razvitiya detei i podrostkov v sovremennykh usloviyakh. Vestnik RAMN. 2012; 12: 35-40 (in Russian).
3. Negasheva M.A. Osnovy antropometrii: uchebnoe posobie. M.; 2017. 216 (in Russian).
4. Nikolenko V.N., Nikityuk D.B., Chava S.V. Otechestvennaya konstitutsional'naya anatomiya v aspekte personifitsirovannoi meditsiny. Sechenovskii vestnik. 2013; 4: 9-17 (in Russian).
5. Proskurina O.V., Markova E.Yu., Brzheskii V.V., Efimova E.L., Efimova M.N., Khatova N.V. Slyshalova N.N., Egorova A.V. Rasprostranennost' miopii u shkol'nikov nekotorykh regionov Rossii. Oftal'mologiya. 2018. 15 (3): 348-353 (in Russian).
6. Rudnev S.G., Tseitlin G.Ya., Vashura A.Yu., Lukina S.S., Rumyantsev A.G. Somatotip detei i podrostkov s onkologicheskimi zabolevaniyami v sostoyanii remissii i vozmozhnosti ego bioimpedansnoi otsenki. Pediatriya. 2017; 96 (1): 186-193 (in Russian).
7. Semenov M.M., Lapik I.A., Sheragulova V.S., Lebedeva V.A., Lavrinenko S.V., Vybornaya K.V., Radzhabkadiyev R.M., Sokolov A.I., Kobel'kova I.V., Gapparova K.M., Sharafetdinov Kh.Kh., Zainudinov Z.M., Alekseeva N.T., Klochkova S.V., Nikityuk D.B. Somaticheskie kharakteristiki patsientov, stradayushchikh alimentarno-zavisimymi zabolevaniyami, po skheme Khit-Kartera i vozmozhnosti ikh bioimpedansnoi otsenki. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2022. 11 (3): 49-56 (in Russian).
8. Sindeeva L.V., Rudnev S.G. Kharakteristika polovozrastnoi izmenchivosti somatotipa po Khit-Karteru u vzroslykh lyudei i vozmozhnosti ego bioimpedansnoi otsenki (na primere russkogo naseleniya Vostochnoi Sibiri). Morfologiya.

- Сибири). Морфология. 2017; 151 (1): 77-87.
9. Holden B.A., Fricke T.R., Wilson D.A., M. Jong, Naidoo K.S., P. Sankaridurg, Wong T.Y., Naduvilath T.J., Resnikoff S. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016; Vol. 123, 5: 1036-1042
10. Williams K.M., Bertelsen G., Cumberland P., Wolfram C., Verhoeven V.J. Anastasopoulos E. Increasing prevalence of myopia in Europe and the impact of education. *Ophthalmology*. 2015; Vol. 122, 7: 1489-1497.
- 2017; 151 (1): 77-87 (in Russian).
9. Holden B.A., Fricke T.R., Wilson D.A., M. Jong, Naidoo K.S., P. Sankaridurg, Wong T.Y., Naduvilath T.J., Resnikoff S. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016; Vol. 123, 5: 1036-1042
10. Williams K.M., Bertelsen G., Cumberland P., Wolfram C., Verhoeven V.J. Anastasopoulos E. Increasing prevalence of myopia in Europe and the impact of education. *Ophthalmology*. 2015; Vol. 122, 7: 1489-1497.

УДК 616.12-008.331.1:616.152.21

В.Г. Гавриляк

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

ОПТИМИЗАЦИЯ ОЦЕНКИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

У человека на любое гипоксическое воздействие формируется срочный генерализованный ответ (фаза индукции адаптации) в виде одномоментной активации различных регуляторных сигнальных систем и, как следствие, повышается резистентность организма к гипоксии [1].

Несмотря на универсальность физиологических реакций человека очевидным видится различный адаптивный ответ (эффект) на гипоксию, обусловленный индивидуальной резистентностью (толерантностью) организма и предполагающий персонификацию интенсивности и продолжительности гипоксического воздействия в случае применения немедикаментозных методов реабилитации, в частности, гипоксического кондиционирования. Клинические и патофизиологические исследования позволили выделить две полярные группы лабораторных животных (по результатам оценки времени до появления нарушений дыхания и признаков асфиксии) и людей (по способности адаптироваться к недостатку кислорода (O_2) и различиям в их базовой устойчивости к гипоксии) – толерантные (высокоустойчивые) и восприимчивые к недостатку O_2 (низкоустойчивые) [2-6], при этом механизмы, определяющие различия в устойчивости, остаются не до конца изученными. Тем не менее, до настоящего времени остается актуальным поиск молекулярно-биологических показателей (маркеров) различной устойчивости людей к дефициту O_2 [7, 8], что обусловлено возрастающим интересом клиницистов к использованию гипокситерапии в качестве метода адаптивной медицины [9, 10].

Внедрение во врачебную практику интервальной гипоксической терапии (ИГТ) как метода немедикаментозной терапии больных с патологией органов сердечно-сосудистой системы актуализирует индивидуальный подход к разработке режима процедуры и выбору гипоксической дозы. Для оценки индивидуальной устойчивости к гипоксии применяют несколько подходов. Глазачев О.С. и соавт. [11] проводят острый гипоксический тест (ОГТ) – дыхание через маску газовой смесью с 12% O_2 в течение 10 минут с

ежеминутным мониторингом ЧСС и насыщения гемоглобина кислородом (SaO_2). Фиксируются исходное и минимальное значение SaO_2 (до 80%), а также время (в минутах) его достижения. Отношение времени снижения SaO_2 (T_c) к времени восстановления (T_v) – T_c/T_v , получило название индекса гипоксической устойчивости (I-Нур) и рекомендовано в качестве критерия индивидуальной чувствительности к гипоксии. При этом критериями прекращения дыхания гипоксической газовой смесью служили:

1) $SpO_2 < 80\%$,

2) истечение 9 мин теста,

3) выраженная тахикардия в форме устойчивого повышения ЧСС на 30% и более от исходного уровня.

Игнатенко Г.А. и соавт. [12] выполняли трехступенчатый гипоксический тест с целью определения индивидуальной переносимости гипоксии. Он включал дыхание в течение 5 минут газовой смесью с 16% кислорода на первой ступени, затем с 14% насыщением кислородом на второй, а при удовлетворительной переносимости (SaO_2 выше 86%) – с 12% кислорода на третьей ступени (SaO_2 колебалась от 85% до 80%).

Следует подчеркнуть, что во всех используемых ОГТ по определению индивидуальной переносимости гипоксии выбран 80%-ный порог сатурации кислорода. Согласно канонам физиологии немедленной (в течение нескольких секунд) системной реакцией организма на вдыхание воздуха с пониженным содержанием O_2 является активация симпатической нервной системы, увеличение минутного объема дыхания и альвеолярной вентиляции, частоты сердечных сокращений, минутного объема кровообращения и ударного объема сердца, периферического сопротивления и системного артериального давления, т.е. по сути ОГТ представляет собой кардиопульмональный нагрузочный тест. Учитывая, что у больных эссенциальной арте-

риальной гипертензией (ЭАГ) имеет место повышенная хроническая гемодинамическая нагрузка и нейрогуморальная активация, что может сочетаться с полиморфизмом генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводит к развитию гипертрофии левого желудочка сердца [13, 14], то вероятно, кардиореспираторная реакция в ОГТ будет изменена и снижение сатурации до 80% может усугубить эндотелиальную дисфункцию и нарушение состояния миокарда, что чревато развитием осложнений.

Механические силы, ламинарное напряжение сдвига и циклическая деформация являются основными и хорошо известными регуляторами развития и адаптации сосудов [15]. Усиление альвеолярной вентиляции и сердечно-сосудистой реакции увеличивает потребность в O_2 и ускоряет кровоток, а значит возрастает сдвиговое напряжение и гемодинамическое давление в кровеносных сосудах органов, наиболее нуждающихся в кислородном обеспечении – головного мозга, миокарда, почек [16]. Кроме того, сдвиговое напряжение приводит к увеличению продукции оксида азота (NO) эндотелиальными клетками. У больных с ЭАГ имеет место нарушение метаболической трансформации оксида азота, снижение его образования эндотелиоцитами и/или биодоступности, что является одним из патогенетических механизмов заболевания [17]. К тому же молекула NO нестабильна и быстро метаболизируется до более стабильных суммарных метаболитов (нитрита и нитрата), поэтому в качестве независимого предиктора эндотелиальной дисфункции можно использовать натрийуретический пептид типа В (BNP) [18], поскольку важным физиологическим действием BNP является регуляция сосудистого тонуса посредством связывания с натрийуретическим пептидным рецептором-А, вызывающим NO-опосредованную эндотелий-зависимую вазодилатацию [19]. BNP представляет собой полипептид из 32 аминокислот, который синтезируется и секретируется преимущественно правым и левым желудочками сердца в условиях механического стресса сердца с перегрузкой давлением или объемом [20]. В этом случае баланс гуморальных модуляторов тонуса сосудов микроциркуляторного русла, а именно эндотелийзависимую вазоконстрикцию обеспечивает эндотелин-1 (ЭТ-1). Имеются данные экспериментальных работ, указывающие, что у восприимчивых к гипоксии животных экспрессия ЭТ-1 увеличивалась в 30 раз в миокарде, что вызывало его гипертрофию и нарушение функции сердца, тогда как в крови его концентрация также была увеличена у восприимчивых к гипоксии крыс [5].

Ввиду вышеперечисленного, у пациентов с ЭАГ актуальной является оптимизация оценки индивидуальной устойчивости к гипоксии с учетом патогенетических механизмов заболевания и биомаркеров структурно-функционального состояния сердечной мышечной ткани путем выбора дополнительных информативных критериев острого гипоксического теста.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Усовершенствовать оценку индивидуальной устойчивости пациента с эссенциальной артериальной гипертензией к гипоксическому стимулу для персонификации протокола интервальной нормобарической гипокситерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в соответствии и при соблюдении этических норм (Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, пациенты подписывали информированное согласие.

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры пропедевтической и внутренней медицины Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького «Применение методов адаптационной терапии в комплексном лечении заболеваний внутренних органов».

В исследование включено 38 больных ЭАГ (основная группа) и 30 здоровых добровольцев. Критериями включения были: возраст больных и здоровых от 45 до 60 лет, ЭАГ 1-2-й степени. Критериями исключения были: ЭАГ 3-й степени, некоррегированные клапанные пороки сердца; рестриктивные поражения сердца; активные воспалительные заболевания сердца (миокардит, перикардит); острые формы ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия в предшествующие 3 месяца до включения в исследование); атриоventрикулярная блокада III степени; 6) хроническая болезнь почек IV-V стадии (СКФ <30 мл/мин и/или креатинин крови \geq 220 мкмоль/л); беременность; феохромоцитома; бронхиальная астма; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей с симптомами ишемии в состоянии покоя (IV стадия по Фонтейну); злокачественные новообразования; злоупотребление алкоголем; серьезные психические или неврологические расстройства.

Группа больных (основная группа n=38) и здоровых добровольцев (контрольная группа, n=30) были статистически однородны по возрасту ($\chi^2=1,8, p=0,33$) и полу ($\chi^2=2,3, p=0,15$).

Пациенты основной группы получали только стандартное медикаментозное лечение гипертензивного синдрома (бета-адреноблокатор/ивабрадин, антагонист кальция и/или ингибитор АПФ/сартан, статины, антитромбоцитарный препарат, при необходимости – диуретик).

Пациентам ОГТ выполняли спустя 2 недели лечения. Индивидуальную чувствительность к гипоксии осуществляли путем проведения 10-минутного гипоксического теста – дыхание через маску газовой смесью, содержащей 12% O₂ с ежеминутным мониторингом ЧСС и насыщения гемоглобина кислородом (SaO₂) [11] с использованием гипоксикатора «Био-Нова 204AF» (научно-техническое объединение «Био-Нова», Россия). Регистрировали насыщение артериальной крови кислородом (SpO₂) с помощью пульсоксиметра Nonin-8600 (США): исходное значение SaO₂, минимальное значение SaO₂ и время (в минутах) его достижения, рассчитывали индекс гипоксической устойчивости (I-Нур).

За сутки до и сразу после ОГТ у обследованных лиц контролировали систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания (ЧД), насыщение крови кислородом (SpO₂), получали образцы периферической венозной крови (3-5 мл) для измерения про-BNP и ЭТ-1 в сыворотке крови. Уровень эндотелина 1 (ЭТ1) определяли на иммуноферментном анализаторе «PR2100 Sanofi Diagnostic Pasteur» (Франция) с использованием наборов «Amercham Pharmacia Biotech» (Великобритания). Концентрацию NT-proBNP в сыворотке измеряли с помощью специфического набора для хемилюминесцентного иммуноанализа (Roche Diagnostics, Базель, Швейцария).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы STATISTICA (v.10.0) с проверкой на нормальность распределения при помощи метода Шапиро-Уилка.

Переменные с нормальным распределением выражали как среднее со стандартным отклонением, а при их сравнительном анализе использовали критерий Стьюдента для зависимых/не зависимых выборок. Переменные с ненормальным распределением были выражены как медианы с межквартильным диапазоном, сравнительный анализ осуществляли с помощью U-теста Манна-Уитни. Сравнительный анализ категориальных переменных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. В качестве основного подхода использовали кластерный анализ и проверку однородности распределений кластеров при помощи дисперсионного анализа в случае нормального распределения, и по методу Краскела-Уоллиса для показателей, имеющих отличное от нормального распределение. Результаты расценивали как статистически значимые при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследованные пациенты основной и контрольной групп проходили ОГТ на устойчивость к гипоксии. Перед тестом осуществляли подробный инструктаж по процедуре проведения ОГТ, которую производили в покое, в сидячем положении обследуемого. По результатам измерения Tc и Tv рассчитывали I-Нур, значения которого в обеих группах лиц продемонстрировали широкий разброс, что послужило основанием для проведения кластерного анализа. Оценка числа кластеров при помощи пакета NbClust показала, что наиболее вероятное число кластеров равно 3 (см. табл.).

Обращало на себя внимание наибольшее сходство в каждой группе средних значений I-Нур по выборке и значений показателя во втором кластере (соответственно в контрольной 3,03±0,09 и 2,94±0,06, в основной 2,11±0,5 и 2,18±0,08), что что дает основание рассматривать показатели именно этого кластера как соответствующие «нормальной» толерантности к гипоксии. При анализе значений I-Нур двух других кластеров (первого и третьего) можно предположить, что их совокупность отражает различ-

Таблица.

Характеристики кластеров для индекса гипоксической устойчивости (I-Нур) в группах обследованных лиц, Me [Q1; Q3]

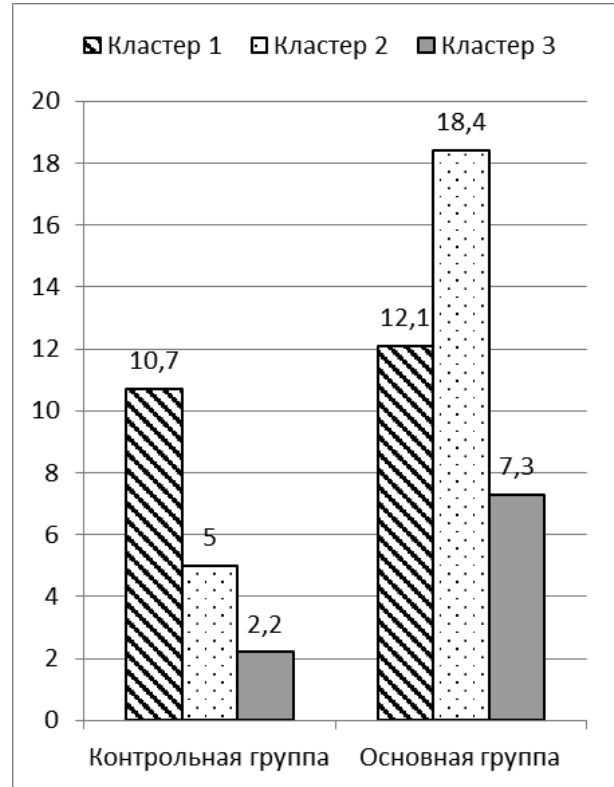
Группа	Кластер 1 (восприимчивые)	Кластер 2 (толерантные)	Кластер 3 (высокотолерантные)
Контрольная	1,47 [1,03; 1,90] n=2	2,83 [2,06; 3,06] n=18	4,40 [3,11; 7,25] n=10
Основная	1,15 [0,44; 1,67] n=9	2,07 [2,01; 2,56] n=20	3,66 [2,82; 5,91] n=9

ную толерантность к острой гипоксии – низкую (третий кластер) и высокую (первый кластер).

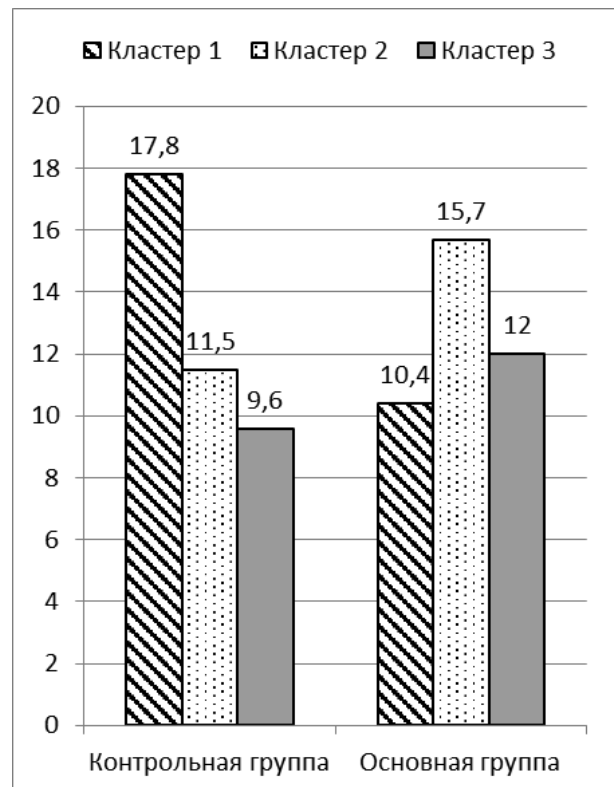
Данные источников литературы четко подтверждают наличие многочисленных факторов, определяющих различия в устойчивости организмов к гипоксии и их пространственно-временного паттерна. Однако, поскольку применяемый в исследовании гипоксический тест имел острый характер, то самой быстрой реакцией на снижение концентрации O_2 во вдыхаемом воздухе будет кардиопульмональный рефлекс, запускаемый с периферических хеморецепторов каротидных телец, реагирующих на гипоксемию [21]. Следствием реализации гипоксического хеморефлекса является гипервентиляция и симпатическая активация. В основной группе пациентов следует учитывать наличие хронической системной гипертензии, приводящей к нарушению барорефлекторной функции, что может оказывать либо тормозное влияние на хеморефлексы с каротидных телец, либо потенцировать чувствительность периферического хеморефлекса. Отражением данного явления стали результаты оценки частоты сердечных сокращений и дыхания до и после острого гипоксического теста (см. рис.).

Недавно в эксперименте было доказано, что ЭТ-1 может функционировать как нейромодулятор при гипертонии, связанной с хронической прерывистой гипоксией, повышая чувствительность каротидного тельца к гипоксии путем связывания с рецептором ETA и индукции сигнальных путей фосфолипазы C, протеинкиназы C и p38 митоген-активируемой протеинкиназы [22].

Функциональные резервы эндотелиальной функции были оценены по изменению содержания ЭТ-1 и NT-proBNP в сыворотке крови обследованных лиц за сутки до и сразу после проведения ОГТ. Так, содержание ЭТ-1 в контрольной группе до ОГТ не отличалось значимой разницей в разных кластерах и составило в среднем $3,29 \pm 0,67$ пг/мл. Напротив, у больных с ЭГА 1-го кластера исходная концентрация пептида была ниже контрольных на 20,63% ($p=0,017$), 2-го кластера – превышала контрольные значения на 28,75% ($p=0,038$), а 3-го кластера – недостоверно отличалась от контрольных. После проведения ОГТ в контрольной группе уровень ЭТ-1 приобрел специфические различия в каждом из кластеров, которые по степени его прироста расположились 1 кластер < 3 кластер < 2 кластер, хотя его относительный прирост не превышал $15,74 \pm 3,05\%$ по сравнению с исходными значениями. У пациентов с ЭАГ по окончании ОГТ максимальный прирост показателя имел место в 1-м кластере (на $30,44 \pm 2,90\%$ больше исходного), а наименьший – в 3-м кластере (на $8,63 \pm 1,11\%$).



а



б

Рис. Динамика прироста частоты сердечных сокращений (а) и частоты дыхания (б) у обследованных лиц с разной к гипоксии. Кластер 1 – восприимчивые лица, кластер 2 – толерантные лица, кластер 3 – высокотолерантные лица.

Повышенное образование мощного вазоконстриктора ЭТ-1 во многом определяет эндотелиальную дисфункцию и опережает клинические проявления гипоксемии, что объясняет его предпочтение в выборе информативного показателя вазомодуляции, а у больных ЭАГ уровень ЭТ-1 рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода системной гипертензии [17]. Причем, следует учитывать регуляторные возможности пула неклассических CD14+CD16++ моноцитов – способность изменять клиренс ЭТ-1 путем опосредованного рецептором ET В захвата [23, 24], расщеплять пептид за счет активности металлопротеазы клеточной поверхности (NEP) [25] и, как следствие, снижать уровень систолического и диастолического артериального давления [20].

Уровень N-концевого про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) у добровольцев контрольной группы до выполнения ОГТ был минимальным, составив в среднем по группе $5,86 \pm 2,13$ пг/мл, а в основной группе варьировал в 1-3 кластерах от $41,88 \pm 5,09$ до $79,22 \pm 10,40$ пг/мл. Характерно, что после ОГТ в контрольной группе, независимо от кластерной принадлежности пациентов средний прирост сыровоточного содержания NT-proBNP составил в среднем $50,05 \pm 7,12\%$ от исходного, тогда как у больных ЭАГ имел достоверные межкластерные различия. В 1-м кластере показатель достигал $103,80 \pm 9,95$ пг/мл, во 2-м – $84,21 \pm 4,66$ пг/мл и в 3-м кластере – $46,63 \pm 5,07$ пг/мл (превысив исходные значения соответственно в 2,47 раза в 1-м кластере, на $51,61 \pm 7,73\%$ во 2-м кластере и снизился на $41,31 \pm 4,88\%$ в 3-м кластере).

Прогностический интерес вызвала динамика отношения прироста NT-proBNP/ЭТ-1 после ОГТ. В контрольной группе значения данного отношения уменьшались от 1 до 3 кластера – соответственно составив 4,12, 3,18 и 1,27, причем снижение показателя было обусловлено в большей степени уменьшением прироста повышенного уровня NT-proBNP. В основной группе данный показатель продемонстрировал иной характер – максимальным был в 1-м кластере (6,81), средним – во 2-м кластере (4,78), и минимальным – в 3-м кластере (за счет снижения уровня NT-proBNP). Таким образом, у лиц с высокой толерантностью к гипоксии в обеих группах прирост ЭТ-1 и NT-proBNP был ниже такового у лиц с менее выраженной толерантностью и восприимчивых к гипоксии.

Натрийуретический пептид типа В (BNP) и NT-proBNP секретируются кардиомиоцитами в ответ на повышенное напряжение стенки миокарда объемом [20]. В ответ на повышенное напряжение стенки миокарда из-за перегрузки

объемом или давлением ген BNP активируется в кардиомиоцитах. Это приводит к образованию внутриклеточного предшественника пропептида (proBNP); дальнейшая обработка этого пропептида приводит к высвобождению биологически активного BNP и биологически инертного NT-proBNP [26]. В данном исследовании показано, что повышенный уровень BNP >15 пг/мл указывает на эндотелиальную дисфункцию, способствующую восприимчивости к гипоксии, в то время как BNP ≤ 15 пг/мл в нормобарических условиях предполагает толерантность к гипоксии.

С практической точки зрения, уровень NT-proBNP менее 125 пг/мл может быть весьма показательным для исключения диагностики и прогнозирования развития сердечной недостаточности [27]. Хотя руководящие принципы сердечно-сосудистого общества одобряют тестирование NT-proBNP, не существует общепринятых точек отсечения, которые разграничивают ненормальное от нормального [28].

Кроме того, по сравнению с BNP определение сыровоточного уровня NT-proBNP предпочтительнее, поскольку не связывается с NPR-A или NPR-C, выводится из кровообращения медленнее, чем BNP (период полувыведения 72 часа против 24 часа) [29].

Установленная нами вазомоторная эндотелиальная дисфункция, сформировавшаяся на фоне ЭАГ, может приводить к гипоксии миокарда, усугубляя гипоксемию, возникающую в ОГТ, что следует учитывать при разработке протокола последующей нормобарической гипокситерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что как в группе здоровых добровольцев, так и в группе больных с эссенциальной гипертонической болезнью, имеют место различия устойчивости организма к острому гипоксическому воздействию, что подтвердило существование восприимчивых и толерантных лиц. Варианты сниженной и повышенной устойчивости к гипоксии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией определяются разнонаправленными изменениями системного кардиореспираторного ответа и дисбалансом модуляторов микроциркуляторного русла и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований в рамках поиска дополнительных критериев оценки гипоксического теста (выраженность кардиореспираторной реакции и отношение относительного прироста NT-proBNP и ЭТ-1) для последующего персонализированного подбора режимов нормобарической гипокситерапии.

В.Г. Гавриляк

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

ОПТИМИЗАЦИЯ ОЦЕНКИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Цель работы. Совершенствование оценки индивидуальной устойчивости пациента с эссенциальной артериальной гипертензией к гипоксическому стимулу для персонализации протокола интервальной нормобарической гипокситерапии. Материалы и методы. Обследовано 38 больных с артериальной гипертензией 1-2-й степени. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев. Результаты. На основе кластерного анализа результатов острого гипоксического теста в основной и контрольной группе установили кластеры пациентов с различными значениями I-Нур, соответствующими толерантным и восприимчивым к недостатку кислорода когортам. Изменения показателей кардиореспираторного рефлекса у восприимчивых пациентов с артериальной гипертензией в течении гипоксического теста варьировали в меньшей степени по сравнению со здоровыми лицами неза-

висимо от характера устойчивости к гипоксии, а динамика NT-proBNP и ЭТ-1 (до и после гипоксического воздействия) отражала дисбаланс основных вазомодуляторов. Заключение. Выявленные изменения системного ответа на гипоксию и дисбаланс модуляторов микроциркуляторного русла у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией свидетельствуют о необходимости использования других критериев оценки гипоксического теста (выраженность кардиореспираторной реакции и отношение относительного прироста NT-proBNP и ЭТ-1) для последующего персонализированного подбора режимов нормобарической гипокситерапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, острый гипоксический тест, индивидуальная устойчивость, N-концевой про-натрийуретический пептид типа В, эндотелин-1.

V.G. Havrylyak

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

OPTIMIZATION OF ASSESSMENT OF INDIVIDUAL RESISTANCE TO HYPOXIA IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Objective. Improving the assessment of individual resistance of a patient with essential arterial hypertension to a hypoxic stimulus to personalize the protocol of interval normobaric hypoxic therapy. Materials and methods. 38 patients with arterial hypertension of 1-2 degrees were examined. The control group consisted of 30 healthy volunteers. Results. Based on cluster analysis of the results of the acute hypoxic test, clusters of patients with different I-Hyp values corresponding to the tolerant and susceptible cohorts to oxygen deficiency were established in the main and control groups. Changes in the cardiorespiratory reflex indices in patients with arterial hypertension during the hypoxic test varied to a lesser extent compared to healthy individuals, regardless of the nature of resistance to hypoxia, and the dynamics of NT-

proBNP and ET-1 (before and after hypoxic exposure) reflected the imbalance of the main vasomodulators, more pronounced in patients susceptible to hypoxia. Conclusion. The identified changes in the systemic response to hypoxia and the imbalance of microcirculatory modulators in patients with essential arterial hypertension indicate the need to use other criteria for assessing the hypoxic test (the severity of the cardiorespiratory response and the ratio of the relative increase in NT-proBNP and ET-1) for subsequent personalized selection of normobaric hypoxic therapy regimens.

Key words: arterial hypertension, acute hypoxic test, individual resistance, N-terminal pro-natriuretic peptide type B, endothelin-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии их роль в системной регуляции. Биологические мембраны. 2012; 29 (4): 238-252.
2. Mironova G.D., Shigaeva M.I., Gritsenko E.N., Murzaeva S.V., Gorbacheva O.S., Germanova E.L., Lukyanova L.D. Functioning of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel in rats varying in their resistance to hypoxia. Involvement of the channel in the process of animal's adaptation to hypoxia. J. Bioenerg. Biomembr. 2010; 42: 473-481. doi: 10.1007/s10863-010-9316-5
3. Jain K., Suryakumar G., Prasad R., Ganju L. Differential activation of myocardial ER stress response: A possible role in hypoxic tolerance. Int. J. Cardiol. 2013; 168: 4667-4677.

REFERENCES

1. Luk'yanova L.D., Kirova Yu.I., Sukoyan G.V. Signal'nye mekhanizmy adaptatsii k gipoksii ikh rol' v sistemnoi regulyatsii. Biologicheskie membrany. 2012; 29 (4): 238-252 (in Russian).
2. Mironova G.D., Shigaeva M.I., Gritsenko E.N., Murzaeva S.V., Gorbacheva O.S., Germanova E.L., Lukyanova L.D. Functioning of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel in rats varying in their resistance to hypoxia. Involvement of the channel in the process of animal's adaptation to hypoxia. J. Bioenerg. Biomembr. 2010; 42: 473-481. doi: 10.1007/s10863-010-9316-5
3. Jain K., Suryakumar G., Prasad R., Ganju L. Differential activation of myocardial ER stress response: A possible role in hypoxic tolerance. Int. J. Cardiol. 2013; 168: 4667-4677.

- doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.180
4. Kurhaluk N., Lukash O., Nosar V., Portnychenko A., Portnichenko V., Wszedybyl-Winklewska M., Winklewski P.J. Liver mitochondrial respiratory plasticity and oxygen uptake evoked by cobalt chloride in rats with low and high resistance to extreme hypobaric hypoxia. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2019; 97: 392-399. doi: 10.1139/cjpp-2018-0642
 5. Belosludtsev K.N., Dubinin M.V., Talanov E.Y., Starinets V.S., Tenkov K.S., Zakharova N.M., Belosludtseva N.V. Transport of Ca²⁺ and Ca²⁺-Dependent Permeability Transition in the Liver and Heart Mitochondria of Rats with Different Tolerance to Acute Hypoxia. *Biomolecules.* 2020; 10: 114. doi: 10.3390/biom10010114
 6. Байбурина Г.А., Нургалева Е.А., Аглетдинов Э.Ф., Степанова Е.М. Соотношение между показателями свободнорадикального окисления липидов и белков в плазме крови после системной аноксии у животных с разной устойчивостью к гипоксии. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2016; 54 (12): 6-9. doi: 10.18454/IRJ.2016.54.148
 7. Джалилова Д.Ш., Косырева А.М., Цветков И.С., Макарова О.В. Фагоцитарная активность моноцитов периферической крови в условиях *in vivo* и *in vitro* гипоксии у высокоустойчивых и низкоустойчивых к недостатку кислорода крыс. *Медицинская иммунология.* 2023; 25 (3): 551-556. doi: 10.15789/1563-0625-PAO-2779
 8. Dzhililova D, Makarova O. Differences in Tolerance to Hypoxia: Physiological, Biochemical, and Molecular-Biological Characteristics. *Biomedicines.* 2020; 8 (10): 428. doi: 10.3390/biomedicines8100428
 9. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии.* 2021; 6 (4): 73-80.
 10. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипокситерапии в терапевтической и педиатрической практиках. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022; 67 (6): 46-53.
 11. Глазачев О.С., Дудник Е.Н., Поздняков Ю.М. Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии в реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2014; 1: 58-64.
 12. Игнатенко Г.А., Мухин И.В. Применение интервальной нормобарической гипокситерапии и системной энзимотерапии в комплексном лечении гипертензивных больных хроническим мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с генетической предрасположенностью. *Университетская клиника.* 2023; 47 (2): 5-13.
 13. Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Поражение сердца при артериальной гипертензии. Методы воздействия на гипертензию и сократительную дисфункцию. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (1): 88-92.
 14. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Роль полиморфизма генов белков ренин-ангиотензинового каскада в возникновении и прогрессировании первичной артериальной гипертензии у подростков и взрослых. *Российский кардиологический журнал.* 2022; 27 (S6): 8-9.
 15. Krenning G., Barauna V.G., Krieger J.E., Harmsen M.C., Moonen J.-R. Endothelial Plasticity: Shifting Phenotypes through Force Feedback. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 9762959. doi: 10.1155/2016/9762959
 16. Мухин И.В., Николенко В.Ю., Игнатенко Г.А. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита (обзор литературы). *Нефрология.* 2003; 7 (1): 41-45.
 17. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019; vol. 64, 1: 34-41.
 18. Pauriah M., Khan F., Lim T.K., Elder D.H., Godfrey V., Kennedy G., Belch J.J.F., Booth N.A., Struthers A.D., Lang doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.180
 4. Kurhaluk N., Lukash O., Nosar V., Portnychenko A., Portnichenko V., Wszedybyl-Winklewska M., Winklewski P.J. Liver mitochondrial respiratory plasticity and oxygen uptake evoked by cobalt chloride in rats with low and high resistance to extreme hypobaric hypoxia. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2019; 97: 392-399. doi: 10.1139/cjpp-2018-0642
 5. Belosludtsev K.N., Dubinin M.V., Talanov E.Y., Starinets V.S., Tenkov K.S., Zakharova N.M., Belosludtseva N.V. Transport of Ca²⁺ and Ca²⁺-Dependent Permeability Transition in the Liver and Heart Mitochondria of Rats with Different Tolerance to Acute Hypoxia. *Biomolecules.* 2020; 10: 114. doi: 10.3390/biom10010114
 6. Baiburina G.A., Nurgaleeva E.A., Agletdinov E.F., Stepanova E.M. Sootnoshenie mezhdru pokazatelyami svobodnoradikal'nogo okisleniya lipidov i belkov v plazme krovi posle sistemoi anoksii u zhivotnykh s raznoi ustoiichivost'yu k gipoksii. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal.* 2016; 54 (12): 6-9 (in Russian). doi: 10.18454/IRJ.2016.54.148
 7. Dzhililova D.Sh., Kosyeva A.M., Tsvetkov I.S., Makarova O.V. Fagotsitarnaya aktivnost' monotsitov perifericheskoi krovi v usloviyakh in vivo i in vitro gipoksii u vysokoustoichivyykh i nizkoustoichivyykh k nedostatku kisloroda krys. *Meditsinskaya immunologiya.* 2023; 25 (3): 551-556 (in Russian). doi: 10.15789/1563-0625-PAO-2779
 8. Dzhililova D, Makarova O. Differences in Tolerance to Hypoxia: Physiological, Biochemical, and Molecular-Biological Characteristics. *Biomedicines.* 2020; 8 (10): 428. doi: 10.3390/biomedicines8100428
 9. Ignatenko G.A., Denisova E.M., Sergienko N.V. Gipoksiterapiya kak perspektivnyi metod povysheniya effektivnosti kompleksnogo lecheniya komorbidnoi patologii. *Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii.* 2021; 6 (4): 73-80 (in Russian).
 10. Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Vozmozhnosti primeneniya normobaricheskoi gipoksiterapii v terapevticheskoi i pediatricheskoi praktikakh. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 2022; 67 (6): 46-53 (in Russian).
 11. Glazachev O.S., Dudnik E.N., Pozdnyakov Yu.M. Adaptatsiya k interval'noi gipoksii-giperoksii v reabilitatsii patsientov s ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e».* 2014; 1: 58-64 (in Russian).
 12. Ignatenko G.A., Mukhin I.V. Primenenie interval'noi normobaricheskoi gipoksiterapii i sistemoi enzimoterapii v kompleksnom lechenii gipertenzivnykh bol'nykh khronicheskim mezangial'nym proliferativnym glomerulonefritom s geneticheskoi predraspolozhennost'yu. *Universitetskaya klinika.* 2023; 47 (2): 5-13 (in Russian).
 13. Gurevich M.A., Kuzmenko N.A. Porazhenie serdtsa pri arterial'noi gipertenzii. *Metody vozdeistviya na gipertenziyu i sokratitel'nuyu disfunktsiyu.* *Consilium Medicum.* 2017; 19 (1): 88-92 (in Russian).
 14. Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Rol' polimorfizma genov belkov renin-angiotenzinovogo kaskada v vzniknovenii i progressirovanii pervichnoi arterial'noi gipertenzii u podrostkov i vzroslykh. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2022; 27 (S6): 8-9 (in Russian).
 15. Krenning G., Barauna V.G., Krieger J.E., Harmsen M.C., Moonen J.-R. Endothelial Plasticity: Shifting Phenotypes through Force Feedback. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 9762959. doi: 10.1155/2016/9762959
 16. Mukhin I.V., Nikolenko V.Yu., Ignatenko G.A. Rol' oksida azota v patogeneze khronicheskogo glomerulonefrita (obzor literatury). *Nefrologiya.* 2003; 7 (1): 41-45 (in Russian).
 17. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., Popykhova E.B., Lagutina D.D. Markery endotelial'noi disfunktsii: patogeneticheskaya rol' i diagnosticheskoe znachenie (obzor literatury). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2019; vol. 64, 1: 34-41 (in Russian).
 18. Pauriah M., Khan F., Lim T.K., Elder D.H., Godfrey V., Kennedy G., Belch J.J.F., Booth N.A., Struthers A.D., Lang

18. Pauriah M., Khan F., Lim T.K., Elder D.H., Godfrey V., Kennedy G., Belch J.F.F., Booth N.A., Struthers A.D., Lang C.C. B-type natriuretic peptide is an independent predictor of endothelial function in man. *Clin. Sci.* 2012; 123: 307-312. doi: 10.1042/CS20110168
19. Kuhn M. Endothelial actions of atrial and B-type natriuretic peptides. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 166: 522-531. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01827.x
20. Ghobadi H., Aslani M.R., Hosseinian A., Farzanehc E. The Correlation of Serum Brain Natriuretic Peptide and Interleukin-6 with Quality of Life Using the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test. *Med Princ Pract.* 2018; 26 (6): 509-515. doi: 10.1159/000484900
21. Kara T., Narkiewicz K., Somers V.K. Chemoreflexes – physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand.* 2003; 177 (3): 377-84. doi: 10.1046/j.1365-201X.2003.01083.x
22. Li J., Yang S., Yu F., Ji E., Weiss J.W. Endothelin-1 enhanced carotid body chemosensory activity in chronic intermittent hypoxia through PLC, PKC and p38MAPK signaling pathways. *Neuropeptides.* 2019; 74: 44-51. doi: 10.1016/j.npep.2018.12.004
23. Чумакова С.П., Винс М.В., Уразова О.И., Азарова Д.А., Шипулин В.М., Пряхин А.С., Букреева Е.Б., Буланова А.А., Кошель А.П., Чурина Е.Г., Ситникова А.В., Гарганеева Н.П., Новицкий В.В. Субпопуляции моноцитов крови у больных с генерализованной гипоксией. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019; 18 (1): 277-285. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-277-285
24. Oh P., Horner T., Witkiewicz H., Schnitzer J.E. Endothelin induces rapid, dynamin-mediated budding of endothelial caveolae rich in ET-B. *J Biol Chem.* 2012; 287 (21): 17353-17362. doi: 10.1074/jbc.M111.338897
25. Schreiter A., Gore C., Labuz D., Fournie-Zaluski M.C., Roques B.P., Stein C., Machelska H. Pain inhibition by blocking leukocytic and neuronal opioid peptidases in peripheral inflamed tissue. *FASEB J.* 2012; 26 (12): 5161-5171. doi: 10.1096/fj.12-208678
26. Suzuki S., Sugiyama S. The Molar Ratio of N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide/B-type Natriuretic Peptide for Heart Failure-related Events in Stable Outpatients with Cardiovascular Risk Factors. *Intern Med.* 2018; 57 (18): 2621-2630. doi: 10.2169/internalmedicine.0471-17
27. Kim H-N., Jr .J.L.J. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation.* 2011; 123 (18): 2015-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979500
28. Mu S., Echouffo-Tcheugui J.B., Ndumele C.E., Coresh J., Juraschek S., Brady T., McEvoy J.W., Ozkan B., Tang O., Christenson R.H., Selvin E. NT-proBNP Reference Intervals in Healthy U.S. Children, Adolescents, and Adults. *J Appl Lab Med.* 2023; 8 (4): 700-712. doi: 10.1093/jalm/jfad024
29. Ontario Health (Quality) . Use of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP (NT-proBNP) as Diagnostic Tests in Adults With Suspected Heart Failure: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2021; 21 (2): 1-125.
- C.C. B-type natriuretic peptide is an independent predictor of endothelial function in man. *Clin. Sci.* 2012; 123: 307-312. doi: 10.1042/CS20110168
19. Kuhn M. Endothelial actions of atrial and B-type natriuretic peptides. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 166: 522-531. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01827.x
20. Ghobadi H., Aslani M.R., Hosseinian A., Farzanehc E. The Correlation of Serum Brain Natriuretic Peptide and Interleukin-6 with Quality of Life Using the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test. *Med Princ Pract.* 2018; 26 (6): 509-515. doi: 10.1159/000484900
21. Kara T., Narkiewicz K., Somers V.K. Chemoreflexes – physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand.* 2003; 177 (3): 377-84. doi: 10.1046/j.1365-201X.2003.01083.x
22. Li J., Yang S., Yu F., Ji E., Weiss J.W. Endothelin-1 enhanced carotid body chemosensory activity in chronic intermittent hypoxia through PLC, PKC and p38MAPK signaling pathways. *Neuropeptides.* 2019; 74: 44-51. doi: 10.1016/j.npep.2018.12.004
23. Chumakova S.P., Vins M.V., Urazova O.I., Azarova D.A., Shipulin V.M., Pryakhin A.S., Bukreeva E.B., Bulanova A.A., Koshel' A.P., Churina E.G., Sitnikova A.V., Garganeeva N.P., Novitskii V.V. Subpopulyatsii monotsitov krvi u bol'nykh s generalizovannoi gipoksiei. *Byulleten' sibirskoi meditsiny.* 2019; 18 (1): 277-285 (in Russian). doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-277-285
24. Oh P., Horner T., Witkiewicz H., Schnitzer J.E. Endothelin induces rapid, dynamin-mediated budding of endothelial caveolae rich in ET-B. *J Biol Chem.* 2012; 287 (21): 17353-17362. doi: 10.1074/jbc.M111.338897
25. Schreiter A., Gore C., Labuz D., Fournie-Zaluski M.C., Roques B.P., Stein C., Machelska H. Pain inhibition by blocking leukocytic and neuronal opioid peptidases in peripheral inflamed tissue. *FASEB J.* 2012; 26 (12): 5161-5171. doi: 10.1096/fj.12-208678
26. Suzuki S., Sugiyama S. The Molar Ratio of N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide/B-type Natriuretic Peptide for Heart Failure-related Events in Stable Outpatients with Cardiovascular Risk Factors. *Intern Med.* 2018; 57 (18): 2621-2630. doi: 10.2169/internalmedicine.0471-17
27. Kim H-N., Jr .J.L.J. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation.* 2011; 123 (18): 2015-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979500
28. Mu S., Echouffo-Tcheugui J.B., Ndumele C.E., Coresh J., Juraschek S., Brady T., McEvoy J.W., Ozkan B., Tang O., Christenson R.H., Selvin E. NT-proBNP Reference Intervals in Healthy U.S. Children, Adolescents, and Adults. *J Appl Lab Med.* 2023; 8 (4): 700-712. doi: 10.1093/jalm/jfad024
29. Ontario Health (Quality) . Use of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP (NT-proBNP) as Diagnostic Tests in Adults With Suspected Heart Failure: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2021; 21 (2): 1-125.

УДК 616.314-007.21-089.23-06-021.3+615.065

А.А. Ворожко, В.А. Клёмин, Э.А. Майлян, А.С. Прилуцкий, О.А. Трунова

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

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И МЕТОДЫ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНТИИ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ, АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Аденция – это патологическое явление, характеризующееся отсутствием (полным или частичным) зубов в полости рта, имеющее врождённую или приобретённую природу. Основой классификации адентии зубов является этиологический фактор, спровоцировавший заболевание: врождённого характера (первичная) – формирование зубного зачатка не произошло ввиду каких-либо причин, чаще патологических нарушений функций организма; приобретённого характера (вторичного). По количеству отсутствующих зубов в челюсти различают следующие виды адентии: частичная – характеризуется отсутствием нескольких зубов в ряду; полная – на челюсти отсутствуют абсолютно все зубы. Адентия нарушает жевательную функцию, способствует развитию хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта, нервной и эндокринной системы [1]. Заболевание приводит к речевым нарушениям, эстетическим недостаткам (негативно изменяется внешний вид лица и улыбки), ограничивает профессиональный выбор и реализацию человеческого потенциала. Широкая и повсеместная распространённость адентии, неблагоприятное её влияние на общее здоровье человека, его внешний вид, социальные и профессиональные возможности свидетельствуют о чрезвычайной медико-социальной актуальности адентии. Это свидетельствует о высокой и все возрастающей потребности в основных эффективных видах стоматологической помощи как для взрослого населения, так и лицам молодого возраста. Как следствие, частичная потеря зубов приобрела характер эпидемии и стала серьёзной медико-социальной проблемой.

При этом огромное значение приобретают замещающие ортопедические стоматологические мероприятия, использование которых направлено не только на устранение дефектов зубных рядов, но и на профилактику рецидивов основных стоматологических заболеваний, поддержание общего здоровья организма человека.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить и проанализировать зарубежные и отечественные научные публикации, посвящённые изучению адентии, видов адентии, её распространённости, медико-социальной значимости адентии, методов ортопедического лечения адентии, побочных эффектов и осложнений.

Проведён поиск и анализ актуальных научных публикаций отечественных и зарубежных исследователей на основе данных PubMed, Google Scholar, elibrary.ru и профильных журналов, относящихся к стоматологии, ортопедической стоматологии, зубопротезированию, терапевтической стоматологии, алергологии и иммунологии за период с 1990 по 2023 год. Поиск научных источников проводился с помощью ключевых слов: адентия, частичная вторичная адентия, протезирование, базисные материалы, акриловые пластмассы, осложнения, в сочетании с терминами: аллергия, воспаление, непереносимость базисных материалов, протезные стоматиты, иммунная система. Всего было обнаружено 535 литературных источников, соответствующих ключевым словам. После тщательного анализа имеющейся информации для аналитического обзора были отобраны 31 публикации.

Распространённость адентии

Изучение распространённости стоматологических заболеваний на глобальном и региональных уровнях свидетельствует о чрезвычайной актуальности заболеваний полости рта во всех странах мира [2]. Несмотря на существенные достижения современной стоматологии, кариес зубов в развитых странах диагностируют у 60-90% детей школьного возраста и подавляющего большинства взрослого населения.

Уже в молодом возрасте в 5-20% случаев встречается пародонтит тяжёлой степени. Исследования, выполненные в России, показали, что признаки поражения тканей пародонта регистрируются у 41% подростков. Не менее настораживающими являются показатели травматического поражения зубов среди населения различных стран мира, которые находятся в пределах 5-40%. Становится глобальной проблемой эрозия зубов, которая выявляется у 6-50% детей 2-5 лет и у 10% молодого и взрослого населения.

Следует учитывать, что стоматологическое здоровье населения имеет устойчивую тенденцию к ухудшению. И обусловлено это все возрастающим влиянием на человека таких неблагоприятных факторов, как ухудшение экологической ситуации, неправильные образ жизни и рацион питания, гиподинамия, употребление табака и алкоголя, ухудшение качества питьевой воды и т.д. [2].

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

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

Изучение распространённости стоматологических заболеваний, требующих ортопедического лечения, среди сельского населения Омской области [4] показало отсутствие различий в гендерных показателях частичного отсутствия зубов и подтвердило увеличение частоты частичной адентии в зависимости от возраста. Так, распространённость частичного отсутствия зубов среди изученного контингента лиц в воз-

растной группе 18-29 лет составила $24,7 \pm 2,9\%$. К 30-39 годам вышеуказанный показатель значительно ($p < 0,001$) возрастает до $63,3 \pm 3,1\%$, а к 50-59 годам доходит до $91,0 \pm 1,7\%$.

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

Таким образом, широкая и повсеместная распространённость адентии, неблагоприятное её влияние на общее здоровье человека, его внешний вид, социальные и профессиональные возможности свидетельствуют о чрезвычайной медико-социальной актуальности адентии. Это свидетельствует о высокой и все возрастающей потребности в основных эффективных видах стоматологической помощи как для взрослого населения, так и лицам молодого возраста. При этом огромное значение приобретают замещающие ортопедические стоматологические мероприятия, использование которых направлено не только на устранение дефектов зубных рядов, но и на профилактику рецидивов основных стоматологических заболеваний, поддержание общего здоровья организма человека. Потребность в ортопедическом лечении последние годы постепенно возрастает. Так, в России в возрасте 20-50 лет частичное или полное отсутствие зубов встречается уже у 70% населения и имеет склонность к омоложению [5].

Методы ортопедического лечения частичной потери зубов, ортопедические устройства

Методы ортопедического лечения частичной потери зубов составляют 3 большие группы: лечение с помощью несъёмных конструкций, замещение дефектов зубного ряда конструкциями с опорой на дентальные имплантаты и протезирование съёмными конструкциями. Следовательно, наличие у пациента частичной адентии предполагает различные варианты её восстановления съёмными, несъёмными и комбинированными конструкциями.

Результаты практической ортопедической стоматологии свидетельствуют о том, что несъёмные протезы используются в 40,6% случаев. Установка съёмных конструкций выполняется в 37,6% случаев, а ещё у 21,8% нуждающихся лиц применяются съёмные протезы в комбинации с несъёмными. В итоге, 59,4% пациентам, имеющим адентию, производится протезирование

только съёмными конструкциями или съёмными протезами в комбинации с несъёмными.

Несъёмные ортопедические конструкции фиксируются на постоянной основе, могут служить продолжительное время и при этом восстанавливают эффективность жевания, устраняют эстетические, фонетические и морфологические нарушения в зубочелюстной системе [6, 7]. Однако несъёмные протезы имеют свои недостатки. Их установка приводит к развитию функциональной перегрузки пародонта опорных зубов, вызывает раздражающее действие на краевую пародонт, предполагает необходимость препарирования зубов под опорные элементы и трудности при гигиеническом уходе [8]. Помимо всего прочего, установка данных конструкций является достаточно длительной и дорогостоящей [9].

Толерантность, гигиеничность, биосовместимость, достойная эстетичность в большей мере свойственна материалам съёмных протезов. К тому же съёмные протезы имеют значительно более низкую стоимость, чем несъёмные, а при их установке не требуется препарирование опорных зубов. Также постепенно увеличивается доля съёмных зубных протезов по отношению к общему объёму изготовленных различных ортопедических конструкций: количество пациентов, которые обращаются за ортопедической помощью и нуждаются в протезировании съёмными зубными конструкциями, значительно увеличилось и достигло 65% [5].

Все материалы, используемые в стоматологии, проходят токсикологические исследования. Оценка их безопасности основывается на определённых международных стандартах, предполагает использование методов *in vivo* и *in vitro*, предложенных Международной стоматологической федерацией – FDI World Dental Federation [10] и Международной организацией по стандартизации – International Organization for Standardization. Ко всем материалам предъявляют серьёзные требования. Помимо твёрдости и эстетичности, материалы должны обладать химической устойчивостью к воздействию среды полости рта, создающейся, в том числе, воздействием слюны и пищевых веществ [11]. Зубные протезы не должны оказывать вредного действия на слизистую полости рта и организм в целом, должны быть максимально биологически инертными, иметь прочную адгезию с составными компонентами протеза (кламмеры, искусственные зубы), а также не иметь пористость и обладать низкой микробной адгезией, хорошо полироваться и не давать усадку. Благодаря появлению инновационных технологий, разработке новых базисных материалов на основе эластических

термопластических полимеров и современного оборудования, спектр возможностей ортопедического лечения постоянно увеличивается [12]. В настоящее время существует 3 основных вида базисных материалов – металлы, термопласты и акрилаты, каждый из которых имеет свои достоинства и недостатки [13]. Учитывая часто развивающуюся у пациентов непереносимость металлического базиса бюгельного протеза, а также с эстетической точки зрения рекомендуется отливать каркас из термопласта, который намного легче и делает протез более комфортным.

В современной стоматологической практике все чаще при протезировании используются термопласты [14]. Они представлены полиоксиметиленом (полиформальдегид), нейлоном (полигексаметиленлипаид), полипропиленом, этилен-винил-ацетат и другими материалами. Протезы из термопластичных материалов характеризуются высоким уровнем эстетичности, а также лёгкостью, прочностью, гибкостью и эластичностью, что, несомненно, создаёт более комфортные условия пользования протезом и сокращает сроки адаптации [15, 16]. Самым устойчивым из всех термопластов является ацетал, который имеет также другие названия – полиформальдегид, полиацеталь, полиоксиметилен. Протезы из полиоксиметилена, созданные по новым технологиям, имеют ряд преимуществ: не обладают токсическим и аллергическим действием; эластичны, имеют точное прилегание, хорошую фиксацию и эстетичны [6]; не содержат микропор и практически не вызывают нарушения равновесия состояния микрофлоры в полости рта; имеют высокую механическую прочность, низкий вес и большую гибкость [17, 3, 18, 19, 20, 21]. Вместе с тем их отличает высокая стоимость, низкая упругость, а слишком маленькая толщина в некоторых случаях может приводить к уменьшению стабилизационных свойств протеза. Перебазировка же конструкции слишком сложна, её проведение может даже приравниваться к новой как по технологии, так и по стоимости. Поэтому в клинической практике полиоксиметилен выбирают для изготовления частичных съёмных протезов всего лишь в 25% случаев.

Анализ литературных данных показал, что по различным объективным медицинским или экономическим причинам основным методом лечения частичной потери зубов, особенно большой протяжённости, по-прежнему остаются традиционные акриловые протезы с металлическими удерживающими кламмерами. Главными их преимуществами являются доступность, дешевизна, технологичность и простота изготовления. Акриловая пластмасса на основе

полиметилметакрилата является одним из широко используемых базисных материалов также благодаря своим хорошим эстетическим свойствам [22], часто является единственным материалом для изготовления частичных съёмных протезов, так как они достаточно эстетичны, недорогие, имеют простую технологию изготовления, не требуют дорогостоящего оборудования, легко поддаются ремонту и перебазировке [23]. Анализ работы стоматологической ортопедической службы показывает, что для изготовления съёмных конструкций протезов в большинстве случаев (58-75%) используются именно акриловые пластмассы и значительно реже – металлы и термопластические массы [24].

Любое ортопедическое устройство, несмотря на инертные конструкционные материалы, является чужеродным для организма человека [25]. Патологические явления в ответ на протезирование по данным разных авторов развиваются у 0,7-43,0% пациентов [26].

Стоматологические материалы могут выделять в полость рта компоненты как в неизменённом виде, так и в виде их производных, которые способны оказывать прямое токсичное действие на клетки слизистой оболочки полости рта или десны. Ортопедические конструкции и материал, использованный для изготовления протеза, могут влиять на количественный и качественный состав микрофлоры полости рта и приводить к нарушению микробиоциноза [27, 28]. Материалы протеза могут вызывать сенсibilизацию организма и развитие аллергии. Аллергия также может быть и следствием других видов побочных эффектов [29]. Так, механическая травма съёмным протезом во время функции жевания приводит к развитию воспаления протезного ложа. При воспалении повышается проницаемость сосудистой стенки, нарушаются окислительно-восстановительные процессы, развивается ацидоз. Все это способствует проникновению веществ, находящихся в полости рта, в слизистые, лимфу и в кровяное русло, что, как следствие, обуславливает сенсibilизацию организма. Изменение после протезирования pH слюны в сторону повышенной кислотности приводит к развитию коррозионных процессов в протезных конструкциях, выходу антигенов в слюну и слизистые оболочки. Процессы истирания стоматологических материалов сопровождаются увеличением содержания их компонентов в слюне, вследствие чего возрастает риск сенсibilизации. Нарушение теплообменных процессов под съёмными акриловыми протезами способствует разрыхлению, мацерации слизистой оболочки протезного ложа, увеличению проницаемости сосудов, что, в свою

очередь, создаёт условия для проникновения мономера, пластификаторов, красителей и других составляющих протеза в кровяное русло и, в конечном итоге, приводит к аллергизации организма. Прямое токсичное действие материала протеза на клетки слизистой оболочки полости рта или десны нередко сочетается с воздействием его молекул на клетки системы иммунитета, что также способствует развитию аллергии. К протезным стоматитам относится патология слизистой оболочки полости рта воспалительного характера, обусловленная наличием в полости рта зубного протеза [5].

Развитие побочных эффектов и осложнений при установке зубных протезов является значительной клинической проблемой, которая существенно снижает как качество жизни пациентов, так и экономическую эффективность данного вида лечения. Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что распространённость протезных стоматитов достигает 40% [30, 31]. При этом аллергические механизмы воспаления слизистых рта при протезировании могут быть как самостоятельными компонентами в патогенезе протезного стоматита, так и сопровождать другие виды побочных эффектов ортопедического лечения или быть их следствием.

Заключение

Несмотря на существенные достижения современной науки стоматологическое здоровье населения имеет устойчивую тенденцию к ухудшению. Это подтверждается результатами изучения распространённости стоматологических заболеваний на глобальном и региональных уровнях [19]. Частота последствий вышеуказанных заболеваний полости рта, в том числе таких, как утрата зубов, постоянно возрастает. Как следствие, частичная потеря зубов приобрела характер эпидемии и стала серьёзной медико-социальной проблемой. В связи с этим огромное значение приобретают замещающие ортопедические стоматологические мероприятия, использование которых направлено не только на устранение дефектов зубных рядов, но и на профилактику рецидивов основных стоматологических заболеваний, поддержание общего здоровья организма человека. В настоящее время разработано и используется в стоматологической практике много новых современных методов протезирования при частичном отсутствии зубов, созданы новые базисные и вспомогательные материалы.

Однако необходимо учитывать, что любое ортопедическое устройство, несмотря на инертные конструкционные материалы, является чужеродным для организма человека. Поэтому у значительной части пациентов (до 43%) в ответ

на протезирование могут развиваться такие патологические изменения, как протезные стоматиты. В патогенезе протезных стоматитов ведущую роль играют иммунные механизмы, так как материалы протеза могут вызывать сенсибилизацию организма и развитие аллергии. Аллергическая составляющая может быть как един-

ственным и самостоятельным компонентом в патогенезе протезного стоматита, так и являться следствием других видов побочных эффектов установки протезов (травматическое и токсическое повреждение слизистых, нарушение микробиоценоза и т.д.).

А.А. Ворожко, В.А. Клёмин, Э.А. Майлян, А.С. Прилуцкий, О.А. Трунова

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

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И МЕТОДЫ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНТИИ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ, АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Изучение показателей стоматологической заболеваемости на глобальном и региональных уровнях свидетельствует о чрезвычайной актуальности заболеваний полости рта во всех странах мира. Многочисленные эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что, несмотря на применение современных методов профилактики и лечения стоматологических заболеваний, распространённость и интенсивность некариозных поражений и кариеса зубов у населения не уменьшаются. А частота последствий вышеуказанных заболеваний полости рта, в том числе таких, как утрата зубов, возрастает. Частичная вторичная адентия стала одним из самых распространённых стоматологических заболеваний. Причем, встречаемость адентии в различных странах мира постоянно возрастает. Адентия нарушает жевательную функцию, способствует развитию хрониче-

ской патологии органов желудочно-кишечного тракта, нервной и эндокринной системы. В настоящее время нуждается в зубопротезировании более половины взрослого населения во всем мире. В России в возрасте 20-50 лет частичное или полное отсутствие зубов встречается уже у 70% населения. Частичная потеря зубов приобрела характер эпидемии и стала серьёзной медико-социальной проблемой. В связи с этим огромное значение приобретают замещающие ортопедические стоматологические мероприятия, использование которых направлено не только на устранение дефектов зубных рядов, но и на профилактику рецидивов основных стоматологических заболеваний, поддержание общего здоровья организма человека.

Ключевые слова: распространённость, адентия, зубные протезы, протезные стоматиты, аллергия.

A.A. Vorozhko, V.A. Klyomin, E.A. Maylyan, A. S. Prilutskii, O. A. Trunova

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

PREVALENCE AND METHODS OF ORTHOPEDIC TREATMENT OF ADENTIA, SIDE EFFECTS AND COMPLICATIONS, ALLERGIC REACTIONS

A study of dental disease indicators at the global and regional levels reveals the extreme urgency of oral diseases worldwide. Numerous recent epidemiological studies show that despite the use of modern methods for the dental diseases prevention and treatment, the prevalence and intensity of non-carious or carious lesions of the teeth is not decreasing among the population. And the incidence of the effects of the above-mentioned oral diseases, including loss of teeth, is increasing. Partial secondary adentia became one of the most common dental diseases. Moreover, the occurrence of adentia in various countries of the world is constantly increasing. Adentia disrupts the chewing function, contributes to the development of chronic pathology of the gastrointestinal

tract, nervous and endocrine systems. More than half of the world's adult population currently requires the denture treatment. In Russia, 70% of the population aged 20-50 has partial or total absence of teeth. Partial loss of teeth has acquired the character of an epidemic and has become a serious medical and social problem. In this regard, replacement orthopedic dental measures are of great importance, the use of which is aimed not only at eliminating defects in the dentition, but also at preventing relapses of major dental diseases, maintaining the overall health of the human body.

Key words: prevalence, adentia, dentures, prosthetic stomatitis, allergy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев К.А., Митронин А.В., Понякина И.Д. Непереносимость зубопротезных материалов. Москва: Ленанд; 2018. 208.
2. Наумович С.А., Мойсейчик П.Н., Титов П.Л., Борунов А.С., Матвеев А.М. Аллергические реакции в ортопедической стоматологии: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ; 2018. 47.
3. Паскова Е.В., Маркелова Е.В., Шахгельдян К.И., Гельцер Б.И., Кригер А.Б. Роль цитокин-опосредованных механизмов в развитии посттравматического остеомиелита нижней челюсти. Медицинская иммунология. 2019; 21 (5): 953-958.
4. Ермолаева П.А. Сравнение термопластов и акриловых пластмасс для съемного протезирования. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017; 4: 16-20.
5. Сафаров А.М., Акперли Л.Б., Ниязов А.Н., Бекирова Л.Г. Пути повышения эффективности съемного зубного протезирования. Сибирский медицинский журнал. 2017; 148 (1): 19-24.
6. Горячева И.П., Барзаниа А.Д. Клинический опыт применения цельнокерамического мостовидного протеза при частичной потере зубов. Вестник научных конференций. 2017; 4-3: 39-42.
7. Дубова Л.В., Лебедево И.Ю., Маджидова Е.Р. Санитарно-химические и токсикологические исследования нового полимерного материала для базисов зубных протезов «Нолатек». Российский стоматологический журнал. 2015; 1: 4-7.
8. Амираев У.А., Эргешов С.М., Амираев Р.У. Болезнь слизистой оболочки при неправильном моделировании тела несъемного мостовидного протеза и её лечение. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2017; 3: 182-184.
9. Hemmati M.A., Vafae F., Allahbakhshi H. Water Sorption and Flexural Strength of Thermoplastic and Conventional Heat-Polymerized Acrylic Resins. J. Dent. [Tehran]. 2015; 12 (7): 478-484.
10. Petersen P.E. World Health Organization global policy for improvement of oral health – World Health Assembly 2007. International Dental Journal. 2008; 58 (3): 115-121.
11. Лавровская О.М., Лавровская Я.А., Северинова С.К., Овчаренко Е.Н. Роль нарушений протеолитической системы в патогенезе протезного стоматита. Таврический медико-биологический вестник. 2019; 1: 164-169.
12. Шхагапсоева К.А., Шогенова Ж.Л., Карданова С.Ю. Состояние слизистой оболочки полости рта у лиц, пользующихся съёмными протезами. Успехи современной науки. 2017; 2 (12): 27-30.
13. Казарина Л.Н., Серхель Е.В., Пурсанова А.Е. Влияние иммунокорригирующей терапии на ионный и цитокиновый профиль ротовой жидкости пациентов. Здоровье и образование в 21 веке. 2017; 19 (10): 94-96.
14. Петерсен П.Э., Кузьмина Э.М. Распространённость стоматологических заболеваний. Факторы риска и здоровье полости рта. Основные проблемы общественного здравоохранения. Dental Forum. 2017; 1: 2-11
15. Ушакова В.А. Изготовление бюгельных протезов из современных материалов. Научное обозрение. Медицинские науки. 2016; 6: 110-114.
16. Сорокин Е. В. Особенности протезирования при частичной потере зубов в современной ортопедической стоматологии. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017; 4: 106-109.
17. Аракелян А. Г. Полимерные материалы для базисов съёмных зубных протезов. Концепции фундаментальных и прикладных научных исследований: сборник статей международной научно-практической конференции. Уфа; 2018: 24-25.
18. Чиркова Н. В., Полушкина Н. А., Лисин А. С., Деревнина Н. Г. Анализ эффективности применения термопластов для базисов съёмных протезов в клинике ортопедической стоматологии. Тенденции развития науки и образования. 2018; 34 (4): 55-57.
19. Arafa K.A. Effect of Different Denture Base Materials and Changed Mouth Temperature on Dimensional Stability of

REFERENCES

1. Lebedev K.A., Mitronin A.V., Ponyakina I.D. Neperenosimost' zuboproteznykh materialov. Moskva : Lenand; 2018. 208 (in Russian).
2. Naumovich S.A., Mojsejchik P.N., Titov P.L., Borunov A.S., Matveev A.M. Allergicheskie reakcii v ortopedicheskoj stomatologii: uchebno-metodicheskoe posobie. Minsk : BGMU; 2018. 47 (in Russian).
3. Paskova E.V., Markelova E.V., SHahgel'dyan K.I., Gel'cer B.I., Kriger A.B. Rol' citokin-oposredovannykh mekhanizmov v razvitii posttravmaticheskogo osteomielita nizhnej chelyusti. Medicinskaya immunologiya. 2019; 21 (5): 953-958 (in Russian).
4. Ermolaeva P.A. Sraivnenie termoplastov i akrilovykh plastmass dlya s'emnogo protezirovaniya. Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki. 2017; 4: 16-20 (in Russian).
5. Safarov A.M., Akperli L.B., Niyazov A.N., Bekirova L.G. Puti povysheniya effektivnosti s'emnogo zubnogo protezirovaniya. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2017; 148 (1): 19-24 (in Russian).
6. Goryacheva I.P., Barzaniya A.D. Klinicheskij opyt primeneniya cel'nokeramicheskogo mostovidnogo proteza pri chastichnoj potere zubov. Vestnik nauchnykh konferencij. 2017; 4-3: 39-42 (in Russian).
7. Dubova L.V., Lebedenko I.YU., Madzhidova E.R. Sanitar-no-himicheskie i toksikologicheskie issledovaniya novogo polimernogo materiala dlya bazisov zubnykh protezov «Nolatek». Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. 2015; 1: 4-7 (in Russian).
8. Amiraev U. A., Ergeshov S. M., Amiraev R. U. Bolezn' slizistoj obolochki pri nepravil'nom modelirovanii tela nes'emnogo mostovidnogo proteza i eyo lechenie. Vestnik KGMA im. I.K. Ahunbaeva. 2017; 3: 182-184 (in Russian).
9. Hemmati M.A., Vafae F., Allahbakhshi H. Water Sorption and Flexural Strength of Thermoplastic and Conventional Heat-Polymerized Acrylic Resins. J. Dent. [Tehran]. 2015; 12 (7): 478-484.
10. Petersen P.E. World Health Organization global policy for improvement of oral health – World Health Assembly 2007. International Dental Journal. 2008; 58 (3): 115-121.
11. Lavrovskaya O.M., Lavrovskaya YA.A., Severinova S.K., Ovcharenko E.N. Rol' narushenij proteoliticheskoy sistemy v patogeneze proteznogo stomatita. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2019; 1: 164-169 (in Russian).
12. Shkhagapsoeva K.A., Shogenova Zh.L., Kardanova S.YU. Sostoyanie slizistoj obolochki polosti rta u lic, pol'zuyushchihsya s'emnymi protezami. Uspekhii sovremennoj nauki. 2017; 2 (12): 27-30 (in Russian).
13. Kazarina L.N., Serhel' E.V., Pursanova A.E. Vliyanie immunokorrigiruyushchej terapii na ionnyj i citokinovyj profil' rotovoj zhidkosti pacientov. Zdorov'e i obrazovanie v 21 veke. 2017; 19 (10): 94-96 (in Russian).
14. Petersen P.E., Kuz'mina E.M. Rasprostranyonnost' stomatologicheskikh zabolevanij. Faktory riska i zdorov'e polosti rta. Osnovnye problemy obshchestvennogo zdrazvoohraneniya. Dental Forum. 2017; 1: 2-11 (in Russian).
15. Ushakova V.A. Izgotovlenie byugel'nykh protezov iz sovremennykh materialov. Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki. 2016; 6: 110-114 (in Russian).
16. Sorokin E. V. Osobennosti protezirovaniya pri chastichnoj potere zubov v sovremennoj ortopedicheskoj stomatologii. Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki. 2017; 4: 106-109 (in Russian).
17. Arakelyan A. G. Polimernye materialy dlya bazisov s'emnykh zubnykh protezov. Koncepcii fundamental'nykh i prikladnykh nauchnykh issledovanij: sbmnik statej mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Ufa; 2018: 24-25 (in Russian).
18. Chirkova N. V., Polushkina N. A., Lisin A. S., Derevnina N. G. Analiz effektivnosti primeneniya termoplastov dlya bazisov s'yomnykh protezov v klinike ortopedicheskoj stomatologii. Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya. 2018; 34 (4): 55-57 (in Russian).
19. Arafa K.A. Effect of Different Denture Base Materials and Changed Mouth Temperature on Dimensional Stability of

- Complete Dentures. *Int J Dent.* 2016; 2016: 7085063. doi: 10.1155/2016/7085063
20. Regis R.R., Alves C.C., Rocha S.S., Negreiros W.A., Freitas-Pontes K.M. The importance of a two-step impression procedure for complete denture fabrication: a systematic review of the literature. *Journal of Oral Rehabilitation.* 2016; 43 (10): 771-777.
 21. Sharma R., Handa S., De D., Radotra B.D., Rattan V. Role of dental restoration materials in oral mucosal lichenoid lesions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015; 81 (5): 478-484.
 22. Гожая Л.Д. Аллергические заболевания в ортопедической стоматологии. Москва; 1988. 159.
 23. Титов П.Л., Мосейчук П.Н., Матвеев А.М. Аллергические реакции к компонентам стоматологических материалов. *Диагностика. Современная стоматология.* 2017; 2: 28-33.
 24. Пирвердиев Э.А., Воробьева М.В. Изготовление каркасов бюгельных протезов из термопластических материалов на основе полиоксиметилена. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций.* 2017; 6 (1): 362.
 25. Алтынбеков К.Д., Нысанова Б.Ж., Алтынбекова А.К., Михайлов Л.А., Долгих В.Р. и др. Изучение технологических свойств отечественных сплавов на основе кобальта и хрома. *Вестник Казахского национального медицинского университета.* 2018; 1: 503-506.
 26. Карпук И.Ю. Алгоритмы оказания стоматологической помощи пациентам с непереносимостью стоматологических материалов. *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2017; 16 (1): 94-101.
 27. Карпук И.Ю. Спектр антител к кандидам и акрилу у пациентов с протезным стоматитом. *Современная стоматология.* 2017; 2: 73-76.
 28. Морозов А.Н., Чиркова Н.В., Вечеркина Ж.В., Фомина К.А., Полушкина Н.А. Профилактические мероприятия у пациентов с ортопедическими конструкциями из термопластических полимеров. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2017; 69: 67-72.
 29. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта. *Пародонтология.* 2017; 2 (83): 13-15.
 30. Карпук Н.А. Влияние аллергических заболеваний на стоматологический статус пациентов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2018; 4: 56-61.
 31. Михайлова М.В. Современное представление о диагностике и профилактике заболеваний в ортопедической стоматологии при изготовлении протезов на основе титановых сплавов. *Естественнонаучные основы медико-биологических знаний: материалы всерос. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием: сборник тезисов конф. Рязань : Рязан. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова; 2017: 32-34.*
 - Complete Dentures. *Int J Dent.* 2016; 2016: 7085063. doi: 10.1155/2016/7085063
 20. Regis R.R., Alves C.C., Rocha S.S., Negreiros W.A., Freitas-Pontes K.M. The importance of a two-step impression procedure for complete denture fabrication: a systematic review of the literature. *Journal of Oral Rehabilitation.* 2016; 43 (10): 771-777.
 21. Sharma R., Handa S., De D., Radotra B.D., Rattan V. Role of dental restoration materials in oral mucosal lichenoid lesions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015; 81 (5): 478-484.
 22. Gozhaya L.D. Allergicheskie zabolevaniya v ortopedicheskoj stomatologii. Moskva; 1988. 159 (in Russian).
 23. Titov P.L., Mosejchuk P.N., Matveev A.M. Allergicheskie reakcii k komponentam stomatologicheskikh materialov. *Diagnostika. Sovremennaya stomatologiya.* 2017; 2: 28-33 (in Russian).
 24. Pirverdiev E.A., Vorob'eva M.V. Izgotovlenie karkasov byugel'nyh protezov iz termoplasticheskikh materialov na osnove polioksimitilena. *Byulleten' medicinskih Internet-konferencij.* 2017;6 (1): 362. URL: <https://medconfer.com/files/archive/2017-01/2017-01-5-T-10703.pdf> (data obrashcheniya: 10.01.2024) (in Russian).
 25. Altynbekov K.D., Nysanova B.ZH., Altynbekova A.K., Mihajlov L.A., Dolgih V.R. i dr. Izuchenie tekhnologicheskikh svojstv otechestvennyh splavov na osnove kobal'ta i hroma. *Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta.* 2018; 1: 503-506 (in Russian).
 26. Karpuk I.YU. Algoritmy okazaniya stomatologicheskoy pomoshchi pacientam s neperenosimost'yu stomatologicheskikh materialov. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2017; 16 (1): 94-101 (in Russian).
 27. Karpuk I.YU. Spektr antitel k kandidam i akrilu u pacientov s proteznym stomatitom. *Sovremennaya stomatologiya.* 2017; 2: 73-76 (in Russian).
 28. Morozov A.N., Chirkova N.V., Veчеркина ZH.V., Fomina K.A., Polushkina N.A. Profilakticheskie meropriyatiya u pacientov s ortopedicheskimi konstrukciyami iz termoplasticheskikh polimerov. *Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ya.* 2017; 69: 67-72 (in Russian).
 29. Komarov F.I., Shevchenko Yu.L., Iordanishvili A.K. Dolgozhitel'stvo: remarki k patologii zubov i parodontologiya. 2017; 2 (83): 13-15 (in Russian).
 30. Karpuk N.A. Vliyanie allergicheskikh zabolevanij na stomatologicheskij status pacientov. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2018; 4: 56-61 (in Russian).
 31. Mihajlova M.V. Sovremennoe predstavlenie o diagnostike i profilaktike zabolevanij v ortopedicheskoj stomatologii pri izgotovlenii protezov na osnove titanovyh splavov. *Estestvennonauchnye osnovy mediko-biologicheskikh znaniy: materialy vseros. konf. studentov i molodyh uchenykh s mezhdunar. uchastiem: sbornik tezisov konf. Ryazan' : Ryazan. gos. med. un-t im. I.P. Pavlova; 2017: 32-34 (in Russian).*

УДК 616-089.8

В.А. Пельц^{1,2}, В.В. Павленко², В.Е. Тропин¹, А.В. Келлер¹, В.А. Шаталин¹¹ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского», Кемерово²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Кемерово

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПЕЧЕНИ: ДИАГНОСТИКА, ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

В связи с тем, что совершенствуются техники лучевой скрининг диагностики, а современное оборудование для проведения ультразвукового исследования брюшной полости (УЗИ) широко распространено, выявляемое количество пациентов с диагностированным доброкачественным опухолевым поражением печени не снижается от года к году, а, напротив, растёт, как и доступность, скрининг ультразвукового исследования брюшной полости, и компьютерной томографии, что и привело к росту выявления больших доброкачественных новообразований печени (ДНП) [1].

УЗИ брюшной полости скрининг метод лучевой визуализации печени [2, 3], информативность и простота выполнения которого обеспечивают ему приоритет [4, 5]. В диагностике очаговых новообразований печени УЗИ обладает специфичностью не менее девяносто семи процентов, однако чувствительность редко бывает более шестидесяти процентов, что обосновывает назначение уточняющих методик диагностики и отдаёт им приоритет в диагностике и принятии тактического решения это МСКТ брюшной полости с болюсным контрастированием и МРТ брюшной полости с гадексетовой кислотой [6-9].

Неоднозначная клиническая картина, а также семиотика ультразвукового исследования (УЗИ) печени в ряде случаев требует назначения уточняющих методов диагностики с более высокой разрешающей способностью, таких как МРТ (магнитно резонансная томография) брюшной полости и МСКТ (мультиспиральная компьютерная томография) брюшной полости с болюсным контрастированием, результаты которых в типичных случаях позволяют осуществить точную диагностику. Вопросы выбора критериев селекции для применения консервативной тактики и показаний к хирургическим способам лечения, а также выбора оптимальной хирургической операции в случае доброкачественного опухолевого поражения печени, остаются актуальными и, по сей день, ввиду отсутствия еди-

ной общепринятой концепции лечения доброкачественных опухолей печени [10-16].

Иными словами, «и длительно практикующему в разделе хирургической гепатологии хирургу не всегда ясен вопрос применения той или иной тактики ведения пациента, что может варьировать от динамического наблюдения до использования хирургической операции, как малоинвазивной, так и традиционной лапаротомной и выбор в большинстве случаев остается вопросом индивидуальных предпочтений хирурга, а также установок конкретной хирургической клиники или научной школы, и в большинстве своём не основывается на клинических стандартах и консенсусах [10-15].

Вопросы специфичности и чувствительности применяемой диагностической технологии нередко на практике «перетекает» в плоскость элементарного доверия и фактической репрезентативности описательной части протокола исследования, его результатов, считаем, что в диагностике опухолевого поражения печени наибольшую значимость показывают МСКТ и МРТ брюшной полости, хотя существуют сообщения, свидетельствующие о приближении по эффективности к данным методикам ультразвукового исследования брюшной полости с контрастным усилением [13, 14, 17, 18].

Однажды принятое решение о выборе консервативной тактики ведения больного с опухолевым поражением печени может в дальнейшем быть пересмотрено, критериями выбора хирургической тактики лечения являются динамика роста новообразования и периферическое его расположение, размеры (более 5 или по другим публикациям 10 см), а также стойкая субъективная симптоматика у пациента связанная с наличием опухолевого поражения печени при исключении иных причин появления стой-

ких жалоб у пациента некорригуемых консервативной терапией [11, 14, 19-25], в ряде случаев окончательная диагностика возможна лишь по результатам биопсии, которая часто является обязательной [26, 27].

Следует отметить, что важными аспектами дифференциальной диагностики доброкачественных опухолей печени являются исследование уровня специфических онкомаркеров и патолого-гистологическое исследование материала биопсии опухоли [26].

Как значимый критерий принятия решения для хирургической операции можно использовать определение качества жизни пациента и степени его снижения за счет поражения печени доброкачественной опухолью. При этом следует учитывать, что специальные исследования, посвященные изучению психосоматического статуса пациентов с ДНП и качества их жизни, являются единичными и несистемными. Также как и факт отсутствия исследований, посвященных установлению влияния проблемы необходимости длительного динамического медицинского наблюдения пациентов с жалобами и клинической симптоматикой, связанными с наличием в организме ДНП и необходимости принятия решения о её хирургическом лечении или отказе от операции - в систематической медицинской литературе немного, а те, что имеются, свидетельствуют о преимуществах результатов хирургического лечения над тактикой динамического наблюдения [28, 29].

Наличие психосоматических расстройств у пациентов, имеющих диагноз ДНП, очевидно, как и наличие у них значимо снижающих качество повседневной жизни психологических и психических расстройств, что является важной социально-экономической проблемой и далеко не всегда вопрос коррекции подобных расстройств находится только в сфере компетенций психолога и психиатра, нередко для выбора рациональной тактики ведения пациента требуется вмешательство мультидисциплинарной команды гепатологического центра [30-33].

Среди ДНП рассматривают большую группу опухолей с различными лучевыми характеристиками, данными патоморфологического исследования, как правило, протекающими с неспецифическими клиническими проявлениями (гемангиому, фокальную узловую гиперплазию, гепатоцеллюлярную аденому) [26].

Непаразитарные кисты печени рядом авторов отнесены к отдельной группе патологий не являются результатом развития опухолевого поражения печени и требуют специальных подходов в диагностике и хирургическом лечении,

что является поводом для отдельного их рассмотрения [34].

Касаемо семиотики опухолевых доброкачественных заболеваний печени, следует различать гемангиомы печени, которые являются наиболее часто встречающимися ДНП, выявляемые у 0,4-20% населения, в большинстве случаев, случайно в процессе обследования по поводу жалоб на боль в животе. Гемангиомы чаще выявляются у пациентов женского пола в возрастной группе от тридцати до пятидесяти лет. Согласно ультразвуковому исследованию, классическим проявлением гемангиом является однородная гиперэхогенная масса диаметром менее 3 см, с акустическим усилением и четкими краями. Исследования с контрастированием (УЗИ с контрастированием, КТ или МРТ с гадолинием) позволяют провести дифференциальную диагностику, окончательная верификация диагноза осуществляется путем чрескожной биопсии. Пункционная биопсия не противопоказана и позволяет установить диагноз с общей точностью около 96% при условии, что гемангиома не выходит на контур органа. В настоящее время в России и мире не выработано клинических рекомендаций и протоколов ведения больных с гемангиомами печени, и хотя гемангиомы печени обычно не имеют клинических проявлений, и их обнаруживают случайно, изменения размера этих новообразований возможно проследить только при динамическом наблюдении [14, 35].

Существуют данные, что нет связи между размерами гемангиом и вероятностью осложнениями, существует лишь небольшая корреляция между симптомами и характеристиками гемангиом. При этом существуют публикации прямо противоположные указанным данным [14].

И в случае большого новообразования, и в случае опухоли с незначительной симптоматикой вопрос о хирургическом лечении остается дискуссионным в виду имеющихся трудностей дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными опухолями, так как не всегда возможно выполнить биопсию и при уже выполненной биопсии существуют ситуации когда дать окончательное заключение трудно или невозможно [14, 20, 25, 36]. Несмотря на это в ряде ситуаций доброкачественного поражения печени окончательный диагноз может уточнить лишь только биопсия [37].

Существуют указания в литературе, что при осложненных, гигантских или обширных гемангиомах печени может быть выполнена операция ортотопической трансплантации печени [38, 39], есть и противоположные мнения, отмечены публикации с результатами эндоваскулярных способов лечения гемангиомы [36, 40].

Одним из критериев в пользу выбора хирургического лечения пациента может служить динамика роста новообразования или симптоматика, абдоминальной боли или абдоминального компартмент синдрома или компрессия внутриорганных печеночных сосудисто-секреторных элементов, или наличие синдрома Казабаха-Меррита, что требует участия специалистов мультидисциплинарной команды специалистов, которые представлены наиболее полно в профильных центрах печеночной хирургии. [12-14, 22-24]

Нередко для принятия решения о хирургическом вмешательстве или динамическом наблюдении несмотря на использование современных высокоинформативных методов лучевой диагностики требуется морфологическая верификация опухоли [22, 41].

По результатам анализа публикаций отмечено отсутствие единой концепции ведения пациентов гемангиомами печени и хирургическая тактика варьируется от консервативной и динамического наблюдения, до агрессивной с использованием резекционных методов хирургического лечения. Существуют также указания на требующиеся объективные требования для обоснования применения каждого из подходов [12, 13].

Наиболее часто встречаемые и применяемые методы ведения это динамическое наблюдение, эндоваскулярные процедуры на питающих гемангиому сосудистых элементах, абляция опухоли, резекции печени различного объема (от атипичных, до обширных анатомических) выполняемых лапаротомным, лапароскопическим и роботическим способами, некоторые из авторов отмечают преимущества энуклеации гемангиом [40, 42, 43].

По-прежнему, как и десятилетия назад, ведущим вопросом резекционной хирургии печени остаётся применение органсберегающих подходов [44]. Таким образом, хирургическая тактика при гемангиомах печени может варьировать от динамического наблюдения [45], до хирургического лечения, основой для принятия решения являются размеры образования, индивидуальные симптомы и развившиеся осложнения.

Многие авторы являются сторонниками консервативного подхода в ведении пациентов с гемангиомами печени несмотря на имеющуюся опровергающую аргументацию различных по источникам авторов с указанием на одновременно трудностей дифференциальной диагностики и упованием на результаты гистологического исследования биоптата, либо динамическое наблюдение, как граничный критерий указываются размеры опухоли до 5 см, без раз-

личий по тактике в зависимости от их количества (от единичной до множественных – в тактике не делается различий), при этом есть указания в литературе на хорошие результаты резекционных вмешательств на печени [16, 25, 29, 40, 46, 47, 40].

Фибронодулярная гиперплазия печени (ФНГ) занимает 2-е (после гемангиом) по распространенности ДНП. ФНГ поражено 0,9-5% взрослого населения, до 20% случаев могут сочетаться с непаразитарными кистами печени. В большинстве случаев это единичное, сферическое, лишенное капсулы новообразование с измененной печеночной архитектоникой, перегородками соединительной ткани, имеющее, как правило, центральный рубец. ФНГ не имеет тенденции к спонтанным кровоизлияниям и малигнизации. Как правило опухоль диагностируется при УЗИ-скрининге брюшной полости. МРТ – наиболее чувствительный метод для диагностики ФНГ по сравнению с УЗИ и МСКТ, с почти 100%-ной специфичностью. Тем не менее, для небольших очагов ФНГ специфичность составляет меньше 70-80%, особенно когда центральный рубец не прослеживается. Сочетание МСКТ с контрастированием и МРТ показывают наибольшую диагностическую точность. МСКТ с контрастированием является более точным, чем МРТ, для ФНГ с диаметром менее 3 см, для ФНГ более 3 см предпочтительно выполнять МРТ с использованием гепатобилиарных МР-контрастных препаратов. ФНГ малых размеров (<3 см), почти всегда, бессимптомны, редко, подобные или опухоли больших размеров могут характеризоваться абдоминальной болью в области правого подреберья, персистирующей и снижающей качество повседневной жизни пациентов. Однако, в ряде случаев дифференциальная диагностика между ФНГ и гепатоцеллюлярной аденомой (ГЦА) затруднена и по сей день в силу небольших размеров опухолей и нетипичной картиной лучевой визуализации и неоднозначным ответом специалистов патоморфологов [13, 15, 23, 35, 48].

Многие из авторов являются сторонниками консервативного подхода [13, 35] в ведении пациентов с фибронодулярной гиперплазией печени, однако существуют прямо противоположные мнения [23, 24, 46] свидетельствующие о тотальном преимуществе хирургического лечения лапароскопическим способом и его лучших клинических результатах, по сравнению с консервативным ведением пациентов и динамическим наблюдением.

Рассуждая в парадигме (снижения травматичности хирургической процедуры) абляцию доброкачественных опухолей печени можно

рассматривать как приоритетное направление развитие технологий хирургического лечения данной патологии [42, 43].

Гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА) редкое ДНП, наблюдается примерно в десять раз реже, чем ФНГ, которое выявляют чаще всего у женщин в возрасте до 40 лет. У женщин использующих оральные контрацептивы, выявляемость ГЦА выше в 30-40 раз чем в популяции, соотношение среди заболевших ГЦА женщин относительно мужчин 10 к 1. Отмечено, что заболеваемость ГЦА у мужчин, принимающих анаболические препараты в связи с занятиями спортом, бодибилдеров после применения анаболических андрогенных стероидов увеличивалась [13, 35]. В литературе есть указания на то, что течение ГЦА бессимптомное, для ГЦА более 5 см риски осложнений рассматриваются как клинически значимые. [13, 49]. Важность своевременной диагностики ГЦА бесспорна из-за высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений (внутрибрюшного кровотечения, спонтанного разрыва опухоли, озлокачествления), что создает потенциальные риски для пациентов и требует разработки своевременных мер профилактики [13, 35].

Однако, существуют серьезные различия между тактикой ведения гепатоцеллюлярной аденомы более 5 см, в том числе и Европе от консервативной, до агрессивной хирургической, многие из хирургического сообщества ожидают формирования клинических рекомендаций [24, 49].

При ГЦА более 5 см следует рассматривать вариант хирургического лечения ГЦА в связи с риском возникновения кровотечения. Вопрос о проведении биопсии с целью исключения злокачественного процесса решается многопрофильной командой специалистов по доброкачественным новообразованиям печени. Клинические проявления, риск кровотечения и озлокачествления у больных с множественными ГЦА не отличаются от аналогичных показателей пациентов с солитарными очагами ГЦА, ведущим фактором является размер очагов, а не их количество. При ведении пациентов с множественными ГЦА рекомендуется ориентироваться на самый крупный из имеющихся очагов. У пациентов с поражением одной доли печени следует предпочесть резекцию органа. У пациентов с более распространенным процессом методом

выбора является удаление большего из очагов [13, 35]. Поскольку зачастую при множественной ГЦА невозможно удалить все очаги, больным может быть предложена пересадка печени, но она показана только пациентам с более чем 10 очагами и сопутствующей патологией печени [21].

Рандомизированные исследования, свидетельствующие о лучшем результате после резекции печени по сравнению с консервативным ведением таких пациентов, в настоящее время отсутствуют, равно как и исследования, показывающие преимущества консервативного ведения [22]. Симптоматические, или гигантские, доброкачественные опухоли печени встречаются регулярно в клинической практике, пациентов с таким поражением следует направлять к специалистам профильных гепатологических центров [25].

Несмотря на публикации о том, что хирургическое лечение показано достаточно редко [44], и показано лишь в случае СКМ [8], существуют и диаметрально противоположные мнения, когда авторские коллективы придерживаются активной хирургической тактики лечения доброкачественных опухолей печени [22, 28, 36, 47, 50].

Несмотря на внедрение в работу современной клинической медицины многих и множества высокочувствительных и специфичных диагностических и лечебных техник у пациентов с ДНП, у врачей специалистов хирургического профиля остаётся множество нерешенных вопросов в части применения рациональной хирургической тактики [35].

Так как результаты лечения пациентов во многом зависят от своевременной и точной диагностики ДНП, правильной оценки статуса общего здоровья пациента, надлежащему определению функции состояния и объема печеночного ремнанта в случае выполнения резекции органа, вполне очевидно, что специфические вопросы выбора рациональной хирургической тактики при лечении доброкачественного опухолевого поражения печени целесообразно принимать при участии мультидисциплинарной команды специализированных гепатологических центров, куда необходимо маршрутизировать пациентов с патологией печени подобного рода [12, 13, 16, 22-25].

В.А. Пельц^{1,2}, В.В. Павленко², В.Е. Тропин¹, А.В. Келлер¹, В.А. Шаталин¹

¹ГАОУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского», Кемерово
²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Кемерово

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПЕЧЕН: ДИАГНОСТИКА, ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

В настоящее время в связи с совершенствующимися методиками диагностики и их распространением (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография брюшной полости) количество диагностируемых доброкачественных опухолей печени растет. Несмотря на внедрение в работу современной клинической медицины многих и множества высокочувствительных и специфичных диагностических и лечебных техник у пациентов с доброкачественным опухолевым поражением печени, у врачей специалистов хирургического профиля остаётся множество нерешенных во-

просов в части применения рациональной хирургической тактики. В виду того что, и по сей день национальных клинических рекомендаций по ведению пациентов с ДНП не разработано, дифференциальная диагностика и решение о хирургическом лечении или отказе от операции в случае ДНП у пациента должна быть прерогативой мультидисциплинарной команды высокопоточковых региональных гепатологических центров.

Ключевые слова: доброкачественная опухоль печени, гемангиома печени, гепатоаденома, резекция печени, гепатологический центр.

V.A. Pelts^{1,2}, V.V. Pavlenko², V.E. Tropin¹, A.V. Keller¹, V.A. Shatalin¹

¹SAHI «M.A. Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care», Kemerovo
²FSEBI HE «Kemerovo State Medical University» MOH Russia, Kemerovo

BENIGN TUMORS OF THE LIVER: DIAGNOSIS, SURGICAL TACTICS

Currently, due to the improving diagnostic methods and their spread (ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging of the abdominal cavity), the number of diagnosed benign liver tumors (BTL) is growing. Despite the introduction into the work of modern clinical medicine of many and many highly sensitive and specific diagnostic and therapeutic techniques in patients with benign tumor damage to the liver, doctors of surgical specialists still have many unresolved issues re-

garding the use of rational surgical tactics. Since, to this day, national clinical guidelines for the management of patients with BTL have not been developed, differential diagnosis and decision on surgical treatment or refusal of surgery in the case of BTL in a patient should be the prerogative of a multidisciplinary team of high-flow regional hepatological centers.

Key words: benign liver tumor, liver hemangioma, hepatoadenoma, liver resection, hepatological center.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черноусов А.Ф., Мусаев Г.Х., Жемерикин Г.А., Юриченко Ю.Ю., Некрасова Т.П. Микроволновая абляция в лечении гемангиом печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015; 20 (3): 10-16. doi.: 10.16931/1995-5464.2015310-16.
2. Кириенко В.Т., Зайцев И.А., Грушкевич В.В. и др. Скрининг и ранняя диагностика гепатоцеллюлярной карциномы. *Актуальная инфектология*. 2018. 6 (2): 70-76. doi: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131091.
3. Терновой С. К., Синицын В.Е. Лучевая диагностика и терапия: учебник. М.; 2010. 300.
4. Дмитриева А.М., Черемисин О.В., Шимович Т.А. Лучевые методы исследования в диагностике очаговых поражений печени. *Методы лучевой диагностики: учеб.-метод. пособие*. Ч. 1. М.; 2004. 79.
5. Терновой С.К., Васильев А.Ю., Синицын В.Е. и др.. Лучевая диагностика и терапия. М.: Медицина; 2008. 588.
6. Зубарев А.В., Федорова Н.А. Является ли ультразвук конкурентом КТ/МРТ? *Вестник МЕДСИ*. 2011; 10: 22-27.
7. Agnello F., Ronot M., Valla D.C., Sinkus R., Van Beers B. E., Vilgrain V. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: Quantitative and qualitative analysis. *Radiology*. 2012; 262 (2): 511-519. doi: 10.1148/radiol.11110922.

REFERENCES

1. Chernousov A.F., Musaev G.Kh., Zhemerikin G.A., Yurichenko Yu.Yu., Nekrasova T.P. Mikrovolnovaya ablyatsiya v lechenii gemangiom pecheni. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*. 2015; 20 (3): 10-16 (in Russian). doi.: 10.16931/1995-5464.2015310-16.
2. Kirienko V.T., Zaitsev I.A., Grushkevich V.V. i dr. Skrining i rannaya diagnostika gepatotsellyulyarnoi kartsinomy. *Aktual'naya infektologiya*. 2018. 6 (2): 70-76 (in Russian). doi: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131091.
3. Ternovoi S. K., Sinitsyn V.E. Luchevaya diagnostika i terapiya: uchebnik. M.; 2010. 300 (in Russian).
4. Dmitrieva A.M., Cheremisin O.V., Shimovich T.A. Luchevye metody issledovaniya v diagnostike ochagovykh porazhenii pecheni. *Metody luchevoi diagnostiki: ucheb.-metod. posobie*. Ch. 1. M.; 2004. 79 (in Russian).
5. Ternovoi S.K., Vasil'ev A.Yu., Sinitsyn V.E. i dr.. Luchevaya diagnostika i terapiya. M.: Meditsina; 2008. 588 (in Russian).
6. Zubarev A.V., Fedorova N.A. Yavlyaetsya li ul'trazvuk konkurentom KT/MRT? *Vestnik MEDSI*. 2011; 10: 22-27 (in Russian).
7. Agnello F., Ronot M., Valla D.C., Sinkus R., Van Beers B. E., Vilgrain V. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: Quantitative and qualitative analysis. *Radiology*. 2012; 262 (2): 511-519. doi: 10.1148/radiol.11110922.

8. Bektas H., Schrem H., Kleine M., Tamac A., Vondran F., Uzunyayla S., Klempnauer J. Primary Liver Tumours – Presentation, Diagnosis and Surgical Treatment. *Liver Tumors – Epidemiology, Diagnosis, Prevention and Treatment*. 2013; 91-116. doi: 10.5772/55932.
9. Ying L., Lin X., Xie Z.-L., Tang F.-Y., Hu Y.-P., Shi K.-Q. Clinical utility of acoustic radiation force impulse imaging for identification of malignant liver lesions: a meta-analysis. *European Radiology*. 2012; 22 (12): 2798-2805. doi: 10.1007/s00330-012-2540-0.
10. Усякий П.В., Кубышкин В.А., Коваленко Ю.А., Калинин Д.В. Кистозные образования печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015; 8: 58-63.
11. Скипенко О.Г., Чардаров Н.К., Ганиев Ф.А., Шатверян Г.А., Багмет Н.Н., Беджанян А.Л. Гемангиомы печени: операция или наблюдение. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012; 9: 13-20.
12. Мерзликлин Н.В., Альперович Б.И., Парамонова М.М., Цхай В.Ф., Ярошкина Т.Н. Повторные операции при очаговых заболеваниях печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011; 8: 51-57.
13. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016; 65 (2): 386-398. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.001
14. Скипенко О.Г., Чардаров Н.К., Шатверян Г.А., Багмет Н.Н., Беджанян А.Л., Фёдоров Д.Н., Ховрин В.В., Фисенко Е.П. Фокальная нодулярная гиперплазия печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012; 6: 74-83.
15. Белоусова Е.Л., Кармазановский Г.Г., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Вишнеvский В.А., Карельская Н.А., Давыденко П.И. Возможности магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике очаговых образований печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015; 7: 78-84.
16. Krige J.E.J., Jonas E., Beningfield S.J. et al. Resection of benign liver tumours: an analysis of 62 consecutive cases treated in an academic referral centre. *S Afr J Surg*. 2017; 55 (3): 27-34.
17. Катрич А.Н., Порханов В.А. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых новообразований печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 6: 49-59.
18. Roux M., Pigneur F., Baranes L. et al. Differentiating focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: Is hepatobiliary phase MRI (HBP-MRI) using linear gadolinium chelates always useful? *Abdom Radiol (NY)*. 2018 43 (7): 1670-1681. doi:10.1007/s00261-017-1377-z
19. Пышкин С.А., Борисов Д.Л., Маслов В.Г., Горфинкель А.Н. Фокальная нодулярная гиперплазия печени (с комментарием). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014; 8: 32-36.
20. Hytiroglou P., Bioulac-Sage P., Theise N.D., Sempoux C. Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Practical Implications of Hepatocellular Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (15): 3670. doi: 10.3390/cancers14153670.
21. Haring M.P.D., Elfrink A.K.E., Oudmaijer C.A.J. et al. A nationwide assessment of hepatocellular adenoma resection: Indications and pathological discordance. *Hepatol Commun*. 2022; 7 (1): e2110. doi: 10.1002/hep4.2110
22. Hau H.M., Atanasov G., Tautenhahn H.M. et al. The value of liver resection for focal nodular hyperplasia: resection yes or no? *Eur J Med Res*. 2015; 20: 86. doi: 10.1186/s40001-015-0181-x.
23. Perrakis A., Vassos N., Grützmann R., Croner R.S. What is Changing in Indications and Treatment of Focal Nodular Hyperplasia of the Liver. Is There Any Place for Surgery? *Ann. Hepatol*. 2017; 16 (3): 333-341. doi: 10.5604/16652681
24. Tsalikidis C., Mitsala A., Pappas-Gogos G., Romanidis K., Tsaroucha A.K. Pitiakoudis M., Pedunculated Focal Nodular Hyperplasia: When in Doubt, Should We Cut It Out? *J. Clin. Med*. 2023; 12 (18): 6034. doi: 10.3390/jcm12186034
25. Kammula U.S., Buell J.F., Labow D.M., Rosen S., Millis J.M., Posner M.C. Surgical management of benign tumors of the liver. *Int J Gastrointest Cancer*. 2001; 30 (3): 141-148.
8. Bektas H., Schrem H., Kleine M., Tamac A., Vondran F., Uzunyayla S., Klempnauer J. Primary Liver Tumours – Presentation, Diagnosis and Surgical Treatment. *Liver Tumors – Epidemiology, Diagnosis, Prevention and Treatment*. 2013; 91-116. doi: 10.5772/55932.
9. Ying L., Lin X., Xie Z.-L., Tang F.-Y., Hu Y.-P., Shi K.-Q. Clinical utility of acoustic radiation force impulse imaging for identification of malignant liver lesions: a meta-analysis. *European Radiology*. 2012; 22 (12): 2798-2805. doi: 10.1007/s00330-012-2540-0.
10. Usyakii P.V., Kubyshkin V.A., Kovalenko Yu.A., Kalinin D.V. Kistoznye obrazovaniya pecheni. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2015; 8: 58-63 (in Russian).
11. Skipenko O.G., Chardarov N.K., Ganiev F.A., Shatveryan G.A., Bagmet N.N., Bedzhanyan A.L. Gemangiomy pecheni: operatsiya ili nablyudenie. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2012; 9: 13-20 (in Russian).
12. Merzliklin N.V., Al'perovich B.I., Paramonova M.M., Tskhai V.F., Yaroshkina T.N. Povtornye operatsii pri ochagovykh zabolevaniyakh pecheni. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2011; 8: 51-57 (in Russian).
13. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016; 65 (2): 386-398. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.001
14. Skipenko O.G., Chardarov N.K., Shatveryan G.A., Bagmet N.N., Bedzhanyan A.L., Fedorov D.N., Khovrin V.V., Fisenko E.P. Fokal'naya nodulyarnaya giperplaziya pecheni. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2012; 6: 74-83 (in Russian).
15. Belousova E.L., Karmazanovskii G.G., Kubyshkin V.A., Chzhao A.V., Vishnevskii V.A., Karel'skaya N.A., Davydenko P.I. Vozmozhnosti magnitno-rezonansnoi tomografii v differentsial'noi diagnostike ochagovykh obrazovaniy pecheni. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2015; 7: 78-84 (in Russian).
16. Krige J.E.J., Jonas E., Beningfield S.J. et al. Resection of benign liver tumours: an analysis of 62 consecutive cases treated in an academic referral centre. *S Afr J Surg*. 2017; 55 (3): 27-34.
17. Katrich A.N., Porkhanov V.A. Ul'trazvukovoe issledovanie s kontrastnym usileniem v differentsial'noi diagnostike ochagovykh novoobrazovaniy pecheni. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019; 6: 49-59 (in Russian).
18. Roux M., Pigneur F., Baranes L. et al. Differentiating focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: Is hepatobiliary phase MRI (HBP-MRI) using linear gadolinium chelates always useful? *Abdom Radiol (NY)*. 2018 43 (7): 1670-1681. doi:10.1007/s00261-017-1377-z
19. Pyshkin S.A., Borisov D.L., Maslov V.G., Gorfinkel' A.N. Fokal'naya nodulyarnaya giperplaziya pecheni (s komentariem). *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2014; 8: 32-36 (in Russian).
20. Hytiroglou P., Bioulac-Sage P., Theise N.D., Sempoux C. Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Practical Implications of Hepatocellular Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (15): 3670. doi: 10.3390/cancers14153670.
21. Haring M.P.D., Elfrink A.K.E., Oudmaijer C.A.J. et al. A nationwide assessment of hepatocellular adenoma resection: Indications and pathological discordance. *Hepatol Commun*. 2022; 7 (1): e2110. doi: 10.1002/hep4.2110
22. Hau H.M., Atanasov G., Tautenhahn H.M. et al. The value of liver resection for focal nodular hyperplasia: resection yes or no? *Eur J Med Res*. 2015; 20: 86. doi: 10.1186/s40001-015-0181-x.
23. Perrakis A., Vassos N., Grützmann R., Croner R.S. What is Changing in Indications and Treatment of Focal Nodular Hyperplasia of the Liver. Is There Any Place for Surgery? *Ann. Hepatol*. 2017; 16 (3): 333-341. doi: 10.5604/16652681
24. Tsalikidis C., Mitsala A., Pappas-Gogos G., Romanidis K., Tsaroucha A.K. Pitiakoudis M., Pedunculated Focal Nodular Hyperplasia: When in Doubt, Should We Cut It Out? *J. Clin. Med*. 2023; 12 (18): 6034. doi: 10.3390/jcm12186034
25. Kammula U.S., Buell J.F., Labow D.M., Rosen S., Millis J.M., Posner M.C. Surgical management of benign tumors of the liver. *Int J Gastrointest Cancer*. 2001; 30 (3): 141-148.

146. doi: 10.1385/IJGC:30:3:141
26. Гусейнов А.З, Гусейнов Т.А. Современная диагностика опухолей печени (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2016; 4. 359-377. doi: 10.12737/23515
 27. Kyvetos A., Voukelatou P., Vrettos I., Pantzios S., Elefsiniotis I. A Case Report on a Giant Hepatic Inflammatory Adenoma in a Young Female That Presented as Spontaneous Intrahepatic Hematoma. *Cureus*. 2023; 15 (7): e42055. doi: 10.7759/cureus
 28. Furumaya A., van Rosmalen B.V., de Graeff J.J., van der Poel M.J., Ramsoekh D.S., Kazemier G., Verheij J., Takkenberg R.B., Besselink M.G., Erdmann J.I., van Gulik T.M. Relief of symptoms and quality of life after conservative versus surgical treatment of benign liver tumors (CONSULT): a retrospective propensity score matched study. *HPB (Oxford)*. 2023; 25 (6): 711-720. doi:10.1016/j.hpb.2023.02.019
 29. Kamphues C., Engel S., Denecke T., Bova R., Hippler-Benscheidt M., Puhl G., Neuhaus P., Seehofer D. Safety of liver resection and effect on quality of life in patients with benign hepatic disease: single center experience. *BMC Surg*. 2011; 11: 16. doi: 10.1186/1471-2482-11-16.
 30. Сидоров П.И, Новикова И.А. Психосоматические заболевания: концепции, распространенность, качество жизни, медико-социальная помощь больным. Медицинская психология в России. 2010; 1: 13.
 31. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Воронова Е.И. К проблеме распознавания психосоматических расстройств в общемедицинской практике. Психические расстройства в общей медицине. 2017; 3-4: 4-10.
 32. Савин А.И., Володин Б.Ю. Особенности психогенно обусловленных психических расстройств и психологические характеристики онкологических больных при разных опухолевых локализациях (подходы к проблеме). Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2015; 3: 82-86.
 33. Беляев А.М., Чулкова В.А., Семиглазова Т.Ю., Рогачев М.В. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. СПб: Любавич; 2017. 352.
 34. Копытин И.А., Иванов В.В., Филимонов В.Б., Журавлёв Г.Ю., Фомин В.С., Абрамов И.В. Современные аспекты непаразитарных кист печени. Вестник Авиценны, 2023; 25 (3): 390-399.
 35. Haring M.P.D., Cuperus F.J.C., Duiker E.W., de Haas R.J., de Meijer V.E.. Scoping review of clinical practice guidelines on the management of benign liver tumours. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021; 8 (1): e000592. doi: 10.1136/bmjgast-2020-000592
 36. Jia K., Yin W., Wang F., Gao Z., Han Y., Li M., Yu C. Transarterial embolization for rare spontaneous subacute intratumoral hemorrhage of hepatic hemangioma: a case report and literature review. *Transl Cancer Res*. 2022;11(10):3919-3926. doi:10.21037/tcr-22-857
 37. Sannier A., Cazejust J., Lequoy M., Cervera P., Scatton O., Rosmorduc O., Wendum D. Liver biopsy for diagnosis of presumed benign hepatocellular lesions lacking magnetic resonance imaging diagnostic features of focal nodular hyperplasia. *Liver Int*. 2016 (11): 1668-1676. doi: 10.1111/liv.13113
 38. Shankar S., Rammohan A., Kulaseharan V.H., Kanagavelu R., Reddy M.S., Rela M. Liver Transplantation for Rapidly Progressive Giant Hepatic Hemangioma With Diffuse Hemangiomatosis. *Exp Clin Transplant*. 2021; 19 (10): 1106-1109. doi:10.6002/ect.2020.0330
 39. Eghlimi H., Arasteh P., Azade N. Orthotopic liver transplantation for Management of a Giant Liver Hemangioma: a case report and review of literature. *BMC Surg*. 2020; 20 (1): 142. doi: 10.1186/s12893-020-00801-z
 40. Furumaya A., van Rosmalen B.V., Takkenberg R.B., van Delden O.M., Dejong C.H.C., Verheij J., van Gulik T.M. Transarterial (Chemo-)Embolization and Lipiodolization for Hepatic Haemangioma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019; 42 (6): 800-811. doi: 10.1007/s00270-019-02169-x
 41. Катрич А.Н., Петровский А.Н., Катрич Н.А., Порханов В.А. Ультразвуковое исследование в выборе тактики лечения больных с заболеваниями печени. Хирургия. of the liver. *Int J Gastrointest Cancer*. 2001; 30 (3): 141-146. doi: 10.1385/IJGC:30:3:141
 26. Guseinov A.Z, Guseinov T.A. Sovremennaya diagnostika opukholei pecheni (obzor literatury). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2016; 4. 359-377 (in Russian). doi: 10.12737/23515
 27. Kyvetos A., Voukelatou P., Vrettos I., Pantzios S., Elefsiniotis I. A Case Report on a Giant Hepatic Inflammatory Adenoma in a Young Female That Presented as Spontaneous Intrahepatic Hematoma. *Cureus*. 2023; 15 (7): e42055. doi: 10.7759/cureus
 28. Furumaya A., van Rosmalen B.V., de Graeff J.J., van der Poel M.J., Ramsoekh D.S., Kazemier G., Verheij J., Takkenberg R.B., Besselink M.G., Erdmann J.I., van Gulik T.M. Relief of symptoms and quality of life after conservative versus surgical treatment of benign liver tumors (CONSULT): a retrospective propensity score matched study. *HPB (Oxford)*. 2023; 25 (6): 711-720. doi:10.1016/j.hpb.2023.02.019
 29. Kamphues C., Engel S., Denecke T., Bova R., Hippler-Benscheidt M., Puhl G., Neuhaus P., Seehofer D. Safety of liver resection and effect on quality of life in patients with benign hepatic disease: single center experience. *BMC Surg*. 2011; 11: 16. doi: 10.1186/1471-2482-11-16.
 30. Sidorov P.I, Novikova I.A. Psikhosomaticheskie zabolvaniya: kontseptsii, rasprostranennost', kachestvo zhizni, mediko-sotsial'naya pomoshch' bol'nym. *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii*. 2010; 1: 13 (in Russian).
 31. Smulevich A.B., Dubnitskaya E.B., Voronova E.I. K probleme raspoznavaniya psikhosomaticheskikh rasstroystv v obshchemeditsinskoi praktike. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchei meditsine*. 2017; 3-4: 4-10 (in Russian).
 32. Savin A.I., Volodin B.Yu. Osobennosti psikhogenno obuslovlennykh psikhicheskikh rasstroystv i psikhologicheskie kharakteristiki onkologicheskikh bol'nykh pri raznykh opukholevykh lokalizatsiyakh (podkhody k probleme). *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2015; 3: 82-86 (in Russian).
 33. Belyaev A.M., Chulkova V.A., Semiglazova T.Yu., Rogachev M.V. *Onkopsikhologiya dlya vrachei-onkologov i meditsinskikh psikhologov*. Spb: Lyubavich; 2017. 352 (in Russian).
 34. Kopytin I.A., Ivanov V.V., Filimonov V.B., Zhuravlev G.Yu., Fomin V.S., Abramov I.V. *Sovremennye aspekty neparazitarnykh kist pecheni*. *Vestnik Avitsenny*, 2023; 25 (3): 390-399 (in Russian).
 35. Haring M.P.D., Cuperus F.J.C., Duiker E.W., de Haas R.J., de Meijer V.E.. Scoping review of clinical practice guidelines on the management of benign liver tumours. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021; 8 (1): e000592. doi: 10.1136/bmjgast-2020-000592
 36. Jia K., Yin W., Wang F., Gao Z., Han Y., Li M., Yu C. Transarterial embolization for rare spontaneous subacute intratumoral hemorrhage of hepatic hemangioma: a case report and literature review. *Transl Cancer Res*. 2022;11(10):3919-3926. doi:10.21037/tcr-22-857
 37. Sannier A., Cazejust J., Lequoy M., Cervera P., Scatton O., Rosmorduc O., Wendum D. Liver biopsy for diagnosis of presumed benign hepatocellular lesions lacking magnetic resonance imaging diagnostic features of focal nodular hyperplasia. *Liver Int*. 2016 (11): 1668-1676. doi: 10.1111/liv.13113
 38. Shankar S., Rammohan A., Kulaseharan V.H., Kanagavelu R., Reddy M.S., Rela M. Liver Transplantation for Rapidly Progressive Giant Hepatic Hemangioma With Diffuse Hemangiomatosis. *Exp Clin Transplant*. 2021; 19 (10): 1106-1109. doi:10.6002/ect.2020.0330
 39. Eghlimi H., Arasteh P., Azade N. Orthotopic liver transplantation for Management of a Giant Liver Hemangioma: a case report and review of literature. *BMC Surg*. 2020; 20 (1): 142. doi: 10.1186/s12893-020-00801-z
 40. Furumaya A., van Rosmalen B.V., Takkenberg R.B., van Delden O.M., Dejong C.H.C., Verheij J., van Gulik T.M. Transarterial (Chemo-)Embolization and Lipiodolization for Hepatic Haemangioma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019; 42 (6): 800-811. doi: 10.1007/s00270-019-02169-x
 41. Katrich A.N., Petrovskii A.N., Katrich N.A., Porkhanov V.A. Ультразвуковое исследование в выборе тактики лечения больных с заболеваниями печени. Хирургия.

- Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021; 12: 34-43.
42. Maruyama H., Tobari M., Nagamatsu H., Yamaguchi T., Shiina S. Ablation for Benign Liver Tumors: Current Concepts and Limitations. *J Clin Transl Hepatol.* 2023; 11 (1): 244-252. doi: 10.14218/JCTH.2022.00205
 43. Carnevale A., Pellegrino F., Cossu A., Ierardi A.M., Parenti G.C., Carrafiello G., Giganti M. Current concepts in ablative procedures for primary benign liver lesions: a step forward to minimize the invasiveness of treatment when deemed necessary. *Med Oncol.* 2020; 37 (4): 31. doi: 10.1007/s12032-020-01355-z
 44. Чжао А.В., Коваленко Ю.А., Чугунов А.О., Новрузбеков М.С. Выбор объема оперативного вмешательства при очаговых поражениях печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2010; 5: 15-20.
 45. Oldhafer K.J., Habel V., Horling K., Makridis G., Wagner K.C.. Benign Liver Tumors. *Visc Med.* 2020; 36 (4): 292-303. doi: 10.1159/000509145
 46. van Rosmalen B.V., Bieze M., Besselink M.G., Tanis P., Verheij J., Phoa S.S., Busch O., van Gulik T.M. Long-term outcomes of resection in patients with symptomatic benign liver tumours. *HPB (Oxford).* 2016; 18 (11): 908-914. doi: 10.1016/j.hpb.2016.07.013
 47. van Rosmalen B.V., de Graeff J.J., van der Poel M.J., de Man I.E., Besselink M., Abu Hilal M., Busch O.R., Verheij J., van Gulik T.M.; Dutch Benign Liver Tumour Group. Impact of open and minimally invasive resection of symptomatic solid benign liver tumours on symptoms and quality of life: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2019; 21 (9): 1119-1130. doi: 10.1016/j.hpb.2019.02.022
 48. McInnes M.D., Hibbert R.M., Inácio J.R., Schieda N. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma: Accuracy of Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging – A Systematic Review. *Radiology.* 2015; 277 (2): 413-423. doi: 10.1148/radiol.2015142986
 49. Haring M.P.D., de Haas R.J., van Vilsteren F.G.I. et al. Variation in the management of benign liver tumors: A European survey and case vignette study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2023; 47 (3): 102094. doi:10.1016/j.clinre.2023.102094
 50. Hau H.M., Kloss A., Wiltberger G., Jahn N., Krenzien F., Benzing C., Schmelzle M., Seehofer D., Atanasov G., Bartels M. The challenge of liver resection in benign solid liver tumors in modern times – in which cases should surgery be done? *Z Gastroenterol.* 2017; 55 (7): 639-652. English. doi: 10.1055/s-0043-110145.
 - V.A. Ul'trazvukovoe issledovanie v vybore taktiki lecheniya bol'nykh s zabolevaniyami pecheni. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2021; 12: 34-43 (in Russian).
 42. Maruyama H., Tobari M., Nagamatsu H., Yamaguchi T., Shiina S. Ablation for Benign Liver Tumors: Current Concepts and Limitations. *J Clin Transl Hepatol.* 2023; 11 (1): 244-252. doi: 10.14218/JCTH.2022.00205
 43. Carnevale A., Pellegrino F., Cossu A., Ierardi A.M., Parenti G.C., Carrafiello G., Giganti M. Current concepts in ablative procedures for primary benign liver lesions: a step forward to minimize the invasiveness of treatment when deemed necessary. *Med Oncol.* 2020; 37 (4): 31. doi: 10.1007/s12032-020-01355-z
 44. Chzhao A.V., Kovalenko Yu.A., Chugunov A.O., Novruzbekov M.S. Vybora ob'ema operativnogo vmeshatel'stva pri ochagovykh porazheniyakh pecheni. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2010; 5: 15-20 (in Russian).
 45. Oldhafer K.J., Habel V., Horling K., Makridis G., Wagner K.C.. Benign Liver Tumors. *Visc Med.* 2020; 36 (4): 292-303. doi: 10.1159/000509145
 46. van Rosmalen B.V., Bieze M., Besselink M.G., Tanis P., Verheij J., Phoa S.S., Busch O., van Gulik T.M. Long-term outcomes of resection in patients with symptomatic benign liver tumours. *HPB (Oxford).* 2016; 18 (11): 908-914. doi: 10.1016/j.hpb.2016.07.013
 47. van Rosmalen B.V., de Graeff J.J., van der Poel M.J., de Man I.E., Besselink M., Abu Hilal M., Busch O.R., Verheij J., van Gulik T.M.; Dutch Benign Liver Tumour Group. Impact of open and minimally invasive resection of symptomatic solid benign liver tumours on symptoms and quality of life: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2019; 21 (9): 1119-1130. doi: 10.1016/j.hpb.2019.02.022
 48. McInnes M.D., Hibbert R.M., Inácio J.R., Schieda N. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma: Accuracy of Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging – A Systematic Review. *Radiology.* 2015; 277 (2): 413-423. doi: 10.1148/radiol.2015142986
 49. Haring M.P.D., de Haas R.J., van Vilsteren F.G.I. et al. Variation in the management of benign liver tumors: A European survey and case vignette study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2023; 47 (3): 102094. doi:10.1016/j.clinre.2023.102094
 50. Hau H.M., Kloss A., Wiltberger G., Jahn N., Krenzien F., Benzing C., Schmelzle M., Seehofer D., Atanasov G., Bartels M. The challenge of liver resection in benign solid liver tumors in modern times – in which cases should surgery be done? *Z Gastroenterol.* 2017; 55 (7): 639-652. English. doi: 10.1055/s-0043-110145.

УДК 616.89-008.454-07

Ю.И. Коценко, В.С. Нестеров

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

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера (БА) – необратимое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание головного мозга, характеризующееся постепенным и малозаметным началом, приводящее к деменции с формированием характерного комплекса нейровизуализационных, биохимических и нейropатологических признаков [6]. Причиной возникновения БА считается образованием невритических бляшек в результате накопления бета-амилоидного пептида (A β 42) и нейрофибриллярных клубков (NFT), состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка. Специфические белки при БА локализуются преимущественно в медиальной височной доле и структурах неокортекса, которые приводят к гибели нейронов и снижению количества синаптических связей с последующим развитием когнитивных расстройств [7].

Согласно эпидемиологическим данным, глобальное число людей с деменцией при БА составляет 32 миллиона, с продромальной формой – 69 миллионов и с доклинической формой – 315 миллионов, что соответствует 22% от 1,9 миллиарда человек в возрасте старше 50 лет. При этом у женщин БА встречается чаще на 19-29%, чем у мужчин [8]. Заболеваемость деменцией при БА имеет возрастной аспект и увеличивается примерно на 5-8% в возрасте >65 лет, до 25-50% в возрасте >85 лет и считается, что к 2050 году, число людей с деменцией утроится. На долю БА приходится 50-70% случаев общей нейродегенеративной деменции [9].

Раннее и точное выявление симптомов, связанных с БА, имеет основополагающее значение для скрининга, расширенной диагностики и последующего ведения пациентов с данной патологией. После верификации деменции при БА медицинский и ухаживающий персонал организовывает необходимые мероприятия для контроля за образом жизни, влияя на ее качественные показатели. На сегодняшний день диагностика БА, особенно на ранних стадиях процесса, затруднительна ввиду вариативности клинических додементных и дементных расстройств,

дифференцированного подхода и особенностей нейровизуализационной картины головного мозга. Зачастую пациентами и их родственниками игнорируются первые признаки БА, что трактуется как физиологический процесс старения головного мозга, в результате чего отмечается позднее обращение за диагностической медицинской помощью. В настоящее время имеются разрозненные и необобщенные данные о критериях и диагностических особенностях БА, в том числе на ранних стадиях.

Ц Е Л Ь

Проанализировать и уточнить клинико-неврологическую характеристику БА, изучить клинические критерии постановки диагноза БА и оценить их влияние на раннюю диагностику нейродегенеративного процесса.

Согласно международной классификации болезней 10 пересмотра, выделяют пресенильную (G30.0 или F00.0) и сенильную (G30.1 или F00.1) формы БА, где ведущим отличием является возраст младше и старше 65 лет, соответственно. В 2011 г. Национальным институтом по проблемам старения и Альцгеймеровской ассоциацией (National Institute of Aging / Alzheimer's Association, NIA-AA) было предложено выделять три стадии БА: доклиническую (додементную), преддементную и дементную. На сегодняшний день остаются актуальными клинические критерии NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) и схожие с ними пересмотренные новые диагностические критерии DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders V, 2022).

В додементную стадию БА происходит патогенетический каскад с развитием церебрального амилоидоза (ЦА), затем нейродегенера-

ции (НД) и появлением легких когнитивных нарушений (ЛКН). На стадии ЦА происходит накопление β -амилоида с последующим первичным повреждением нейронов, которые диагностируются при нейровизуализации и лабораторных методах. Выявленные биомаркеры при амилоидопатиях могут быть обнаружены за 10 лет до развития клинической деменции при БА. При НД нарастают показатели β -амилоида и появляются новые биомаркеры: тау-протеин. На 3 этапе к НД присоединяются ЛКН, а в зависимости от локализации патологического процесса и степени накопления биомаркеров могут появляться дизрегуляторные расстройства, связанные с атрофией лобных долей головного мозга с нарушением планирования и программирования сложных действий, поведенческими расстройствами и сложностями в финансовых операциях. В 2010 году В. Dubois считал, что бессимптомное течение БА не следует классифицировать как стадию, а целесообразно оценивать ее как продромальный период болезни, если имеет место ранее развитие КН [10].

Преддементная стадия БА представляет собой умеренные когнитивные нарушения (УКН), которые заключаются в ухудшении познавательных функций, затруднения в повседневной жизни при функциональной независимости. Пациентам необходимо затрачивать больше времени на мыслительные процессы, могут возникать речевые (дисфазические) расстройства, нарушение ориентации в знакомом месте и изменение настроения. Экспертами NIA-AA предложена четырехступенчатая диагностика УКН: установление по клиническим критериям наличие УКН, оценка когнитивных функций с использованием специфических шкал, установление этиологической связи УКН с БА и исследование биомаркеров альцгеймеровского патологического процесса. [3].

Дементная стадия при БА диагностируется с помощью критериев (Guy M. McKhann et al, 2011), где акцентируется внимание на нарушении самостоятельности и активности пациента в социуме и профессиональной сфере, прогрессирующее снижение когнитивного уровня по данным самого пациента или его ближайшего окружения, в том числе в следствие нейropsychического тестирования [11]. При этом КН или поведенческие расстройства, должны включать затруднения в познавательных (страдает кратковременная память, дезориентация) или мыслительных процессах (недооценка рисков и сложность в принятии решений), зрительно-пространственные расстройства без патологии зрения: зрительная агнозия или прозопагнозия, афазия, дислексия, дисграфия, изменения в

личности и поведения в виде снижение уровня эмпатии, апатия и импульсивность. [4].

Около 50% пациентов с БА испытывают депрессию (Mohamad El Haj, 2020), у 20-30% состояние соответствует критериям большого депрессивного расстройства (Daniela Enache, 2011) [12, 13]. Типичным проявлением депрессивного синдрома при БА являются бессонница, социальная изоляция, чувство вины, безнадежность и печаль. Одним из важных психоневрологических симптомов при БА является тревога, которая встречается при заболевании в 25-71% случаев (J.E. Mintzer, 2005) и может рассматриваться, как фактор риска развития БА [14]. Тревога у пациентов с БА характеризуется беспокойством, напряженностью, раздражительностью, а также блужданием и снижением вовлеченности. По мнению Rossana Botto (2022), на начальных этапах БА депрессивные симптомы могут проявляться из-за осознания болезни, нарушения социально-коммуникативного функционирования и потерей функциональных способностей, при этом тревога является начальным компенсаторным поведением [15]. На поздних стадиях БА более выраженные КН снижают эмоциональные реакции и их проявление ввиду необходимости более мощной мозговой функции при более сильных эмоциях, а КН не позволяют пациентам с БА вызвать эмоциональный ответ.

В диагностике пациентов с БА используется психометрическое обследование по когнитивным шкалам: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и шкала оценки БА с когнитивной субшкалой (Alzheimer disease assessment scale-cognitive – ADAS-Cog), которые оценивают ЛКН и УКН при данном заболевании.

В исследовании приняли участие 38 человек, где контрольная выборка составила 23 пациента, из которых 8 мужчин и 15 женщин [1]. В качестве методов исследования когнитивных функций были использованы MMSE, батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB) для оценки уровня КН. Наиболее явными выявили различия в уровне кратковременной памяти, концептуализации и беглости речи. В ходе работы установлена умеренная двусторонняя положительная связь между концептуализацией и выраженностью КН (0,629, при $p=0.000$), а также сильная двусторонняя положительная связь между беглостью речи и степенью выраженности КН (0,735, при $p=0.000$). При этом различий по возрасту и уровню КН не выявлено.

БА относится к многофакторным расстройствам, где одним из возможных является генетический [16]. Для постановки достоверного диагноза, целесообразно опираться на результа-

ты лабораторных и генетических скрининговых тестов. В 2021 году предложен скрининговый тест, прошедший двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, который добавили в протокол ReCODE Дейла Бредесена [17].

В недавнем исследовании было количественно оценено 1160 белков плазмы крови в когорте китайцев из Гонконга и идентифицировано 429 белков [18]. На основе корреляционного анализа было получено минимальное количество белков (19), необходимое для адекватного представления протеомного профиля плазмы крови пациентов с БА и составлена диагностическая панель, которая позволила с точностью до 97% выделить пациентов с БА. В 2022 году успешно использовали комбинацию биомаркеров: A β 42/A β 40, p-tau181 и ApoE4 в двух независимых когортах (n = 920). Комбинируя A β 42/A β 40, ApoE4 и p-tau181, были достигнуты высокие значения в области под кривой (Area Under Curve – AUC) в обеих когортах (AUC 0,90-0,93) и в отдельных популяциях без КН (cognitive undisturbed – CU) – (AUC 0,89) и УКН (mild cognitive impairment – MCI) (AUC 0,89). Новизна данного исследования заключается в переводе всех ключевых биомаркеров БА на полностью автоматизированную платформу – иммунологический анализ Elecsys® на анализаторе Cobas E411 [19].

В Бразилии разработана панель на основе машинного обучения, состоящую из 12 белков плазмы (ApoB – Apolipoprotein B, кальцитонин, С-пептид, CRP – C-reactive protein, IGFBP-2 – insulin-like growth factor-binding protein-2, интерлейкин-3, интерлейкин-8, PARC – p53-associated cytoplasmic protein, серотрансферрин, TNP – Tamm-Horsfall protein, TLSP 1-309 – T-Lymphocyte Secreted Protein и TN-C – Tenascin-C), которая дала AUC 0,91, точность 0,91, чувствительность 0,84 и специфичность 0,98 для прогнозирования риска перехода пациентов из ЛКН в деменцию при БА [20].

К раннему методу клинической прижизненной молекулярной диагностики БА может относиться оценка концентрации сиртуинов (Sirt1, Sirt3, Sirt6) в слюне у долгожителей. В одном из исследований была проведена оценка двух групп долгожителей, разделенных на «норму» (90-94 года, n=14) и на пациентов с БА (90-95 лет, n=15). В группу у «норма» были включены лица без нейропатологий и других соматических заболеваний. Концентрация Sirt1, Sirt3, Sirt5, Sirt6 в слюне была оценена с помощью метода иммуноферментного анализа. В ходе исследования определено, что концентрация Sirt1, Sirt3 и Sirt6 в слюне у пациентов с БА была соответственно в 2,0, 3,7 и 3,0 раза ниже по сравнению с аналогичными сиртуинами в группе «норма».

Концентрация Sirt5 в слюне у долгожителей без нейропатологии и с БА не отличалась [2].

К наиболее изученным биомаркерам при БА относится ϵ 4-аллеля аполипопротеина E (APOE) и встречается довольно часто среди пациентов (20-25%). В исследовании выполнена оценка генетического влияния изменчивости APOE на возникновение болезни и показано, что риск повышается в 2-3 раза при носительстве одного аллеля APOE ϵ 4, а двух аллелей ϵ 4- в 10-15 раз [21]. При носительстве аллелей APOE ϵ 2 имеет место более низкий риск развития БА, а носители аллелей APOE ϵ 3 сохраняют нейтралитет.

Возможным подходом к раннему выявлению и мониторингу диагностированной БА является контроль над холестерином (ХС). В одном из исследований показана положительная коррелируемая связь с показателями уровня ХС и амилоидными бляшками в головном мозге. В группе из 281 человека найдены значительные положительные ассоциации уровня общего ХС в сыворотке крови и липопротеины низкой плотности (ЛПНП) с плотностью невротических бляшек в неокортексе (ХС: r=0,151, p=0,013 и ЛПНП: r=0,190, p=0,005) и в гиппокампально-энторинальной области (ХС: r=0,182, p=0,002 и ЛПНП: r=0,203, p=0,003) [22].

Согласно рекомендациям NIA-AA, выявление атрофии в медиобазальных отделах височной коры и медиальных отделах теменной коры, можно рассматривать как биомаркер нейродегенерации альцгеймеровского типа. При диагностике с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) у большинства больных наблюдается уменьшение объема серого вещества гиппокампа, парагиппокампа и энторинальных областей. При БА диагностируют поражение дополнительных лимбических структур: миндалевидное тело, обонятельная луковица, поясная извилина и таламус. По мере прогрессирования БА атрофия распространяется на корковые области: лобные, теменные и височные отделы головного мозга, а также атрофия обнаруживается в первичной обонятельной коре и в нижележащих областях, включая мозжечок и ствол мозга [23, 24]. В 1997 году французским неврологом F. Pasquier для количественной оценки атрофии у пациентов была предложена шкала глобальной кортикальной атрофии (GCA). Данная шкала позволяет оценивать атрофические изменения по данным МРТ головного мозга в 13 областях. Оценка производится в диапазоне от 0 до 3 баллов: 0 баллов – нормальный объем желудочков, 1 балл – легкое расширение, 2 балла – умеренное, 3 балла – выраженное расширение желудочков. Выраженность атрофии ГМ имеет диагностическое значение, однако, для диагности-

ки БА существуют более специфичные методы. К ним относятся шкала атрофии медиальных отделов височной доли (medial temporal-lobe atrophy, МТА-шкала), основанная на визуализации гиппокампа, а также шкала Koedam, предназначенная для оценки теменных отделов коры, особенно при атипичной форме БА.

В основе МРТ существует ряд других функциональных методик: протонная магнитно-резонансная спектроскопия (ПМРС), позволяющая неинвазивно оценить уровень метаболитов в различных отделах головного мозга. Функциональная МРТ базируется на феномене BOLD-contrast (blood oxygenation level dependent contrast), изменяя свой сигнал вследствие насыщения кислородом тканей. Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) – методика молекулярной визуализации, проводимой после внутривенного введения ФДГ, меченой короткоживущим изотопом ^{18}F , которая регистрирует снижение церебрального метаболизма у пациентов с БА в неокортикальных ассоциативных областях. [5].

В современной неврологии перспективными являются исследования с использованием алгоритмов машинного обучения для точности определения БА, оценивая метаболическую активность крови. В исследовании Daniel Stamate и соавторов (2019) были проанализированы данные о метаболитах, полученные из образцов крови 357 участников, из которых 242 испытуемых не имели КН, 115 страдали БА. Согласно тестовым данным при глубоком обучении (Deep learning DL) визуализированы изменения по следующим показателям: AUC 0,85 (0,80-0,89), XGBoost (eXtreme Gradient Boosting – экстремальный гради-

ент бустинг) – 0,88 (0,86-0,89), RF (random forest – метод случайного леса) – 0,85 (0,83-0,87). В дальнейших исследованиях планируется оценка эффективности соотношений/комбинаций маркеров ликвора и метаболитов, факторов образа жизни и расстройств, обычно встречающихся у пожилых людей: неврологических, нейродегенеративных и психиатрических, и связанных со старением [25].

Выводы

В развернутой клинической стадии БА преобладают КН с дизрегуляторными, дисфазическими и познавательными расстройствами в сочетании с аффективными нарушениями различной степени выраженности. Однако, бессимптомное течение может протекать с ранними КН и эмоционально-волевыми изменениями, которые имеют диагностическое значение, но нивелируются как пациентом, так и окружающими. Сочетание неврологических и нейропсихологических особенностей, генетических и лабораторных биомаркеров, нейровизуализационных и спектральных характеристик, скрепленных искусственным интеллектом, позволит повысить точность и эффективность ранней диагностики БА, что обеспечит своевременное начало лечения и пролонгирования качества жизни. Учитывая неуклонный рост распространения БА, инвалидизации и смертности пациентов от данной патологии, возникает необходимость раннего доклинического скринингового изучения когнитивной функции, причин ее нарушения и оценка возможной связи с альцгеймеровской нейродегенерацией.

Ю.И. Коценко, В.С. Нестеров

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

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В данной статье был проведен анализ клинико-неврологической характеристики болезни Альцгеймера, изучены клинические критерии постановки диагноза болезни Альцгеймера и оценено их влияние на раннюю диагностику нейродегенеративного процесса. Были использованы данные международных мультицентровых исследований отечественных и зарубежных авторов с применением наукометрических баз PubMed, Google Scholar, Scopus, Science Direct, NLM, Cyberleninka. Было выяснено, что в развернутой клинической стадии болезни Альцгеймера преобладают когнитивные нарушения с дизрегуляторными, дисфазическими и познавательными расстройствами в сочетании с аффективными нарушениями различной степени выраженности. Однако, бессимптом-

ное течение может протекать с ранними когнитивными нарушениями и эмоционально-волевыми изменениями, которые имеют диагностическое значение, но нивелируются как пациентом, так и окружающими. Сочетание неврологических и нейропсихологических особенностей, генетических и лабораторных биомаркеров, нейровизуализационных и спектральных характеристик, скрепленных искусственным интеллектом, позволит повысить точность и эффективность ранней диагностики болезни Альцгеймера, что обеспечит своевременное начало лечения и пролонгирования качества жизни. Учитывая неуклонный рост распространения болезни Альцгеймера, инвалидизации и смертности пациентов от данной патологии, возникает необходимость раннего до-

клинического скринингового изучения когнитивной функции, причин ее нарушения и оценка возможной связи с альцгеймеровской нейродегенерацией.

Ключевые слова: нейровизуализация; болезнь Альцгеймера; когнитивные нарушения, критерии диагностики.

Yu.I. Kotsenko, V.S. Nesterov

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

MODERN METHODS FOR EARLY DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

In this article we analyzed the clinical and neurological characteristics of Alzheimer's disease, studied clinical criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease and assessed their impact on the early diagnosis of neurodegenerative process. The data of international multicenter studies of domestic and foreign authors were used with the use of scientometric databases PubMed, Google Scholar, Scopus, Science Direct, NLM, and Soublerincka. It was found out that in the unfolded clinical stage of Alzheimer's disease cognitive disorders with dysregulatory, dysphasic and cognitive disorders in combination with affective disorders of varying severity prevail. However, an asymptomatic course may occur with early cognitive impairment and emotional-volitional changes, which

have diagnostic significance but are leveled by both the patient and others. The combination of neurological and neuropsychological features, genetic and laboratory biomarkers, neuroimaging and spectral characteristics fused by artificial intelligence will improve the accuracy and efficiency of early diagnosis of Alzheimer's disease, which will ensure timely initiation of treatment and prolong quality of life. Given the steady increase in the prevalence of Alzheimer's disease, disability and mortality of patients from this pathology, there is a need for early pre-clinical screening study of cognitive function, the causes of its impairment and assessment of possible

Key words: neuroimaging; Alzheimer's disease; cognitive impairment, diagnostic criteria.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ким К.В., Петрова А.А. Когнитивные нарушения у пациентов пожилого возраста, страдающих болезнью Альцгеймера. *Психология и Психотехника*. 2022; 2, 79-88. doi: 10.7256/2454-0722.2022.2.36877
2. Пухальская А.Э., Линькова Н.С., Умнов Р.С., Козлов К.Л., Кветной И.М. и др. Сиртуины: предиктивная молекулярная диагностика болезни Альцгеймера у долгожителей. *Молекулярная медицина*. 2022; 20 (1), 31-34. doi: 10.29296/24999490-2022-01-05
3. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни. *МС*. 2017; 10, 18-24.
4. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тер-Ованесова Н.Э., Тараповская А.В. Клинический спектр недементных когнитивных расстройств: субъективные, легкие и умеренные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 7 (4), 83-91.
5. Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В. Ю., Колмакова К.А. Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (S3), 18-25.
6. DeTure M.A, Dickson D.W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2019; 14 (1): 32. doi: 10.1186/s13024-019-0333-5
7. Kim J., Jeong M., Stiles W.R., Choi H.S. Neuroimaging Modalities in Alzheimer's Disease: Diagnosis and Clinical Features. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23 (11): 6079. doi: 10.3390/ijms23116079
8. Gustavsson A., Norton N., Fast T., Frölich L, Georges J. et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement*. 2023; 19 (2): 658-670. doi: 10.1002/alz.12694
9. Klyucherev T.O., Olszewski P., Shalimova A.A., Chubarev V.N., Tarasov V.V et al. Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener*. 2022; 11 (1): 25. doi: 10.1186/s40035-022-00296-z
10. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., Cummings J.L.,

REFERENCES

1. Kim K.V., Petrova A.A. Kognitivnye narusheniya u patsientov pozhilogo vozrasta, stradayushchikh bolezn'yu Al'tsgeimera. *Psikhologiya i Psikhotekhnika*. 2022; 2, 79-88 (in Russian). doi: 10.7256/2454-0722.2022.2.36877
2. Pukhal'skaya A.E., Lin'kova N.S., Umnov R.S., Kozlov K.L., Kvetnoi I.M. i dr. Cirtuiny: prediktivnaya molekulyarnaya diagnostika bolezni Al'tsgeimera u dolgozhitelei. *Molekulyarnaya meditsina*. 2022; 20 (1), 31-34 (in Russian). doi: 10.29296/24999490-2022-01-05
3. Koberskaya N.N. Bolezn' Al'tsgeimera: novye kriterii diagnostiki i terapevticheskie aspekty v zavisimosti ot stadii bolezni. *MS*. 2017; 10, 18-24 (in Russian).
4. Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gromova D.O., Ter-Ovanesova N.E., Tarapovskaya A.V. Klinicheskii spekt'r nedementnykh kognitivnykh rasstroystv: sub'ektivnye, legkie i umerennye narusheniya. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2015; 7 (4), 83-91 (in Russian).
5. Litvinenko I.V., Emelin A.Yu., Lobzin V. Yu., Kolmakova K.A. Neirovizualizatsionnye metody diagnostiki bolezni Al'tsgeimera i tserebrovaskulyarnykh zaboлевanii, soprovozhdayushchi'sya kognitivnymi. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2019; 11 (S3), 18-25 (in Russian).
6. DeTure M.A, Dickson D.W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2019; 14 (1): 32. doi: 10.1186/s13024-019-0333-5
7. Kim J., Jeong M., Stiles W.R., Choi H.S. Neuroimaging Modalities in Alzheimer's Disease: Diagnosis and Clinical Features. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23 (11): 6079. doi: 10.3390/ijms23116079
8. Gustavsson A., Norton N., Fast T., Frölich L, Georges J. et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement*. 2023; 19 (2): 658-670. doi: 10.1002/alz.12694
9. Klyucherev T.O., Olszewski P., Shalimova A.A., Chubarev V.N., Tarasov V.V et al. Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener*. 2022; 11 (1): 25. doi: 10.1186/s40035-022-00296-z
10. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., Cummings J.L.,

- Dekosky S.T. et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (11): 1118-1127. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4
11. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B.T., Jack C.R. Jr. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7 (3) :263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
 12. El Haj M., Altintas E., Chapelet G., Kapogiannis D., Galouj K. High depression and anxiety in people with Alzheimer's disease living in retirement homes during the covid-19 crisis. *Psychiatry Res.* 2020; 291: 113294. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113294
 13. Enache D., Winblad B., Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry.* 2011; 24 (6): 461-72. doi: 10.1097/YCO.0b013e32834bb9d4
 14. Cohen-Mansfield J., Mintzer J.E. Time for change: the role of nonpharmacological interventions in treating behavior problems in nursing home residents with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2005; 19 (1): 37-40. doi: 10.1097/01.wad.0000155066.39184.61
 15. Botto R., Callai N., Cermelli A., Causarano L., Rainero I. Anxiety and depression in Alzheimer's disease: a systematic review of pathogenetic mechanisms and relation to cognitive decline. *Neurol Sci.* 2022; 43 (7): 4107-4124. doi: 10.1007/s10072-022-06068-x
 16. Sims R., Hill M., Williams J. The multiplex model of the genetics of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* 2020; 23 (3): 311-322. doi: 10.1038/s41593-020-0599-5
 17. Rao R.V., Kumar S., Gregory J., Coward C., Bredesen D.E. et al. ReCODE: A Personalized, Targeted, Multi-Factorial Therapeutic Program for Reversal of Cognitive Decline. *Biomedicines.* 2021; 9 (10): 1348. doi: 10.3390/biomedicines9101348
 18. Jiang Y., Zhou X., Ip F.C., Chan P., Chen Y. et al. Large-scale plasma proteomic profiling identifies a high-performance biomarker panel for Alzheimer's disease screening and staging. *Alzheimers Dement.* 2022; 18 (1): 88-102. doi: 10.1002/alz.12369
 19. Palmqvist S., Stomrud E., Cullen N., Janelidze S., Manuilova E. et al. An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2023; 19 (4): 1204-1215. doi: 10.1002/alz.12751
 20. Araújo D.C., Veloso A.A., Gomes K.B., de Souza L.C., Ziviani N., Caramelli P. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A Novel Panel of Plasma Proteins Predicts Progression in Prodromal Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2022; 88 (2): 549-561. doi: 10.3233/JAD-220256
 21. Troutwine B.R., Hamid L., Lysaker C.R., Strope T.A., Wilkins H.M. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Acta Pharm Sin B.* 2022; 12 (2): 496-510. doi: 10.1016/j.apsb.2021.10.002
 22. Lesser G.T., Beeri M.S., Schmeidler J., Purohit D.P., Haroutunian V. Cholesterol and LDL relate to neuritic plaques and to APOE4 presence but not to neurofibrillary tangles. *Curr Alzheimer Res.* 2011; 8 (3): 303-312. doi: 10.2174/156720511795563755
 23. Vasavada M.M., Wang J., Eslinger P.J., Gill D.J., Sun X. et al. Olfactory cortex degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2015; 45 (3): 947-958. doi: 10.3233/JAD-141947
 24. Tabatabaei-Jafari H., Walsh E., Shaw M.E., Cherbuin N. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). The cerebellum shrinks faster than normal ageing in Alzheimer's disease but not in mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp.* 2017; 38 (6): 3141-3150. doi: 10.1002/hbm.23580
 25. Stamate D., Kim M., Proitsi P., Westwood S., Baird A. et al. A metabolite-based machine learning approach to diagnose Alzheimer-type dementia in blood: Results from the European Medical Information Framework for Alzheimer disease biomarker discovery cohort. *Alzheimers Dement (N Y).* 2019; 5: 933-938. doi: 10.1016/j.trci.2019.11.001
 - Dekosky S.T. et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (11): 1118-1127. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4
 11. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B.T., Jack C.R. Jr. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7 (3) :263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
 12. El Haj M., Altintas E., Chapelet G., Kapogiannis D., Galouj K. High depression and anxiety in people with Alzheimer's disease living in retirement homes during the covid-19 crisis. *Psychiatry Res.* 2020; 291: 113294. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113294
 13. Enache D., Winblad B., Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry.* 2011; 24 (6): 461-72. doi: 10.1097/YCO.0b013e32834bb9d4
 14. Cohen-Mansfield J., Mintzer J.E. Time for change: the role of nonpharmacological interventions in treating behavior problems in nursing home residents with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2005; 19 (1): 37-40. doi: 10.1097/01.wad.0000155066.39184.61
 15. Botto R., Callai N., Cermelli A., Causarano L., Rainero I. Anxiety and depression in Alzheimer's disease: a systematic review of pathogenetic mechanisms and relation to cognitive decline. *Neurol Sci.* 2022; 43 (7): 4107-4124. doi: 10.1007/s10072-022-06068-x
 16. Sims R., Hill M., Williams J. The multiplex model of the genetics of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* 2020; 23 (3): 311-322. doi: 10.1038/s41593-020-0599-5
 17. Rao R.V., Kumar S., Gregory J., Coward C., Bredesen D.E. et al. ReCODE: A Personalized, Targeted, Multi-Factorial Therapeutic Program for Reversal of Cognitive Decline. *Biomedicines.* 2021; 9 (10): 1348. doi: 10.3390/biomedicines9101348
 18. Jiang Y., Zhou X., Ip F.C., Chan P., Chen Y. et al. Large-scale plasma proteomic profiling identifies a high-performance biomarker panel for Alzheimer's disease screening and staging. *Alzheimers Dement.* 2022; 18 (1): 88-102. doi: 10.1002/alz.12369
 19. Palmqvist S., Stomrud E., Cullen N., Janelidze S., Manuilova E. et al. An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2023; 19 (4): 1204-1215. doi: 10.1002/alz.12751
 20. Araújo D.C., Veloso A.A., Gomes K.B., de Souza L.C., Ziviani N., Caramelli P. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A Novel Panel of Plasma Proteins Predicts Progression in Prodromal Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2022; 88 (2): 549-561. doi: 10.3233/JAD-220256
 21. Troutwine B.R., Hamid L., Lysaker C.R., Strope T.A., Wilkins H.M. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Acta Pharm Sin B.* 2022; 12 (2): 496-510. doi: 10.1016/j.apsb.2021.10.002
 22. Lesser G.T., Beeri M.S., Schmeidler J., Purohit D.P., Haroutunian V. Cholesterol and LDL relate to neuritic plaques and to APOE4 presence but not to neurofibrillary tangles. *Curr Alzheimer Res.* 2011; 8 (3): 303-312. doi: 10.2174/156720511795563755
 23. Vasavada M.M., Wang J., Eslinger P.J., Gill D.J., Sun X. et al. Olfactory cortex degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2015; 45 (3): 947-958. doi: 10.3233/JAD-141947
 24. Tabatabaei-Jafari H., Walsh E., Shaw M.E., Cherbuin N. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). The cerebellum shrinks faster than normal ageing in Alzheimer's disease but not in mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp.* 2017; 38 (6): 3141-3150. doi: 10.1002/hbm.23580
 25. Stamate D., Kim M., Proitsi P., Westwood S., Baird A. et al. A metabolite-based machine learning approach to diagnose Alzheimer-type dementia in blood: Results from the European Medical Information Framework for Alzheimer disease biomarker discovery cohort. *Alzheimers Dement (N Y).* 2019; 5: 933-938. doi: 10.1016/j.trci.2019.11.001

УДК 616.132.2+615.835.3

Н.Н. Бондаренко, Е.Ю. Можейко, Н.Ю. Паниева, К.С. Щербаков, Н.А. Дашкина

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

АДАПТАЦИЯ КОРОНАРНОЙ МАКРО- И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ СИСТЕМЫ К ЭКЗОГЕННОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

В настоящее время востребованы исследования по изучению основных адаптационных механизмов, обеспечивающих взаимную трансформацию патогенетических и саногенетических процессов кардиоваскулярной патологии, результаты которых будут положены в основу разрабатываемых методов и мероприятий по формированию здорового образа жизни [1]. Исходя из определения, адаптация представляет собой динамический процесс изменения мощности постоянно действующих функциональных систем организма, обеспечивающие поддержание постоянства внутренней среды для оптимальной устойчивости человека к действию факторов окружающей среды [2]. При этом формируется индивидуальная схема интеграции функциональных систем, ответственных за адаптацию определенных констант, или их ключевых звеньев [3].

Одним из немедикаментозных методов адаптационной медицины является нормобарическая гипокситерапия, обеспечивающая повышение компенсаторно-приспособительных возможностей организма человека с целью профилактики заболеваний, а также для лечения и реабилитации пациентов с различными нозологическими формами [4, 5].

Результаты многочисленных клинических исследований, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе, демонстрируют позитивные лечебные эффекты нормобарической гипокситерапии у больных с кардиоваскулярной патологией – у больных с артериальной гипертензией и с хроническими формами ишемической болезни сердца [4, 5, 7-9]. Многочисленные работы Игнатенко Г.А. [2, 4, 5-7] посвящены анализу применения интервальной нормобарической гипокситерапии в лечении артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, микрососудистой стенокардии, метаболического синдрома, а также реабилитации пациентов данного профиля. Полученные авторами результаты применения гипокситерапии свидетельствовали об оптимизации коронарного кровотока, уменьшении проявлений сер-

дечной и дыхательной недостаточности, увеличении толерантности к физической нагрузке. Гипокситерапия оказывает нормализующее действие на показатели углеводного, жирового, белкового и электролитного спектров крови, повышает противовоспалительный потенциал, активизирует деятельность жизненно важных систем организма и положительно влияет на его жизнеспособность при поражении ионизирующей радиацией [10].

Повторяющиеся коротковременные сеансы экзогенной нормобарической гипоксии (интервальная гипокситерапия) приводят к развитию ряда компенсаторных изменений дыхательной и сердечно-сосудистой систем, направленных на поддержание достаточной оксигенации периферических тканей, а также имеют вазо- и кардиопротекторный характер [4, 10]. Активация симпатического отдела вегетативной нервной системы при гипоксии проявляется увеличением частоты сердечных сокращений в покое и при нагрузке, повышением сердечного выброса, усилением эндотелий-зависимой и опосредованной оксидом азота (NO) периферической вазодилатации, улучшением функций эндотелия, снижением вязкости крови, артериального давления (АД), увеличением сродства гемоглобина к O_2 , увеличением экспрессии индуцируемого гипоксией фактора 1- α (HIF- α) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), а также стимуляций ангиогенеза [10, 11].

Имеющиеся в настоящее время различные варианты применения гипоксии в клинической практике, позиционируются как методы адаптационной медицины, преимущества которого удачно дополняют возможности классических методов профилактики и лечения заболеваний системы кровообращения [2]. Однако недостаточно разработанными остаются вопросы:

1) специфика центральных механизмов регуляции коронарного кровообращения, определяющая компенсаторно-приспособительные возможности и адаптационный потенциал данной функции;

2) характер функциональных сдвигов в системе коронарного кровообращения в ответ на острые гипоксические (стрессорные) воздействия;

3) соотношение активности симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и локальных регуляторных систем при формировании адаптивных кардио- и вазомоторных реакций коронарной макро- и микроциркуляции.

Хотя острая гипоксия имеет важнейшее патофизиологическое значение в здоровье и болезни, исследования ее влияния как на макро-, так и на микроциркуляцию немногочисленны. Дальнейшая комплексная разработка данной проблемы позволит расширить имеющиеся представления о системной и локальной регуляции функции коронарного кровообращения и, следовательно, более эффективно разрабатывать систему мероприятий, направленных на раннюю профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и их эффективное лечение, реабилитацию пациентов с данной патологией.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Освещение современных знаний об анатомо-физиологической регуляции перфузии миокарда, а также о взаимодействии системных и локальных механизмов, которые могут влиять на адаптацию коронарного кровотока к нормobarической гипоксии.

Физиология коронарной системы кровоснабжения

Коронарный круг кровообращения является специализированным и предназначен для снабжения миокарда кислородом (O_2) и субстратами, необходимыми для нормального функционирования и жизнеспособности сердца. Ввиду ограничений анаэробной способности сердца коронарное сосудистое сопротивление постоянно находится под системным и локальным контролем, чтобы обеспечить доставку необходимого количества O_2 в миокард как в условиях рабочего цикла, так и при функциональных нагрузках. Сердечная мышечная ткань постоянно функционирует, поэтому сердце имеет самое высокое потребление O_2 в пересчете на грамм ткани среди других органов – около 50-100 мкл O_2 /мин/г и использует в своей метаболической топке до 80% доставленного с кровью O_2 даже в состоянии покоя. Этот факт свидетельствует о полной

зависимости сердечной деятельности от доставки крови в ткань и подтверждается многочисленными исследованиями. Z.C. Verwick и соавт в целой серии исследований [12-14] продемонстрировали тесную взаимосвязь между коронарным кровотоком и потреблением O_2 миокардом (MVO_2), которая проявлялась в виде функциональной гиперемии при физической нагрузке, поддержании коронарного кровотока при изменении перфузионного давления в широком диапазоне, погашении «кислородного долга» при реактивной гиперемии вследствие нарушения доставки O_2 к миокарду, а другие авторы выявили увеличение коронарного кровотока в ответ на гипоксемию [15] и анемию [16]. Таким образом, адаптация макро- и микроваскулярной коронарной системы подразумевает способность к постоянной модуляции тонуса сосудов органа для обеспечения адекватной перфузии миокарда кровью.

Кровоснабжение сердца уникально тем, что его кровь поступает снаружи через эпикардальные коронарные артерии, которые разделяются и проникают внутрь миокарда и обеспечивают перфузию всех слоев миокарда, выполняя функцию проводимости, оказывая минимальное сопротивление потоку крови, а их диаметр регулируется напряжением сдвига и эндотелиальной функцией [9]. Поверхностные отделы эпикардальных коронарных артерий уменьшаются в диаметре и когда их внутренний диаметр достигает 1-3 мм они формируют перпендикулярно ориентированные к поверхности сердца притоки, а их нисходящие притоки (около 400-1500 мкм в диаметре) проникают трансмурально через эпикард в эндокард [17].

Важно учитывать наличие врожденных коллатеральных сосудов (естественных шунтов), которые формируют анастомозы между артериями без промежуточного микроциркуляторного русла. Эти сосуды обеспечивают альтернативный путь для богатой O_2 крови между региональными территориями перфузии миокарда. Было описано два типа коллатералей: интракоронарная коллатераль, соединяющая ветви одних и тех же коронарных сосудов, и либо межкоронарная коллатераль – соединения между ветвями разных коронарных сосудов. Наличие интракоронарных коллатералей встречается примерно в пять раз чаще, а их тканевая плотность самая высокая в субэндокарде. Наличие хорошо развитых коллатералей оказывает защитное действие на перфузию, электрофизиологические нарушения, могут помочь сохранить сократительную функцию миокарда в условиях ишемической болезни сердца или инфаркта и снизить общую смертность [18].

Коронарное микроциркуляторное русло (КМЦР) представлено эпикардиальными преартериолами (диаметр < 500 мкм), интрамиокардиальными артериолами (< 100-200 мкм) и гемокапиллярами (< 10 мкм). Эпикардиальные преартериолы обеспечивают большую часть сосудистого сопротивления и реагируют на стимулы, связанные с потоком крови. Преартериолы не находятся под влиянием вазоактивных метаболитов из-за их экстрамиокардиального расположения. Их основная функция заключается в поддержании давления в начале артериол в узком диапазоне при изменении коронарного перфузионного давления и кровотока. Это достигается путем корректировки калибра сосудов с помощью миогенных контрольных механизмов. Проксимальный компонент КМЦР более чувствителен к изменениям скорости движения крови, в то время как дистальный больше реагирует на изменения давления [19]. Интрамиокардиальные артериолы (< 100 мкм) – самый дистальный отсек, являются местом наиболее значительного падения давления и, таким образом, называются «сосудами сопротивления». Артериолы обычно имеют высокий тонус покоя и значительный резерв дилататора. Эти сосуды очень чувствительны к вазоактивным метаболитам, вырабатываемым миокардом, и отвечают за метаболическую регуляцию коронарного кровообращения в ответ на потребность миокарда в O_2 (ауторегуляция). Наконец, гемокапилляры выполняют функцию обменных сосудов, учитывая их большую площадь поверхности и относительно высокую проницаемость [20]

После обмена питательных веществ и газов в микроциркуляторном русле коронарная сосудистая система должна вернуть дезоксигенированную, бедную питательными веществами кровь обратно в системный кровоток. Это достигается через венозную сосудистую сеть, которая параллельна эпикардиальным коронарным артериям. В норме дренаж передней поверхности обеспечивается межжелудочковой веной и большой сердечной веной, которые впадают в коронарный синус, расположенный в задней атриоventрикулярной борозде, возвращая около 55% коронарного артериального кровоснабжения. Примерно 35% сердечного венозного дренажа возвращается непосредственно в правое предсердие посредством передних сердечных вен. Первая система обеспечивает большую часть возврата для левого желудочка, тогда как вторая система облегчает венозный возврат для правого желудочка.

Регуляция коронарного кровотока

Регуляция коронарного кровотока довольно сложна и имеет более чем 100-летнюю историю

целенаправленных исследований. Физиологические регуляторные механизмы многочисленны и включают: внесосудистую (тканевую) компрессию, коронарное перфузионное давление, системные нервные и гуморальные факторы, локальные метаболические, эндотелиальные и миогенные влияния [9]. Хотя каждый из этих детерминантов может оказывать глубокое влияние на перфузию миокарда, в основном через воздействие на ионные каналы конечных эффекторов, эти механизмы в совокупности модулируют коронарное сосудистое сопротивление и действуют, чтобы гарантировать адекватное обеспечение коронарным кровообращением потребности миокарда в O_2 и субстратах. Краткосрочная регуляция коронарного кровотока в ответ на метаболические стимулы (например, экзогенная нормобарическая гипоксия) достигается посредством регуляции диаметра сосудов в различных сегментах коронарной микроциркуляторной системы в сочетании с механическими силами, вызывающими миогенные и потокоопосредованные реакции.

Коронарные артериолы экспрессируют как α_1 - (сосудосуживающие), так и β_2 - (сосудорасширяющие) адренергические рецепторы и мускариновые рецепторы и снабжаются симпатическими и парасимпатическими (вагусными) волокнами соответственно [21]. Стимуляция мускариновых рецепторов, связанных с сосудистым эндотелием, вызывает коронарную вазодилатацию через путь NO-cGMP [22].

Гипоксия является мощным стимулом для увеличения коронарного кровотока. Ответом на вызванную гипоксемией активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы являются изменения в механической функции сердца. Системная гипоксия активирует рефлексы, которые увеличивают потребление O_2 миокардом за счет увеличения сократимости миокарда, частоты сердечных сокращений и системного АД, в значительной степени в результате активации симпатической нервной системы [23]

Катехоламины, выделяемые мозговым веществом надпочечников, и норадреналин, выделяемый симпатическими нервными окончаниями, активируют как α -, так и β -адренорецепторы. Активация миокардиальных β_1 – и β_2 -адренорецепторов увеличивает частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда, что приводит к высвобождению вазодилатирующих метаболитов. Кардиодепрессивные β_3 -адренорецепторы также присутствуют на плазмолемме сократительных кардиомиоцитов сердечных миоцитах [24], но их эффект обычно подавляется положительным инотропным

действием β_1 – и β_2 -адренорецепторов. Кроме того, активация β_1 - и β_2 -адренорецепторов вызывает вазодилатацию коронарных артерий [25]. Эти прямые и косвенные сосудорасширяющие механизмы эффективно конкурируют с коронарной вазоконстрикцией, опосредованной α -адренорецепторами, и суммарной коронарной реакцией на стимуляцию сердечного симпатического нерва является вазодилатация. Если гипоксия не слишком тяжелая, коронарная вазодилатация обеспечивает доставку O_2 к миокарду, чтобы сбалансировать повышенную потребность миокарда в O_2 , несмотря на сниженное содержание O_2 в артериальной крови [26].

Роль симпатической активации в контроле коронарного кровотока во время гипоксии сложна, поскольку симпатическая активация напрямую инициирует как вазодилататорные, так и вазоконстрикторные механизмы. В серии ранних экспериментов на собаках обнаружили противоположные феномены коронарного кровотока на «адренергическую блокаду» в виде гиперемической реакции на перфузию 5% O_2 и 8% O_2 , что может быть связано с использованием собак в различном состоянии – без анестезии и анестезированных [15, 27]. У анестезированных собак наблюдалась меньшая α -опосредованная коронарная вазоконстрикция или большая β -опосредованная вазодилатация, чем в сознательном состоянии. При этом интерпретация результатов этих исследований затруднена неуточненным снижением потребности миокарда в O_2 , вызванным адренергической блокадой. В обоих исследованиях сердечная функция снижалась после блокады, что согласуется с торможением нормального, вызванного гипоксией, симпатико-опосредованного усиления сократимости миокарда [26].

У человека с возрастом периферическая вазодилатация во время градуированной системной гипоксии, опосредованная симпатoadrenalовой системой, ослабевает уступая главную роль в сосудистом контроле локальным вазомодулирующим механизмам [28].

После адренергической стимуляции эндотелиальные и гладкомышечные клетки коронарных артерий выделяют аденозин – вездесущий нуклеозид, который образуется при дефосфорилировании АТФ и АМФ. Аденозин действует на ряд тканей (включая иммунную и нервную системы) посредством активации четырех G-связанных мембранных рецепторов, называемых A1R, A2AR, A2BR и A3R, а также сильно влияет на сердечно-сосудистую систему, путем активации своих рецепторов [29]. Во время гипоксии увеличивается высвобождение адениловых нуклеотидов, а также увеличивается кон-

центрация аденозина как на внутриклеточном, так и на внеклеточном уровнях. Основные эффекты аденозина на сердечно-сосудистую систему включают частоту сердечных сокращений, вазомодуляцию и регуляцию артериального давления. Хотя эндогенный аденозин когда-то считался основным метаболитом, связывающим коронарный кровоток с потребностью миокарда в кислороде, в настоящее время считается, что аденозин участвует в локальной коронарной вазомоторной регуляции только тогда, когда присутствует стимул для его выработки, низкий уровень PO_2 в тканях [30].

Продолжается изучение влияния гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (кортиколиберин, адренкортикотропный гормон, аргинин-вазопрессин и глюкокортикоиды) на сердечно-сосудистую систему [31]. Кортиколиберин является частью семейства структурно родственных пептидов, известных как факторы, высвобождающие кортикотропин [32] и основным регулятором активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, поскольку его секреция запускает быстрое высвобождение адренкортикотропного гормона и, следовательно, высвобождение надпочечниками глюкокортикоидов. Что касается действия кортиколиберина на сердечно-сосудистую систему, большинство его эффектов являются косвенными, опосредованными через глюкокортикоидную сигнализацию. Однако исследования показывают, что кортиколиберин оказывает прямое воздействие на сердечно-сосудистую систему. Например, введение CRH приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и среднего артериального давления за счет стимуляции секреции норадреналина и адреналина. Также появляется все больше доказательств того, что кортиколиберин может оказывать прямое действие в регуляции вазодилатации, зависящей от оксида азота, и проницаемости сосудов [33].

Сообщается, что аргинин-вазопрессин также действует как мощный вазодилататор эндотелия коронарных артерий, хотя он может вызывать как коронарную вазоконстрикцию, так и вазодилатацию [34]. Оказалось, что эффект аргинин-вазопрессина зависит от условий: в нормоксическом состоянии он действует как вазоконстриктор и значительно снижает коронарный кровоток; напротив, во время гипоксии приводит к вазодилатации и, следовательно, сохраняет коронарный кровоток и улучшает функцию миокарда. В дополнение к прямому действию аргинин-вазопрессина на сосудистую систему и сердце, он совместно с кортиколиберином модулирует высвобождение глюко-

кортикоидов. Последние, безусловно, оказывают сердечно-сосудистые эффекты на уровне сосудистой сети и сердечной ткани, но являются ли эти эффекты системными или локальными, опосредованы глюкокортикоидными или минералокортикоидными рецепторами – вопросы, требующие ответов.

Регуляция коронарной микроциркуляции

Во время повышенного метаболического спроса при экзогенной нормобарической гипоксии перфузия миокарда должна увеличиваться соразмерно увеличению потребления кислорода миокардом, что в основном достигается за счет регуляции коронарного микрососудистого сопротивления [17]. Понимание физиологических процессов, вовлеченных в эти адаптивные реакции, и задействованных механизмов до сих пор обсуждаются. Интенсивные поиски исследователей привели к пониманию, что оптимальный уровень диаметра коронарных сосудов достигается за счет жестко регулируемого баланса между различными вазоактивными механизмами, включая механические, метаболические, эндотелиальные и другие факторы.

Механические факторы подразумевают пассивные сосудистые реакции в ответ на изменения, вызванные компрессией миокарда во время систолы и внутрисосудистым растягивающим давлением, а также миогенная и поток-опосредованная реакция, вызванная изменениями перфузионного давления и напряжения сдвига жидкости. Напряжение стенки и напряжение сдвига оказывают важные физиологические эффекты на сосудистые клетки через процесс механотрансдукции, что приводит как к острой, так и к хронической адаптации калибра сосудов. Эти механизмы доминируют в промежуточных более крупных артериолах и мелких артериях (100-200 мкм), а опосредованное потоком расширение доминирует над вазомоторным тонусом мелких артерий (200-400 мкм).

Ионные каналы — это порообразующие белки, регулирующие распределение ионов через клеточную мембрану, тем самым обеспечивая установление покоящегося мембранного потенциала. Большое разнообразие ионных каналов экспрессируется коронарными микрососудистыми эндотелиальными и гладкомышечными клетками [35]. Для многих из этих ионных каналов было показано, что как сдвиговое напряжение, так и циклическое растяжение могут вызывать их обратимую деформацию, напрямую влияя на открытие этих каналов и, таким образом, на перевод механических стимулов в биомеханическую сигнализацию. Хорошо описанные ионные каналы, воспринимающие сосуди-

стые механические стимулы, включают каналы транзиторного рецепторного потенциала (TRP), пьезоканалы и эпителиальный натриевый канал (ENaC).

Кроме того, эффекты циклического растяжения и градиента давления через эндотелиальный слой (трансмуральное давление) также вызывают деформацию эндотелия, образование эндотелиальных гребней и изменения в эндотелиальной функции. Важной механосенсорной и механотрансдукционной структурой эндотелиальных клеток являются виментиновые промежуточные филаменты цитоскелета, которые являются гибкими при низком растяжении, но становятся более жесткими при высоком растяжении [36]. Это способствует стабилизации внутриклеточной среды, когда клетки подвергаются воздействию высоких механических сил, тем самым стимулируя выживание и функционирование эндотелиальных клеток. В гладкомышечных клетках коронарных сосудов воздействие циклического растяжения способствует полимеризации виментина, снижению экспрессии *Jagged1* и последующему снижению сигнализации *Notch3* в соседних гладких миоцитах [37]. Связывание *Jagged1* с рецептором *Notch3* запускает расщепление и высвобождение внутриклеточного домена *Notch*, который транслоцируется в ядро, чтобы действовать как фактор транскрипции для целевых генов (*Hes1* и *Hey1*). В зрелых артериях передача сигналов *Notch* между эндотелиальными клетками и гладкими миоцитами, а также между различными слоями гладкомышечных клеток, играет центральную роль в управлении адаптацией среды в ответ на механические стимулы, регулируя сократительный или синтетический фенотип *VSMC*, а также пролиферацию и выживание [8].

Тем не менее, локальные паракринные факторы эндотелия являются основными детерминантами регуляции сосудистого тонуса. Эти факторы включают мощные вазодилататоры, такие как оксид азота (NO), простагландины и эпоксизайкозатриеновые кислоты, K^+ и H_2O_2 , которые реализуют эндотелий-вызванную гиперполяризацию (EDH), хотя точная природа веществ, участвующих в EDH, остается не до конца изученной. Исследования показали, что NO-зависимые ответы возникают в основном в мелких артериях и крупных артериолах (100-300 мкм) и включают циклическую гуанозинмонофосфатную (цГМФ)-зависимую гиперполяризацию гладкомышечных клеток через открытие специфических каналов K^+ . Эндотелин-1 (ET-1) был идентифицирован как мощный вазоконстриктор, роль которого усиливается при патологических. Более того, было показано, что простагландин

F2 α , тромбосан и серотонин являются мощными вазоконстрикторами, в том числе в патологических ситуациях, таких как повреждение эндотелия и ишемическая болезнь сердца [17].

Метаболические факторы являются одними регуляторами коронарного сосудистого сопротивления. Точная природа факторов и механизмов, ответственных за локальный микрососудистый контроль метаболического тонуса, до сих пор полностью не изучена [30], но традиционно предполагают, что несколько тканевых метаболитов играют роль в регуляции коронарного микрососудистого сопротивления во время повышенных метаболических потребностей. К ним относятся растворенные O₂ и CO₂, а также аденозин, включающий активацию различных каналов K⁺ [17]. Во время повышенного потребления O₂ миокардом падение напряжения кислорода в миокарде может привести к местному высвобождению аденозина и последующей коронарной вазодилатации. Действительно, было показано, что аденозин играет важную роль в коронарной вазодилатации во время ишемии. Совсем недавно было высказано предположение, что другие факторы, такие как адениннуклеотиды (АТФ) или NO, высвобождаемые эритроцитами во время гипоксии, опосредуют метаболическую вазодилатацию [25]. Хорошо документировано, что АТФ высвобождается из эритроцитов в среде с низким содержанием кислорода. Таким образом, учитывая резкое снижение PO₂, обнаруженное в коронарных капиллярных руслах, разумно предположить, что стимул для высвобождения АТФ эритроцитами постоянно существует в сердце. Предполагается, что этот механизм отрицательной обратной связи реагирует на величину гипоксического стимула пропорциональным высвобождением АТФ, причем сенсором служит насыщение гемоглобина [38].

Оксид азота — это молекула, вырабатываемая эндотелием, которая вырабатывается из аминокислоты L-аргинина в реакции, требующей фермента NO-синтазы (NOS) [14]. Реакции, зависящие от оксида азота, происходят в основном в артериях, расположенных выше по течению, и крупных артериолах (диаметром 100-300 мкм), поскольку ингибирование синтазы оксида азота уменьшает диаметр покоящейся эпикардиальной коронарной артерии и устраняет дилатацию, вызванную сдвигом, в мелких коронарных артериях (более 160 мкм в диаметре) [17]. Этот эффект блокады синтазы оксида азота отсутствует в классически определяемой «резистивной сосудистой сети» (менее 100 мкм в диаметре). Чилиан и его коллеги [39] предположили, что физиологическое преимущество такого механизма эндотелиально-зависимого контроля

заключается в том, что он предотвращает чрезмерное напряжение сдвига в мелких и крупных коронарных артериях, тем самым сохраняя резервную способность вазодилататоров в резистивных коронарных артериолах и обеспечивая адаптивные реакции на гипоксию [11]. Активность NOS стимулируется увеличением концентрации Ca²⁺ внутри эндотелиальной клетки, что происходит в ответ на взаимодействие химического агента, например, брадикинина и ацетилхолина, со специфическим мембранным рецептором и увеличением потока (напряжение сдвига). NO диффундирует в нижележащие сосудистые гладкие мышцы, где стимулирует выработку циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к расслаблению сосудов [40]. Продукция NO может служить контррегуляторным механизмом для ограничения эндотелин-зависимых эффектов на коронарные сосуды. Эндотелин-1 — это вазоконстрикторная молекула, также вырабатываемая в сосудистом эндотелии. Выработка эндотелина-1 стимулируется ангиотензином II, факторами, вырабатываемыми тромбоцитами, тромбином, активными формами кислорода и напряжением сдвига. Эндотелин-1 действует путем связывания с рецепторами ET A и ET B на гладких мышцах коронарных сосудов [9].

Другой класс эндотелиальных вазодилатирующих факторов включает метаболиты арахидоновой кислоты. Простагландин I₂ (PGI₂ или простациклин) опосредует свое действие через изменение аденилатциклазной/цАМФ-зависимой активности на K⁺-каналах, которая, как неоднократно демонстрировалось, вызывает вазодилатацию во многих сосудистых руслах. Было показано, что высвобождение простациклина увеличивается после гипоксии, аноксии и ишемии миокарда [17], а ингибирование циклооксигеназы уменьшает продолжительность коронарной реактивной гиперемии, но только в присутствии ингибитора синтеза оксида азота [41]. Эти результаты подтверждают физиологическое взаимодействие между простагландинами и оксидом азота, что согласуется со значительным вазоконстрикторным эффектом ингибирования циклооксигеназы, отмеченным у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Таким образом, широкий спектр вазоактивных веществ, вырабатываемых эндотелием (ацетилхолин, серотонин, АДФ, CGRP, субстанция P, NO, простациклин, тромбин, брадикинин, гистамин, сосудистый эндотелиальный фактор роста и другие) стимулирует коронарный эндотелий, вызывая сосудорасширяющее действие в условиях острой нормобарической гипоксии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронарный кровоток строго регулируется в соответствии с потребностями миокарда в кислороде. Основные механизмы контроля поддерживают коронарный венозный pO_2 на довольно постоянном уровне при различных физиологических условиях. Адаптация коронарного кровотока к экзогенной нормобарической гипоксии может включать в себя прямой нейро-гуморальный, метаболический и эндотелий-зависимый контроль. При критической оксигенации сердца падение коронарного pO_2 может

напрямую привести к открытию чувствительного к кислороду калиевого или закрытию кальциевых каналов, образованию вазоактивных метаболитов, например аденозина, оксида азота или простагландинов, а также к накоплению протонов. Все эти адаптационные механизмы поддерживают снижение сопротивления коронарных сосудов и должны быть положены в основу персонализированных подходов применения нормобарической гипокситерапии с учетом характеристики пациента, его биомаркерных и метаболических профилей, функциональной оценки коронарных поражений и степени.

Н.Н. Бондаренко, Е.Ю. Можейко, Н.Ю. Паниева, К.С. Щербаков, Н.А. Дашкина

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

АДАПТАЦИЯ КОРОНАРНОЙ МАКРО- И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ СИСТЕМЫ К ЭКЗОГЕННОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Цель работы. Освещение современных знаний об анатомо-физиологической регуляции перфузии миокарда, а также о взаимодействии системных и локальных механизмов, которые могут влиять на адаптацию коронарного кровотока к нормобарической гипоксии. Описаны анатомо-физиологические особенности коронарного круга кровообращения. Представлены известные на данный момент системные факторы регуляции системы макроциркуляции сердца и ее особенности. Локальные факторы регуляции в большей степени участвуют в регуляции коронарной микроциркуляции, обеспечивая гемоперфузию миокарда, адек-

ватную его метаболическим потребностям. Заключение. Адаптация коронарного кровотока к экзогенной нормобарической гипоксии может включать в себя нейро-гуморальный, метаболический и эндотелий-зависимый регуляторные механизмы, которые поддерживают снижение сопротивления коронарных сосудов и должны быть положены в основу персонализированных подходов применения нормобарической гипокситерапии.

Ключевые слова: коронарное кровообращение, физиология, регуляция, адаптация, нормобарическая гипоксия.

N.N. Bondarenko, E.Yu. Mozheiko, N.Yu. Panieva, K.S. Shcherbakov, N.A. Dashkina

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

ADAPTATION OF THE CORONARY MACRO- AND MICROCIRCULATORY SYSTEM TO EXOGENOUS NORMOBARIC HYPOXIA

Objective. Coverage of modern knowledge about the anatomical and physiological regulation of myocardial perfusion, as well as the interaction of systemic and local mechanisms that can influence the adaptation of coronary blood flow to normobaric hypoxia. The anatomical and physiological features of the coronary circulation are described. The currently known systemic factors regulating the macrocirculatory system of the heart and its features are presented. Local regulatory factors are more involved in the regulation of coronary microcir-

ulation, providing myocardial hemoperfusion adequate to its metabolic needs. Conclusion. Adaptation of coronary blood flow to exogenous normobaric hypoxia may include neurohumoral, metabolic and endothelium-dependent regulatory mechanisms that support a decrease in coronary vascular resistance and should be the basis for personalized approaches to the use of normobaric hypoxia therapy.

Key words: coronary circulation, physiology, regulation, adaptation, normobaric hypoxia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучеренко К.Н., Беляков В.И. Клинико-физиологический анализ адаптационного статуса системы кровообращения и рисков кардиоваскулярной патологии при различной выраженности коронарного пове-

REFERENCES

1. Kucherenko K.N., Belyakov V.I. Kliniko-fiziologicheskii analiz adaptatsionnogo statusa sistemy krovoobrashcheniya i riskov kardiovaskulyarnoi patologii pri razlichnoi vyrazhennosti koronarnogo povedeniya tipa A. Vest-

- дения типа А. Вестник медицинского института «РЕА-ВИЗ». 2018; 1: 102-110.
2. Игнатенко Г.А. Современные возможности адаптационной медицины. Клиническая медицина. 2008; 11 (1): 56.
 3. Шилов С.Н., Игнатова И.А., Игнатова И.А., Игнатова И.А., Муллер Т.А., Наливайко Н.Д., Пуликов А.С., Пуликов А.С. Теория адаптации-реадаптации в современных представлениях «здоровье». Фундаментальные исследования. 2015; 1-6: 1275-1280.
 4. Игнатенко Г. А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2021; 6 (4): 73-80.
 5. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипокситерапии в терапевтической и педиатрической практиках. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 67 (6): 46-53.
 6. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Туманова С.В. Антигипертензивная эффективность интервальной нормобарической гипокситерапии у больных хроническим гломерулонефритом и стенокардией. Нефрология. 2007; 11 (3): 64-69.
 7. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Дзюбан А.С., Коваль А.С., Гавриляк В.Г., Паниева Н.Ю., Паниев Д.С., Чеботарева Е.Н. Кардиопротективная терапия у больных безболевой ишемией миокарда в условиях кардио-метаболической коморбидности. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2019; 4 (1): 55-60.
 8. Morris H.E., Neves K.B., Montezano A.C., MacLean M.R., Touyz R.M. Notch3 signalling and vascular remodelling in pulmonary arterial hypertension. Clin Sci (Lond). 2019; 133 (24): 2481-2498. doi: 10.1042/CS20190835
 9. Vancheri F., Longo G., Vancheri S., Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. J Clin Med. 2020; 9 (9): 2880. doi: 10.3390/jcm9092880
 10. Бондаренко Н.Н., Хомутов Е.В., Ряполова Т.Л., Кишняя М.С., Игнатенко Т.С., Толстой В.А., Евтушенко И.С., Туманова С.В. Молекулярно-клеточные механизмы ответа организма на гипоксию // Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 6-29. doi: 10.34014/2227-1848-2023-2-6-29
 11. Мухин И.В., Николенко В.Ю., Игнатенко Г.А. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита (обзор литературы). Нефрология. 2003; 7 (1): 41-45.
 12. Berwick Z.C., Dick G.M., Moberly S.P., Kohr M.C., Sturek M., Tune J.D. Contribution of voltage-dependent K (+) channels to metabolic control of coronary blood flow. J Mol Cell Cardiol. 2012; 52 (4): 912-9. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.004
 13. Berwick Z.C., Moberly S.P., Kohr M.C., Morrill E.B., Kurian M.M., Dick G.M., Tune J.D. Contribution of voltage-dependent K+ and Ca2+ channels to coronary pressure-flow autoregulation. Basic Res Cardiol. 2012; 107: 264.
 14. Berwick Z.C., Payne G.A., Lynch B., Dick G.M., Sturek M., Tune J.D. Contribution of adenosine A (2A) and A (2B) receptors to ischemic coronary dilation: Role of K (V) and K (ATP) channels. Microcirculation. 2010; 17: 600-607.
 15. Herrmann S.C., Feigl E.O. Adrenergic blockade blunts adenosine concentration and coronary vasodilation during hypoxia. Circ Res. 1992; 70 (6): 1203-1216. doi: 10.1161/01.res.70.6.1203
 16. Fan F.C., Chen R.Y., Schuessler G.B., Chien S. Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. Am J Physiol. 1980; 238 (4): H545-22. doi: 10.1152/ajpheart.1980.238.4.H545
 17. Goodwill A.G., Dick G.M., Kiel A.M., Tune J.D. Regulation of coronary blood flow. Compr Physiol. 2017; 7 (2): 321-382. doi: 10.1002/cphy.c160016
 18. Stoller M., Seiler C. Salient features of the coronary collateral circulation and its clinical relevance. Swiss Med Wkly. 2015; 145: w14154. doi: 10.4414/smw.2015.14154
 19. Rehan R., Yong A., Ng M., Weaver J., Puranik R. Coronary nik meditsinskogo instituta «REAVIZ». 2018; 1: 102-110 (in Russian).
 2. Ignatenko G.A. Sovremennye vozmozhnosti adaptatsionnoi meditsiny. Klinicheskaya meditsina. 2008; 11 (1): 56 (in Russian).
 3. Shilov S.N., Ignatova I.A., Ignatova I.A., Ignatova I.A., Muller T.A., Nalivaiko N.D., Pulikov A.S., Pulikov A.S. Teoriya adaptatsii-readaptatsii v sovremennykh predstavleniyakh «zdorov'e». Fundamental'nye issledovaniya. 2015; 1-6: 1275-1280 (in Russian).
 4. Ignatenko G. A., Denisova E.M., Sergienko N.V. Gipoksiterapiya kak perspektivnyi metod povysheniya effektivnosti kompleksnogo lecheniya komorbidnoi patologii. Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii. 2021; 6 (4): 73-80 (in Russian).
 5. Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Vozmozhnosti primeneniya normobaricheskoi gipoksiterapii v terapevticheskoi i pediatricheskoi praktikakh. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2022; 67 (6): 46-53 (in Russian).
 6. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Tumanova S.V. Antigipertenzivnaya effektivnost' interval'noi normobaricheskoi gipoksiterapii u bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom i stenokardiei. Nefrologiya. 2007; 11 (3): 64-69 (in Russian).
 7. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Dzyuban A.S., Koval' A.S., Gavrilyak V.G., Panieva N.Yu., Paniev D.S., Chebotareva E.N. Kardioprotektivnaya terapiya u bol'nykh bezbolevoi ishemiiei miokarda v usloviyakh kardio-metabolicheskoi komorbidnosti. Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii. 2019; 4 (1): 55-60 (in Russian).
 8. Morris H.E., Neves K.B., Montezano A.C., MacLean M.R., Touyz R.M. Notch3 signalling and vascular remodelling in pulmonary arterial hypertension. Clin Sci (Lond). 2019; 133 (24): 2481-2498. doi: 10.1042/CS20190835
 9. Vancheri F., Longo G., Vancheri S., Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. J Clin Med. 2020; 9 (9): 2880. doi: 10.3390/jcm9092880
 10. Bondarenko N.N., Khomutov E.V., Ryapolova T.L., Kishnya M.S., Ignatenko T.S., Tolstoy V.A., Evtushenko I.S., Tumanova S.V. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy otveta organizma na gipoksiyu // Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal. 2023; 2: 6-29 (in Russian). doi: 10.34014/2227-1848-2023-2-6-29
 11. Mukhin I.V., Nikolenko V.Yu., Ignatenko G.A. Rol' oksida azota v patogeneze khronicheskogo glomerulonefrita (obzor literatury). Nefrologiya. 2003; 7 (1): 41-45 (in Russian).
 12. Berwick Z.C., Dick G.M., Moberly S.P., Kohr M.C., Sturek M., Tune J.D. Contribution of voltage-dependent K (+) channels to metabolic control of coronary blood flow. J Mol Cell Cardiol. 2012; 52 (4): 912-9. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.004
 13. Berwick Z.C., Moberly S.P., Kohr M.C., Morrill E.B., Kurian M.M., Dick G.M., Tune J.D. Contribution of voltage-dependent K+ and Ca2+ channels to coronary pressure-flow autoregulation. Basic Res Cardiol. 2012; 107: 264.
 14. Berwick Z.C., Payne G.A., Lynch B., Dick G.M., Sturek M., Tune J.D. Contribution of adenosine A (2A) and A (2B) receptors to ischemic coronary dilation: Role of K (V) and K (ATP) channels. Microcirculation. 2010; 17: 600-607.
 15. Herrmann S.C., Feigl E.O. Adrenergic blockade blunts adenosine concentration and coronary vasodilation during hypoxia. Circ Res. 1992; 70 (6): 1203-1216. doi: 10.1161/01.res.70.6.1203
 16. Fan F.C., Chen R.Y., Schuessler G.B., Chien S. Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. Am J Physiol. 1980; 238 (4): H545-22. doi: 10.1152/ajpheart.1980.238.4.H545
 17. Goodwill A.G., Dick G.M., Kiel A.M., Tune J.D. Regulation of coronary blood flow. Compr Physiol. 2017; 7 (2): 321-382. doi: 10.1002/cphy.c160016
 18. Stoller M., Seiler C. Salient features of the coronary collateral circulation and its clinical relevance. Swiss Med Wkly. 2015; 145: w14154. doi: 10.4414/smw.2015.14154
 19. Rehan R., Yong A., Ng M., Weaver J., Puranik R. Coronary

- microvascular dysfunction: A review of recent progress and clinical implications. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1111721. doi: 10.3389/fcvm.2023.1111721
20. Crystal G.J., Klein L.W. Fractional Flow Reserve: Physiological Basis, Advantages and Limitations, and Potential Gender Differences. *Curr Cardiol Rev.* 2015; 11 (3): 209-219. doi: 10.2174/1573403X10666141020113318
21. Feigl E.O. Coronary physiology. *Physiol Rev.* 1983; 63 (1): 1-205. doi: 10.1152/physrev.1983.63.1.1
22. Crystal G.J., Zhou X., Alam S., Piotrowski A., Hu G. Lack of role for nitric oxide in cholinergic modulation of myocardial contractility in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 281 (1): H198-206. doi: 10.1152/ajpheart.2001.281.1.H198
23. Setty S., Zong P., Sun W., Tune J.D., Downey H.F. Hypoxia-induced vasodilation in the right coronary circulation of conscious dogs: Role of adrenergic activation. *Auton Neurosci.* 2008; 138 (1-2): 76-82. doi: 10.1016/j.autneu.2007.10.004
24. Kitamura T., Onishi K., Dohi K., Okinaka T., Isaka N., Nakano T. The negative inotropic effect of beta3-adrenoceptor stimulation in the beating guinea pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 35 (5): 786-790. doi: 10.1097/00005344-200005000-00016
25. Gorman M.W., Tune J.D., Richmond K.N., Feigl E.O. Feed-forward sympathetic coronary vasodilation in exercising dogs. *J Appl Physiol* (1985). 2000; 89 (5): 1892-1902. doi: 10.1152/jappl.2000.89.5.1892
26. Martinez R.R., Setty S., Zong P., Tune J.D., Downey H.F. Nitric oxide contributes to RC vasodilation during systemic hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288 (3): H1139-1146. doi: 10.1152/ajpheart.01139.2003
27. Doherty J.U., Liang C. Arterial hypoxemia in awake dogs. Role of the sympathetic nervous system in mediating the systemic hemodynamic and regional blood flow responses. *J. Lab. Clin. Med.* 1984; 104: 665-677.
28. Richards J.C., Crecelius A.R., Larson D.G., Luckasen G.J., Dinunno F.A. Impaired peripheral vasodilation during graded systemic hypoxia in healthy older adults: role of the sympathoadrenal system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017; 312 (4): H832-H841. doi: 10.1152/ajpheart.00794.2016
29. Guieu R., Deharo J.C., Maille B., Crotti L., Torresani E., Brignole M., Parati G. Adenosine and the Cardiovascular System: The Good and the Bad. *J Clin Med.* 2020; 9 (5): 1366. doi: 10.3390/jcm9051366
30. Deussen A., Ohanyan V., Jannasch A., Yin L., Chilian W. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012; 52 (4): 794-801. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.10.001
31. Burford G., Webster N.A., Cruz-Topete D. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (10): 2150. doi: 10.3390/ijms18102150
32. Reyes T.M., Lewis K., Perrin M.H., Kunitake K.S., Vaughan J., Arias C.A., Hogenesch J.B., Gulyas J., Rivier J., Vale W.W., et al. Urocortin II: A member of the corticotropin-releasing factor (CRF) neuropeptide family that is selectively bound by type 2 CRF receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98: 2843-2848. doi: 10.1073/pnas.051626398
33. Hillhouse E.W., Grammatopoulos D.K. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: Implications for physiology and pathophysiology. *Endocr. Rev.* 2006; 27: 260-286. doi: 10.1210/er.2005-0034
34. Holmes C.L., Landry D.W., Granton J.T. Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2—Clinical physiology. *Crit. Care.* 2004; 8: 15-23. doi: 10.1186/cc2338
35. Tykocki N.R., Boerman E.M., Jackson W.F. Smooth Muscle Ion Channels and Regulation of Vascular Tone in Resistance Arteries and Arterioles. *Compr Physiol.* 2017; 7 (2): 485-581. doi: 10.1002/cphy.c160011
36. Antfolk D., Sjöqvist M., Cheng F., Isoniemi K., Duran C.L., Rivero-Muller A., Antila C., Niemi R., Landor S., Bouten C.V.C., Bayless K.J., Eriksson J.E., Sahlgren C.M. Selective regulation of Notch ligands during angiogenesis is mediated by vimentin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114 (23): 9611-9616. doi: 10.1073/pnas.1612639114
- microvascular dysfunction: A review of recent progress and clinical implications. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1111721. doi: 10.3389/fcvm.2023.1111721
20. Crystal G.J., Klein L.W. Fractional Flow Reserve: Physiological Basis, Advantages and Limitations, and Potential Gender Differences. *Curr Cardiol Rev.* 2015; 11 (3): 209-219. doi: 10.2174/1573403X10666141020113318
21. Feigl E.O. Coronary physiology. *Physiol Rev.* 1983; 63 (1): 1-205. doi: 10.1152/physrev.1983.63.1.1
22. Crystal G.J., Zhou X., Alam S., Piotrowski A., Hu G. Lack of role for nitric oxide in cholinergic modulation of myocardial contractility in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 281 (1): H198-206. doi: 10.1152/ajpheart.2001.281.1.H198
23. Setty S., Zong P., Sun W., Tune J.D., Downey H.F. Hypoxia-induced vasodilation in the right coronary circulation of conscious dogs: Role of adrenergic activation. *Auton Neurosci.* 2008; 138 (1-2): 76-82. doi: 10.1016/j.autneu.2007.10.004
24. Kitamura T., Onishi K., Dohi K., Okinaka T., Isaka N., Nakano T. The negative inotropic effect of beta3-adrenoceptor stimulation in the beating guinea pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 35 (5): 786-790. doi: 10.1097/00005344-200005000-00016
25. Gorman M.W., Tune J.D., Richmond K.N., Feigl E.O. Feed-forward sympathetic coronary vasodilation in exercising dogs. *J Appl Physiol* (1985). 2000; 89 (5): 1892-1902. doi: 10.1152/jappl.2000.89.5.1892
26. Martinez R.R., Setty S., Zong P., Tune J.D., Downey H.F. Nitric oxide contributes to RC vasodilation during systemic hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288 (3): H1139-1146. doi: 10.1152/ajpheart.01139.2003
27. Doherty J.U., Liang C. Arterial hypoxemia in awake dogs. Role of the sympathetic nervous system in mediating the systemic hemodynamic and regional blood flow responses. *J. Lab. Clin. Med.* 1984; 104: 665-677.
28. Richards J.C., Crecelius A.R., Larson D.G., Luckasen G.J., Dinunno F.A. Impaired peripheral vasodilation during graded systemic hypoxia in healthy older adults: role of the sympathoadrenal system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017; 312 (4): H832-H841. doi: 10.1152/ajpheart.00794.2016
29. Guieu R., Deharo J.C., Maille B., Crotti L., Torresani E., Brignole M., Parati G. Adenosine and the Cardiovascular System: The Good and the Bad. *J Clin Med.* 2020; 9 (5): 1366. doi: 10.3390/jcm9051366
30. Deussen A., Ohanyan V., Jannasch A., Yin L., Chilian W. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012; 52 (4): 794-801. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.10.001
31. Burford G., Webster N.A., Cruz-Topete D. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (10): 2150. doi: 10.3390/ijms18102150
32. Reyes T.M., Lewis K., Perrin M.H., Kunitake K.S., Vaughan J., Arias C.A., Hogenesch J.B., Gulyas J., Rivier J., Vale W.W., et al. Urocortin II: A member of the corticotropin-releasing factor (CRF) neuropeptide family that is selectively bound by type 2 CRF receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98: 2843-2848. doi: 10.1073/pnas.051626398
33. Hillhouse E.W., Grammatopoulos D.K. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: Implications for physiology and pathophysiology. *Endocr. Rev.* 2006; 27: 260-286. doi: 10.1210/er.2005-0034
34. Holmes C.L., Landry D.W., Granton J.T. Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2—Clinical physiology. *Crit. Care.* 2004; 8: 15-23. doi: 10.1186/cc2338
35. Tykocki N.R., Boerman E.M., Jackson W.F. Smooth Muscle Ion Channels and Regulation of Vascular Tone in Resistance Arteries and Arterioles. *Compr Physiol.* 2017; 7 (2): 485-581. doi: 10.1002/cphy.c160011
36. Antfolk D., Sjöqvist M., Cheng F., Isoniemi K., Duran C.L., Rivero-Muller A., Antila C., Niemi R., Landor S., Bouten C.V.C., Bayless K.J., Eriksson J.E., Sahlgren C.M. Selective regulation of Notch ligands during angiogenesis is mediated by vimentin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114 (23): 9611-9616. doi: 10.1073/pnas.1612639114

- E4574-E4581. doi: 10.1073/pnas.1703057114
37. van Engeland N.C.A., Suarez R.F., Rivero-Müller A., Ristori T., Duran C.L., Stassen O.M.J.A., Antfolk D., Driessen R.C.H., Ruohonen S., Ruohonen S.T., Nuutinen S., Savontaus E., Loerakker S., Bayless KJ., Sjöqvist M., Bouten C.V.C., Eriksson J.E., Sahlgren C.M. Vimentin regulates Notch signaling strength and arterial remodeling in response to hemodynamic stress. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 12415. doi: 10.1038/s41598-019-48218-w
38. Ellsworth M.L., Ellis C.G., Goldman D., Stephenson A.H., Dietrich H.H., Sprague R.S. Erythrocytes: Oxygen sensors and modulators of vascular tone. *Physiology (Bethesda).* 2009; 24: 107-116. doi: 10.1152/physiol.00038.2008
39. Chilian W.M., Yin L., Ohanian V.A. Mysteries in the local control of blood flow: A physiological «whodunit» involving red cell release of ATP? *Circ Res.* 2012; 111 (2): 156-157. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.273060
40. Webb R.C. Smooth muscle contraction and relaxation. *Adv Physiol Educ.* 2003; 27 (1-4): 201-206. doi: 10.1152/advan.00025.2003
41. Parent R., al Obaidi M., Lavallee M. Nitric oxide formation contributes to beta-adrenergic dilation of resistance coronary vessels in conscious dogs. *Circ Res.* 1993; 73 (2): 241-251. doi: 10.1161/01.res.73.2.241
- ated by vimentin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114 (23): E4574-E4581. doi: 10.1073/pnas.1703057114
37. van Engeland N.C.A., Suarez R.F., Rivero-Müller A., Ristori T., Duran C.L., Stassen O.M.J.A., Antfolk D., Driessen R.C.H., Ruohonen S., Ruohonen S.T., Nuutinen S., Savontaus E., Loerakker S., Bayless KJ., Sjöqvist M., Bouten C.V.C., Eriksson J.E., Sahlgren C.M. Vimentin regulates Notch signaling strength and arterial remodeling in response to hemodynamic stress. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 12415. doi: 10.1038/s41598-019-48218-w
38. Ellsworth M.L., Ellis C.G., Goldman D., Stephenson A.H., Dietrich H.H., Sprague R.S. Erythrocytes: Oxygen sensors and modulators of vascular tone. *Physiology (Bethesda).* 2009; 24: 107-116. doi: 10.1152/physiol.00038.2008
39. Chilian W.M., Yin L., Ohanian V.A. Mysteries in the local control of blood flow: A physiological «whodunit» involving red cell release of ATP? *Circ Res.* 2012; 111 (2): 156-157. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.273060
40. Webb R.C. Smooth muscle contraction and relaxation. *Adv Physiol Educ.* 2003; 27 (1-4): 201-206. doi: 10.1152/advan.00025.2003
41. Parent R., al Obaidi M., Lavallee M. Nitric oxide formation contributes to beta-adrenergic dilation of resistance coronary vessels in conscious dogs. *Circ Res.* 1993; 73 (2): 241-251. doi: 10.1161/01.res.73.2.241

УДК 618,175-053,71-07:614,2(477,61/.62)

Г.А. Игнатенко, Е.В. Золото, С.С. Шевченко, О.Д. Грицай, Н.Е. Пушкарева

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

ОХРАНА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЕЖИ ДОНБАССА. РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Благополучие государства и перспективы его социально-экономического развития – это не только экономические и финансовые успехи, но, в первую очередь – демографические показатели, отражающие возможности воспроизводства населения. Известно, что состояние репродуктивной системы определяется состоянием ее здоровья в детском и подростковом возрасте, поэтому приоритетными и наиболее актуальными являются вопросы сохранения репродуктивного потенциала детей, подростков и молодежи. Ввиду чрезвычайной важности данной проблемы для промышленного региона Донбасса с целью научной организации лечения и профилактики заболеваний репродуктивной системы детей, подростков и молодежи по инициативе профессора Чайки В.К. в структуре Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства в 1992 г. было создано отделение детской и подростковой гинекологии. Кроме того, созданный в 1996 г. на базе Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи, в 2019 г. приказом ректора ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, члена-корреспондента НАМНУ, профессора Игнатенко Г.А. был реорганизован в Научно-исследовательский институт Репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи (НИИ РДЗПМ). Таким образом, в Донецкой Народной Республике (ДНР) функционирует уникальная, единственная в нашем регионе служба гинекологической медицинской помощи детям и подросткам, почти тридцатилетний опыт работы, которой позволяет систематизировать собственные достижения, подводить определенные итоги и строить планы перспективного развития.

Демографические показатели Донбасса на протяжении последних 25 лет ухудшались, и даже до начала боевых действий в 2014 году, смертность населения превышала рождаемость в 1,7 раза, а показатель естественного прироста населения составил – 6,5. Если сравнить вышеуказанные показатели за военные годы, то самый

высокий уровень смертности наблюдался в 2022 г. (15,9 на 1000 населения), а самый низкий уровень рождаемости – в 2015 г. (3,9). Сложившаяся ситуация требует решительных мер от здравоохранения Донбасса для обеспечения воспроизводства населения [1, 2, 14].

Одним из важных показателей репродуктивного потенциала страны является коэффициент женской плодовитости (показывает, какое среднее количество детей воспроизводит женщина в течение своей жизни, а точнее – в период активного репродуктивного возраста). Согласно данным мировой статистики, если этот коэффициент меньше 2, то население данной страны убывает, и прогноз для дальнейшего развития страны пессимистичный. По данным медицинской статистики коэффициент женской плодовитости в Донецкой и Луганской Народных республик составил всего 0,9%. Поэтому проблема сохранения репродуктивного потенциала Донбасса сегодня приобрела не просто государственное, а стратегическое значение [3].

По статистическим данным республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий (РЦОЗМСИТ) ДНР уровень заболеваемости детей и подростков 0-17 лет в 2023 г. составил 7326,9 на 10 тыс. детского населения.

Распространенность заболеваемости – 12619,7 на 10 тыс. детского населения. Из них зарегистрировано заболеваний мочеполовой системы 4872 (по данным профилактических осмотров за 2023 г.) По данным профилактических осмотров в ДНР ту или иную гинекологическую патологию имеют: каждая 10-я девочка до 14 лет и каждая 5-я девочка-подросток. В структуре общей заболеваемости мочеполовой системы ведущее место занимают воспалительные заболевания половых органов: от 51,2% до 51,4%, по распространенности 41,6-41,9% и расстрой-

ства менструальной функции: в структуре заболеваемости 34,7-35,3%; по распространенности от 43,6% до 43,7%. На протяжении 2021-2023 гг. по распространённости первое место продолжают занимать расстройства менструаций (70,6 (43,6%) – 70,8 (43,7%) на 1000), на 2-м месте – воспалительные заболевания половых органов (67,5 (41,6%) до 67,8 (41,9%) на 1000), на 3-м – болезни эндокринной системы (5,7%-5,8%), на 4-м – патология молочных желез (4,5%-4,6%) [4].

В структуре заболеваемости опухоли и опухолевидные образования гениталий (с 1,17 до 1,18 (1,4%)), а также их распространенность (с 2,86 до 2,88 (1,8%)) практически не изменились. Однако, сохраняется высокая распространенность расстройств менструальной функции (в частности аменорей и пубертатных маточных кровотечений), что свидетельствует об избыточном напряжении механизмов нейроэндокринной регуляции менструального цикла. Эти патологии при отсутствии адекватной терапии и дальнейшего наблюдения, особенно при существующем дефиците специалистов акушеров-гинекологов для несовершеннолетних, приведет к увеличению гинекологической заболеваемости или патологическому течению беременности и родов в репродуктивном периоде [5, 6].

Кроме того, в последнее время на ухудшение репродуктивного здоровья детей и подростков влияют ухудшение экологии, повышение интеллектуальных нагрузок, которые не соответствуют адаптационным возможностям растущего организма, раннее пробуждение интереса к противоположному полу и, как следствие, раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, пренебрежение средствами барьерной контрацепции. Об этом свидетельствует стабильно высокая частота воспалительных заболеваний гениталий, нарушений менструального цикла, объемных образований яичников у девочек и подростков. Негативный отпечаток наложило проведение боевых действий и, как следствие, длительное стрессовое воздействие на формирующийся организм девочки-подростка [7-9, 15].

В ДНР состояние репродуктивного здоровья мальчиков и юношей как потенциальных родителей на современном этапе изучено недостаточно. По данным разных авторов около 60% патологических состояний, формирующих репродуктивную несостоятельность мужчины, приходится именно на детский и подростковый возраст. В результате диспансеризации мальчиков-подростков 14 лет (по опубликованному данным исследователей РФ) выявлено, что 39,4% пациентов имеют нарушения физического развития также были выявлены следующие

отклонения со стороны оцениваемых состояний и органов репродуктивной системы: признаки задержки полового развития наблюдались у 9,2% юношей, нарушения подвижности крайней плоти (фимоз, синехии, функционально-узкая крайняя плоть) – у 9,9%, нарушения венозного кровообращения в мошонке – у 1,7%, отклонения в состоянии и количестве яичек – у 0,5%, воспалительные поражения уретры – у 25,7%, болезненность эрекции – у 3,3% [10, 11].

Ранее НИИ медицинских проблем семьи проводил профилактические осмотры в школах, лицеях и других образовательных учреждениях, в процессе которых выявлялся высокий процент нарушений репродуктивного здоровья у мальчиков. Из-за военных действий и оттоком высококвалифицированных кадров эта работа приостановлена. Сегодня она должна быть продолжена путем создания службы детской и подростковой урологии и андрологии, в том числе научного центра репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи.

На фоне высоких показателей заболеваемости мочеполовой системы и нарушений репродуктивного здоровья у подростков становятся объяснимыми, и в то же время вызывают тревогу, показатели бесплодия среди населения репродуктивного возраста. Согласно научным исследованиям, проведенным сотрудниками НИИ РЗДПМ, более 20% молодых семей (т.е. каждая 5-я семья) Донбасса страдают бесплодием. Поэтому каждый ребенок и каждый подросток в республике (как девочки, и мальчики) представляет собой сегодня большую социальную ценность, а состояние их репродуктивного здоровья – это не просто залог семейного благополучия, а достояние всей страны [12].

Таким образом, решение рассматриваемой проблемы требует консолидации медицинских специалистов разного профиля, таких как детские и подростковые врачи акушеры-гинекологи, педиатры, урологи, андрологии, психологи, научные сотрудники для разработки инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний, организации и проведении фундаментальных и прикладных научных исследований в сфере медико-социальных проблем здоровья семьи [13, 16].

Исходя из всего вышеизложенного, возрастает актуальность мониторинга охраны репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи, который будет охватывать следующие задачи:

1. Многофакторный анализ состояния репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи как потенциальных родителей для воспро-

изводства населения Донбасса как вновь присоединенной территории Российской Федерации.

2. Изучение патогенетических механизмов формирования нарушений репродуктивного здоровья семьи, психофизиологических и клинических особенностей формирования психосоматической патологии у детей, подростков и молодежи.

3. Оказание и усовершенствование высококвалифицированной и специализированной медицинской помощи девочкам, девочкам-подросткам, мальчикам, мальчикам-подросткам, юношам и девушкам для сохранения репродуктивного здоровья подрастающего поколения и подготовки к созданию здоровой семьи.

4. Разработка новых медицинских технологий в диагностике, лечении, профилактики и реабилитации нарушений функций половой системы у детей, подростков, молодежи и лиц активного репродуктивного возраста.

5. Проведение всех видов восстановительного лечения (включая физиотерапевтическое, медико-психологическое, гипоксическую терапию, ароматерапию и др.) и реабилитации репродуктивной функции семьи.

6. Организация и проведение научных исследований и конференций (в том числе – международных), касающихся проблем сохранения репродуктивного здоровья детей, подростков, молодежи и семьи в целом;

7. Разработка и проведение образовательных программ для подростков и молодежи по пропаганде здорового образа жизни – лекции для молодежи по вопросам репродуктивного здоровья (профилактика нежелательной беременности и заболеваний, передающихся половым путем, подготовке к созданию семьи и т.п.).

8. Обучение и подготовка высококвалифицированных научных медицинских и педагогических кадров для охраны репродуктивного здоровья семьи.

9. Активное сотрудничество со средствами массовой информации в области популяризации роли и значимости сохранения репродуктивного здоровья подрастающего поколения.

С целью непрерывного повышения репродуктивного потенциала здоровья детей, подростков и молодежи Донбасса в ближайшее время НИИ РЗДМП планируется:

1) организация и проведение скрининговых обследований детей и подростков на предмет выявления гинекологической и андрологической патологии; создание единой компьютерной базы для учета результатов обследования каждого подростка;

2) организация и проведение углубленного обследования детей и подростков с выявленной патологией репродуктивной системы в результате скрининговых осмотров;

3) организация и проведение стационарного (в том числе хирургического) лечения, как в условиях дневного стационара, так и с привлечением других специализированных медицинских учреждений;

4) проведение наблюдения детей и подростков с выявленной гинекологической и андрологической патологией после проведенного консервативного и/или оперативного лечения;

5) организация и проведение выявления инфекционных и неинфекционных заболеваний у детей и подростков, которые прямо или косвенно нарушали бы их репродуктивный потенциал;

6) организация и проведение массовой санитарно-просветительной работы среди всех возрастов населения республики по проблемам репродукции с целью формирования осознания со стороны родителей детей и подростков важности и серьезности проводимых мероприятий. При этом широко использовать потенциал научно-практических профессиональных обществ, возможности разнообразных средств массовой информации (особенно телевидения), а также научных, методических и популярных изданий;

7) организация и проведение образовательной деятельности в системе послевузовского и дополнительного профессионального образования с целью подготовки и переподготовки медицинских специалистов по акушерству и гинекологии для несовершеннолетних и андрологии для других медицинских учреждений республики;

8) проведение комплексных научных исследований в области акушерства и гинекологии (в том числе для несовершеннолетних), детской и подростковой андрологии и репродуктологии, по организации профилактики гинекологических и андрологических заболеваний с учётом воздействия экологических факторов, характерных для той или иной территории проживания;

9) изучение состояния гинекологической и андрологической патологии у детей и подростков и разработка предложений по оптимизации лечебно- профилактической помощи детям на ближайшие годы и перспективный период;

10) создание модели оказания андрологической помощи детям и подросткам для других новых регионов Российской Федерации (ЛНР, Херсонская и Запорожская области);

11) участие и проведение научных, научно-практических конференций, симпозиумов, пленумов и семинаров;

12) оказание тематических телемедицинских консультаций для врачей.

Реализация поставленных задач и достижение целей помогут существенно улучшить репродуктивное здоровье детей, подростков и молодежи Донбасса.

Г.А. Игнатенко, Е.В. Золото, С.С. Шевченко, О.Д. Грицай, Н.Е. Пушкарева

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

ОХРАНА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЕЖИ ДОНБАССА. РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В последние четверть века наблюдается резкое снижение демографических показателей населения Донбасса, что стало носить кризисный характер особенно с начала боевых действий десять лет назад. Для эффективного решения этой проблемы в ДНР создана и функционирует уникальная служба репродуктивной медицинской помощи детям, подросткам и молодежи – НИИ РДЗПМ. Выявлено, что среди девочек наиболее частыми причинами снижения репродуктивного потенциала являются расстройства менструаций, воспалительные заболевания репродуктивных органов, болезни эндокринной системы, патология молочных желез. Состояние репродуктивного здоровья мальчиков и юношей как потенциальных родителей на современном этапе в ДНР изучено недостаточно. Работа по профилактике и выявлению заболеваний репродуктивной сферы девочек и мальчиков, подростков и молодежи должна интенсифицироваться путем создания службы детской и подростковой

урологии и андрологии, в том числе научного центра репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи. Решение рассматриваемой проблемы требует консолидации медицинских специалистов разного профиля, таких как детские и подростковые врачи акушеры-гинекологи, педиатры, урологи, андрологи, психологи, научные сотрудники для разработки инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний, организации и проведении фундаментальных и прикладных научных исследований в сфере медико-социальных проблем здоровья семьи. Реализация поставленных задач и достижение целей помогут существенно улучшить репродуктивное здоровье детей, подростков и молодежи Донбасса.

Ключевые слова: охрана репродуктивного здоровья; дети, подростки и молодежь Донбасса, перспективы развития.

Г.А. Ignatenko, E.V. Zoloto, S.S. Shevchenko, O.D. Gritsai, N.E. Pushkareva

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

PROTECTION OF REPRODUCTIVE HEALTH OF CHILDREN, ADOLESCENTS AND YOUTH OF DONBASS. REALITIES AND PROSPECTS

In the last quarter of a century, there has been a sharp decline in the demographic indicators of the population of Donbass, which has become a crisis, especially since the beginning of hostilities ten years ago. To effectively solve this problem, a unique reproductive medical care service for children, adolescents and youth has been created and is functioning in the DPR – the Research Institute of the RDDM. It was revealed that among girls, the most common causes of a decrease in reproductive potential are menstrual disorders, inflammatory diseases of the reproductive organs, diseases of the endocrine system, and pathology of the mammary glands. The state of reproductive health of boys and boys as potential parents at the present stage in the DPR has not been studied enough. Work on the prevention and detection of diseases of the reproductive sphere of girls and boys, adolescents and youth should be intensified by creating a service for pediatric and adolescent urology and androlo-

gy, including a scientific center for reproductive health of children, adolescents and youth. The solution of the problem under consideration requires the consolidation of medical specialists of various profiles, such as pediatric and adolescent obstetricians, gynecologists, pediatricians, urologists, andrologists, psychologists, researchers to develop innovative technologies for the diagnosis, treatment and prevention of major diseases, the organization and conduct of fundamental and applied scientific research in the field of medical and social problems of family health. The implementation of the tasks set and the achievement of goals will help to significantly improve the reproductive health of children, adolescents and youth of Donbass.

Key words: protection of reproductive health; children, adolescents and youth of Donbass, development prospects.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгошапко О.Н., Чермных С.В., Роговой А.Н., Стринова В.С. Решение демографических проблем Донбасса как приоритетное направление здравоохранения Донецкой Народной Республики. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2023; 32 (3): 5-11.
2. Золото Е.В., Айкашев С. А., Федосеев А. Б., Богданова И.Г. Возможности и перспективы обеспечения демографической безопасности путём создания «центра реабилитации репродуктивного здоровья работни-

REFERENCES

1. Dolgoshapko O.N., Chermnykh S.V., Rogovoi A.N., Strionova V.S. Reshenie demograficheskikh problem Donbassa kak prioritetnoe napravlenie zdravookhraneniya Donetskoi Narodnoi Respubliki. Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny. 2023; 32 (3): 5-11 (in Russian).
2. Zoloto E.V., Aikashev S. A., Fedoseev A. B., Bogdanova I.G. Vozmozhnosti i perspektivy obespecheniya demograficheskoi bezopasnosti putem sozdaniya «tsentra

- ков с тяжелыми и вредными условиями труда» на базе Научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Университетская клиника. 2021; Приложение II: 193-194.
3. Игнатенко Г.А., Чайка В.К., Золото Е.В., Межова О.К. Охрана здоровья детей, подростков и молодежи в парадигме развития Донецкой Народной Республики. Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь» 15-16 декабря 2022 г. Университетская клиника. 2022; приложение 1: 356.
 4. Бабенко-Сорокопуд И.В., Яковлева Э.Б., Сорокопуд Е.П., Демишева С.Г., Савченко А.А. Пути оптимизации охраны репродуктивного здоровья девочек-подростков с учетом региональных данных. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2019; 15 (4): 17-24.
 5. Яковлева Э.Б., Бабенко-Сорокопуд И.В., Желтоноженко Л.В., Вустенко В.В. и др. Особенности овариального резерва у девочек-подростков на фоне периода интенсивного роста со вторичной аменореей. Мед.-соц. пробл. семьи. 2018; 23 (1): 35-40.
 6. Богатырева Е.М., Новик Г.А. Лечение девушек-подростков с синдромом поликистозных яичников и инсулинорезистентностью. Бюллетень сибирской медицины. 2018; 17, (2): 13-20.
 7. Золото Е.В., Черноус В.А., Чистик Т.В., Пигорева А.В., Яроцкая В.В. Организация комплексной психологической помощи больным с расстройствами репродуктивной функции в условиях стресса военного времени. Университетская клиника. 2021; Приложение II: 196-197.
 8. Бабенко-Сорокопуд И.В., Ельская С.Н., Желтоноженко Л.В. Сохранение репродуктивного здоровья подростков и молодежи. Тенденции. Практический опыт. Репродуктивное здоровье подростков и молодежи как социальное явление: материалы научно-практической конференции. Донецк; 2018: 9-10.
 9. Барегамян А.Г., Барсегян А.А., Бегларян Г.А. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков. Акушерство и гинекология. 2021; 8: 166-174.
 10. Игнатенко Г.А., Золото Е.В., Богослав Ю.П., Черноус В.А., Фролов С.С., Черноус В.В. Прогнозирование нарушений репродуктивного здоровья у молодежи Донецкого региона. Университетская клиника. 2021; Приложение II: 197-198.
 11. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Поленова М.А. Научные исследования по гигиене и охране здоровья детей и подростков в 2017 г.: достижения и перспективы. Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2018; 2: 4-13.
 12. Бабенко-Сорокопуд И.В., Яковлева Э.Б., Савченко А.А., Фролова А.Г. и др. Обоснование системы мер по улучшению репродуктивного здоровья подростков и молодежи. Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодежи: материалы III научно-практической конференции с международным участием. М.; 2019: 10-11.
 13. Золото Е.В., Айкашев С.А., Федосеев А.Б., Скворцова Н.Е., Пирогова Е.Г. Развитие и внедрение программы по валеологии, семейной психопрофилактики и планированию семьи в условиях поликлиник, консультаций, школ, различных учебных заведений для организации адекватной медико-социальной профилактической помощи семьям ДНР. Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты: материалы конференции. Чита-Донецк; 2020: 17.
 14. Игнатенко Г., Ластков Д., Дубовая А., Ежелева М., Науменко Ю. Медико-экологические аспекты здоровья. Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. 2021; 2 (22): 18-38.
 15. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В., Евтушенко Е.И. и др. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения: взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечно-сосудистой реабилитации репродуктивного здоровья работников с тяжелыми и вредными условиями труда» на базе Научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Университетская клиника. 2021; Приложение II: 193-194 (in Russian).
 3. Ignatenko G.A., Chaika V.K., Zoloto E.V., Mezkhova O.K. Okhrana zdorov'ya detei, podrostkov i molodezhi v paradigme razvitiya Donetskoi Narodnoi Respubliki. Materialy Mezhdunarodnogo meditsinskogo foruma Donbassa «Nauka pobezhdat'... bolezni» 15-16 dekabr'ya 2022 g. Universitetskaya klinika. 2022; prilozhenie 1: 356 (in Russian).
 4. Babenko-Skoropud I.V., Yakovleva E.B., Sorokopud E.P., Demisheva S.G., Savchenko A.A. Puti optimizatsii okhrany reproductivnogo zdorov'ya devochek-podrostkov s uchedom regional'nykh dannykh. Reproductivnoe zdorov'e detei i podrostkov. 2019; 15 (4): 17-24 (in Russian).
 5. Yakovleva E.B., Babenko-Sorokopud I.V., Zheltonozhenko L.V., Vustenko V.V. i dr. Osobennosti ovarial'nogo rezerva u devochek-podrostkov na fone perioda intensivnogo rosta so vtorichnoi amenoreei. Med.-sots. probl. sem'i. 2018; 23 (1): 35-40 (in Russian).
 6. Bogatyreva E.M., Novik G.A. Lechenie devushek-podrostkov s sindromom polikistoznykh yaichnikov i insulinorezistentnost'yu. Byulleten' sibirskoi meditsiny. 2018; 17 (2): 13-20 (in Russian).
 7. Zoloto E.V., Chernous V.A., Chistik T.V., Pigoreva A.V., Yarotskaya V.V. Organizatsiya kompleksnoi psikhologicheskoi pomoshchi bol'nym s rasstroistvami reproductivnoi funktsii v usloviyakh stressa voennogo vremeni. Universitetskaya klinika. 2021; Prilozhenie II: 196-197 (in Russian).
 8. Babenko-Sorokopud I.V., El'skaya S.N., Zheltonozhenko L.V. Sokhraneniye reproductivnogo zdorov'ya podrostkov i molodezhi. Tendentsii. Prakticheskii opyt. Reproductivnoe zdorov'e podrostkov i molodezhi kak sotsial'noe yavleniye: materialy nauchno prakticheskoi konferentsii. Donetsk; 2018: 9-10 (in Russian).
 9. Baregamyan A.G., Barsegyan A.A., Beglaryan G.A. Sostoyaniye reproductivnogo zdorov'ya devochek-podrostkov. Akusherstvo i ginekologiya. 2021; 8: 166-174 (in Russian).
 10. Ignatenko G.A., Zoloto E.V., Bogoslav YU.P., Chernous V.A., Frolov S.S., Chernous V.V. Prognozirovaniye narusheniya reproductivnogo zdorov'ya u molodezhi Donetskogo regiona. Universitetskaya klinika. 2021; Prilozhenie II: 197-198 (in Russian).
 11. Kuchma V.R., Sukhareva L.M., Polenova M.A. Nauchnye issledovaniya po gigiyene i okhrane zdorov'ya detei i podrostkov v 2017 g. : dostizheniya i perspektivy. Voprosy shkol'noi i universitetskoi meditsiny i zdorov'ya. 2018; 2: 4-13 (in Russian).
 12. Babenko-Sorokopud I.V., Yakovleva E.B., Savchenko A.A., Frolova A.G. i dr. Obosnovaniye sistemy mer po uluchsheniyu reproductivnogo zdorov'ya podrostkov i molodezhi. Natsional'nyi i mezhdunarodnyi opyt okhrany reproductivnogo zdorov'ya detei i molodezhi : materialy III nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. M.; 2019: 10-11 (in Russian).
 13. Zoloto E.V., Aikashev S.A., Fedoseev A.B., Skvortsova N.E., Pirogova E.G. Razvitiye i vnedreniye programmy po valeologii, semeinoi psikhoprofilaktiki i planirovaniyu sem'i v usloviyakh poliklinik, konsul'tatsii, shkol, razlichnykh uchebnykh zavedenii dlya organizatsii adekvatnoi mediko-sotsial'noi profilakticheskoi pomoshchi sem'yam DNR. Sostoyaniye zdorov'ya: meditsinskie, sotsial'nye i psikhologo-pedagogicheskie aspekty: materialy konferentsii. Chita-Donetsk; 2020: 17 (in Russian).
 14. Ignatenko G., Lastkov D., Dubovaya A., Ezheleva M., Naumenko Yu. Mediko-ekologicheskie aspekty zdorov'ya. Zdorov'e cheloveka, teoriya i metodika fizicheskoi kul'tury i sporta. 2021; 2 (22): 18-38 (in Russian).
 15. Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaya A.V., Evtushenko E.I. i dr. Vliyaniye zagryazneniya okruzhayushchei sredy na sostoyaniye zdorov'ya naseleniya: vzaimosvyaz' diselementoza s razlichnoi patologiei serdechno-sosudistoi sistemy. Chita; 2021. 231 (in Russian).

- системы. Чита; 2021. 231.
16. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипоксической терапии в терапевтической и педиатрической практиках. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; Т. 67, 6: 46-53.
16. Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Vozmozhnosti primeneniya normobaricheskoi gipoksi-terapii v terapevticheskoi i pediatricheskoi praktikakh. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2022; T. 67, 6: 46-53 (in Russian).

УДК 616.9:578.834.1]-06-053.6 :159.922:316.61

Р.Ф. Махмутов, Ю.В. Пошехонова, О.А. Лихобабина

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

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ

Отдаленные последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19, собственно постковидный синдром (ПКС), представляют собой серьезную возрастающую проблему в современной педиатрической практике, поскольку могут затрагивать практически все системы детского организма, оказывая влияние на дальнейшее качество жизни (КЖ) [5, 8, 10-12, 20, 21]. Среди проявлений ПКС на первый план согласно достаточно многочисленным аналитическим данным у взрослых пациентов выходят неврологические и психиатрические нарушения [3, 4, 13-16], и аналогичные проявления ПКС, преимущественно в виде астенического синдрома, вегетативных нарушений, расстройств психоэмоциональной и когнитивной сферы, наблюдаются у детей и подростков [5, 6, 8, 10, 11]. Актуальность проблемы ПКС у детей и подростков обуславливает еще и тот факт, что, не смотря существующие методические рекомендации, клинические протоколы, посвященных диагностике, ведению, профилактике и реабилитации COVID-19 у детей [6, 7, 9, 18, 19], утвержденные в них инструкции по клиническим и лабораторно-инструментальным обследованиям зачастую не позволяют оценить КЖ ребенка и индивидуализировать терапевтических подход [1, 2, 8, 16].

В данной статье нами представлены два клинических наблюдения, описывающие вегетативные, психоэмоциональные и когнитивные нарушения у подростков с оценкой их КЖ: в первом случае возникшие после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19, во втором – при ее отсутствии в анамнезе.

Оценка КЖ [1, 2, 8, 17] при ПКС в детском возрасте проводилась по собственно разработанной методике «Способ комплексной оценки качества жизни детей и подростков с постковидным синдромом» (свидетельство о рационализаторском предложении № 6632, выдано ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО 01.06.2023), включающей специальный опросник – «Качество жизни детей с постковидным синдромом», ответы на который отражали субъективную оценку КЖ детьми и подростками, и объектив-

ную оценку КЖ подростков с ПКС, полученную на основании совокупности показателей состояния вегетативной нервной системы, психоэмоционального статуса, состояния когнитивных функций, выраженных в баллах. Применяемый способ оценки КЖ детей и подростков с ПКС в процессе апробации подвергся модификации в сравнении с представленным в предыдущих статьях (свидетельство о рационализаторском предложении «Способ комплексной оценки качества жизни детей и подростков с постковидным синдромом» выдано ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, 24.03.2023, № 6607): поскольку в процессе наблюдения нами не удалось выявить каких-либо патологических изменений по результатам дополнительного лабораторно-инструментального обследования, из таблицы 3 («Показатели объективного состояния КЖ по результатам дополнительного обследования») методики оценки качества жизни были удалены такие пункты, как изменения в клинических анализах крови и мочи, ЭКГ и ЭхоКГ, биохимических показателей (С-реактивный белок, прокальцитонин, ферритин, интерлейкин-6, тропонин, D-димер, коагулограмма, протеинограмма, трансаминазы, холестерин, креатинин, мочевины, амилаза, натрий, калий), сдвиги в иммунологическом статусе (IgM SARS-CoV-2, IgG SARS-CoV-2), результаты ультразвукового исследования внутренних органов. Тем не менее, руководствуясь клиническим протоколом лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) (2021) и рекомендациями по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме (2021) выше описанные методы лабораторно-инструментального обследования были проведены, поскольку отсутствие изменений в указанных исследованиях не отвергает диагноза ПКС.

Градации баллов для оценки КЖ осталась прежней. По шкале оценки КЖ детей и подрост-

ков с ПКС в соответствии со специальным опросником, оценивающим субъективные ощущения, при уровне показателя до 15 баллов КЖ ребенка с ПКС оценивалось как «отличное», в диапазоне 16-29 баллов – как «хорошее», в диапазоне 30-45 баллов – как «удовлетворительное», более 46 баллов – как «неудовлетворительное». По общей шкале оценки КЖ детей и подростков с ПКС, учитывающей жалобы и результаты дополнительного обследования в зависимости от относительного показателя КЖ, показатель в диапазоне 70-100% расценивался как удовлетворительный, 31-69% – умеренно сниженный, менее 30% – значительно сниженный.

Наблюдение проводилось с соблюдением этических норм, предусмотренных Хельсинской Декларацией (1975 г. с поправками 2005 г.), от подростков и их родителей было получено письменное добровольное информированное согласие.

Клинический случай № 1. Подросток Г. 13 лет после перенесенной в ноябре 2021 года лабораторно подтвержденной легкой формы COVID-19 в течение года отмечала частые (3-5 раз в неделю) головные боли в лобно-височной области, усиливающиеся после эмоциональной и физической нагрузки, связанные со сменой погодных условий и сопровождающиеся тошнотой, слабостью, повышением АД до 159/90 – 160/90 мм рт. ст., одышку после незначительной физической нагрузки, ортостатические головокружения, эмоциональную лабильность и впечатлительность. В течение последних двух месяцев вышеописанные жалобы стали беспокоить чаще, ухудшая КЖ подростка с ее слов. Анамнез жизни протекал без особенностей. Предварительная оценка КЖ у подростка, проведенная с использованием специального опросника, показала неудовлетворительную степень – 48 баллов.

Данные физикального обследования со стороны внутренних органов при поступлении соответствовали возрастной норме. Объективное неврологическое обследование констатировало умеренно выраженный гипермобильный суставной синдром, дистальный гипергидроз.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни и данных объективного обследования выставлен предварительный диагноз: Расстройство вегетативной нервной системы с лабильным АД, вазомоторные цефалгии, астеноневротический синдром на фоне постковидного синдрома? Миопия OU.

Результаты проведенного дополнительно лабораторного обследования, включающем клинические анализы крови и мочи, биохимическое и иммунологическое исследования, коа-

гулограмму, соответствовали нормальным значениям.

В тоже время при проведении дополнительного рутинного инструментального обследования были выявлены определенные патологические сдвиги. Транскраниальное дуплексное сканирование сосудов основания мозга, ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов шеи показало непрямолинейность хода левой позвоночной артерии с симметрично сниженным в ней кровотоком на 20%. При рентгенографии позвоночника с функциональными пробами зафиксированы дегенеративно-дистрофическое поражение шейного отдела по типу остеохондроза, нестабильность в отделах С2-3, С3-4, С4-5.

Учитывая, что выявленные изменения существуют длительно, а жалобы пациентки возникли только на протяжении последнего года, при этом подросток связывает эти субъективные ощущения с перенесенной коронавирусной инфекцией, можно предположить, что в данном клиническом случае, вирус SARS-CoV-2, обладающий нейротропностью, спровоцировал возникновение неврологических расстройств, тем самым значительно ухудшив КЖ подростка. Данное предположение согласуется с мнением многих исследователей, что COVID-19 провоцирует манифестацию клинических проявлений вегетативных нарушений, расстройств психической и когнитивной сферы на фоне уже существующих анатомо-физиологических особенностей, обуславливая развитие в конкретном демонстрируемом случае смешанный вариант расстройства вегетативной нервной системы, подтвержденный оценкой ее состояния. Исходный вегетативный тонус (методика А.М. Вейна в модификации Н.А. Белоконов, 1987) характеризовался ваготонией с гиперсимпатикотоническим показателем индекса Кердо. Вегетативная обеспеченность (метод клиноортостатической пробы) характеризовалась избыточной активацией и имела гиперсимпатикотонический вариант.

Определенные изменения, особенно касающиеся психоэмоциональной сферы, были выявлены и по другим показателям таблицы «Показатели объективного состояния КЖ по результатам дополнительного обследования». Эмоциональное состояние ребенка, оцененное по цветовому тесту Люшера, было неудовлетворительным при первом выборе, и удовлетворительным при втором выборе, что вероятно, свидетельствовало о выраженной эмоциональной лабильности. Результаты исследования шкалы самооценки уровня тревожности (методика Спилберга-Ханина, 1976) показали умеренные

уровни ситуативной и личностной тревожности. Устойчивость внимания и динамика работоспособности (таблица Шульте) с вычислением эффективности работы, степени вработываемости и психической устойчивости (методика А.Ю. Козыревой, 1995) выявило достаточно быстрое истощение психической устойчивости внимания с увеличением времени для подготовки к выполнению заданий. В то же время способность запоминания по методике А.Р. Лурия характеризовалась хорошей степенью (4 балла).

Таким образом, по результатам комплексной оценки КЖ подростка составило 50%, что расценивалось как умеренно сниженное. Вероятно, в данном клиническом случае ПКС обусловил развитие вегетативных, психоэмоциональных и некоторых когнитивных нарушений, которые вызывали существенный дискомфорт в повседневной жизни и сохранялись на протяжении значительного времени.

На фоне проведенного лечения наблюдалась положительная динамика в виде снижения частоты и интенсивности головных болей, повышения субъективного ощущения физической выносливости, улучшение общего настроения, подтверждаемое снижением уровня ситуативной тревожности с умеренного до легкого и удовлетворительным эмоциональным состоянием. КЖ у подростка на основании оценивания по специальному опроснику имело удовлетворительную степень – 41 балл, комплексная оценка КЖ имела тенденцию к улучшению и составила 57%.

Клинический случай № 2 демонстрирует клинические проявления вегетативных, психоэмоциональных и когнитивных расстройств у подростка-сверстника, состоящего на диспансерном учете у детского врача-невролога и в анамнезе жизни которого отсутствуют указания на перенесенную новую коронавирусную инфекцию. Подросток П., 14 лет поступил с жалобами на ежедневные постоянные цефалгии в лобно-височной области, возникающие после умственной нагрузки, головокружения, перепады АД, снижение физической выносливости, боли в поясничной области. Результат ПЦР на COVID-19 при поступлении отрицательный. С 2016 года состоит на диспансерном учете у врача-невролога по поводу вегето-сосудистой дисфункции по гипотензивному типу, цефалгии, вестибулопатии. В 2018 году находился на стационарном лечении по поводу травмы позвоночника – неосложнённого перелома левой боковой дужки С6 позвонка, растяжение связочного аппарата шейного отдела позвоночника. По данным МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: начальные дегенеративные из-

менения пояснично-крестцового отдела позвоночника, остеохондроз сегментов L4/5, L5/S1, спондилез, спондилоартроз; арахноидальные корешковые кисты на уровне S1/2. Предъявляемые подростком жалобы существенно снижали КЖ – 48 баллов, в соответствии со специальным опросником.

Результаты общепринятого объективного обследования, как и в предыдущем случае, соответствовали возрастной норме. При неврологическом обследовании выявлена умеренная болезненность при пальпации поясничной области.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни и данных объективного обследования выставлен предварительный диагноз: Расстройство вегетативной нервной системы с лабильным АД, вестибулопатией на фоне изменений в шейном отделе позвоночника. Хроническая вертеброгенно-дискогенная люмбагоишиалгия с умеренно выраженным болевым и мышечно-тоническим синдромом на фоне остеохондроза сегментов L4/5, L5/S1, спондилеза, спондилоартроза.

Как и в первом клиническом случае, результаты дополнительного лабораторного исследования соответствовали возрастной норме.

Данные, полученные при дополнительном инструментальном обследовании, отличались от предыдущего случая наличием на ЭЭГ умеренных неспецифических диффузных изменений биоэлектрической активности головного мозга. Тогда как транскраниальное дуплексное сканирование сосудов основания мозга, ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов шеи не выявило эхографических признаков гемодинамических значимых изменений магистральных артерий.

В данном клиническом случае также по результатам оценки состояния вегетативной нервной системы был установлен смешанный вариант расстройства вегетативной нервной системы, но с более выраженной симпатикотонической направленностью. Если в первом случае исходный вегетативный тонус был ваготоническим, то у данного подростка наблюдалось повышение тонуса симпатического и парасимпатического отделов, с превалированием симпатикотонии. Вегетативный индекс Кердо также был гиперсимпатикотоническим. Вегетативная обеспеченность, в отличие от предыдущего случая, характеризовалась недостаточной активацией симпато-адреналовой системы и имела асимпатикотонический вариант.

Результаты проведенных психологических методик также имели некоторые отличия. Эмоциональное состояние подростка по цветовому

тесту Люшера было удовлетворительным при первом, и при втором выборе. Результаты исследования шкалы самооценки уровня тревожности по опроснику Спилберга-Ханина показали средний уровень личностной и низкий уровень ситуативной тревожности. Способность запоминания по методике А.Р. Лурия, в отличие от предыдущего случая, была ниже (средний уровень – 3 балла). Исследование устойчивости внимания и динамики работоспособности, оцененное с помощью таблиц Шульте выявило значительное снижение психической устойчивости внимания с увеличением времени для подготовки к выполнению заданий. Таким образом, в данном клиническом случае по результатам психологических методик в большей степени наблюдались некоторые нарушения функций внимания и запоминания, чем психоэмоциональной сферы, как в первом случае. КЖ подростка составило 44%, что также расценивалось как умеренно сниженное.

На фоне проведенного лечения наблюдалась положительная динамика в виде снижения частоты и интенсивности головных болей, снижение показателей АД. Повторно проведенные психологические тесты показали некоторую положительную динамику в виде снижения уровня личностной тревожности с высокого до умеренного и тенденцией эмоционального состояния

к удовлетворительному. Также была отмечена тенденция к улучшению КЖ, которая по результатам оценивания по специальному опроснику хотя и оставалась неудовлетворительной, но составляла уже – 46 баллов. Комплексная оценка КЖ имела тенденцию к улучшению и составила 49%.

ВЫВОДЫ

1. Представленное сравнение клинических случаев еще раз демонстрирует способность COVID-19 провоцировать даже при легком или бессимптомном течении отдаленное поражение нервной системы в детском возрасте в виде нарушений функционирования вегетативной нервной системы, повышения эмоциональной лабильности, некоторые изменения когнитивной сферы при отсутствии патологических изменений в дополнительных лабораторно-инструментальных исследованиях, но отрицательно влияющее на КЖ.

2. Предложенная методика оценки КЖ у детей и подростков с ПКС позволит дополнительно персонифицировать терапевтическую и профилактическую тактику ведения данных пациентов, в том числе при отсутствии патологических результатов рутинных лабораторных исследований, позволяющих объяснить клинические проявления ПКС.

Р.Ф. Махмутов, Ю.В. Пошехонова, О.А. Лихобабина

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

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ

Постковидный синдром представляет собой серьезную возрастающую проблему в современной педиатрической практике, поскольку может затрагивать практически все системы детского организма, оказывая влияние на дальнейшее качество жизни. Среди проявлений постковидного синдрома в детском возрасте, как и у взрослых, на первый план выходят неврологические и психиатрические нарушения, преимущественно в виде астенического синдрома, вегетативных нарушений, расстройств психоэмоциональной и когнитивной сферы. В статье представлены

два клинических наблюдения, описывающие астено-вегетативные, психо-эмоциональные и когнитивные нарушения у подростков с оценкой их качества жизни по собственно разработанной методике: в первом случае возникшие после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19, во втором – при ее отсутствии в анамнезе.

Ключевые слова: постковидный синдром, качество жизни, вегетативные нарушения, психоэмоциональные нарушения, когнитивные нарушения, дети, подростки.

R.F. Makhmutov, J.V. Poshekhonova, O.A. Likhobabina

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

POSTCOVID SYNDROME AND QUALITY OF LIFE OF ADOLESCENTS

Postcovid syndrome is a serious growing problem in modern pediatric practice, since it can affect almost all systems of the child's body, affecting the future quality of

life. Among the manifestations of postcovid syndrome in childhood, as in adults, neurological and psychiatric disorders come to the fore, mainly in the form of asthen-

ic syndrome, autonomic disorders, mental and cognitive disorders. The article presents two clinical observations describing astheno-vegetative, psycho-emotional and cognitive disorders in adolescents with an assessment of their quality of life according to own developed method: in the first case, they occurred after a new coronavirus in-

fection COVID-19, in the second case – in the absence of a history of it.

Key words: postcovid syndrome, the quality of life, astheno-vegetative disorders, psycho-emotional disorders, cognitive disorders, children, adolescents.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Валиуллина С.А., Винярская И.В. Изучение качества жизни детей – важнейшая задача современно педиатрии. Российский педиатрический журнал. 2005; 5: 30-33.
2. Бахадова Е.В. Новый подход к определению здоровья детей с применением методики оценки качества жизни. Социальные аспекты здоровья населения. 2008; 4: 5.
3. Гехт А.Б., Акжигитов Р.Г., Зинчук М.С., Ридер Ф.К., Кустов Г.В., Тумуров Д.А. Влияние COVID-19 на мозг: психические и неврологические аспекты. Московская медицина. 2021; 43 (3): 82-89.
4. Захаров В.В. Постковидный синдром глазами невролога. Поведенческая неврология. 2021; 2: 14-22. doi: 10.46393/2712-9675_2021_2_14_22
5. Исаева Е.П., Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Муртазаева О.А., Зайцева С.В., Сирота Н.А. и др. Качество жизни детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Медицинский Совет. 2023; 1: 198-204. doi:10.21518/ms2022-013.
6. Иванова И.Е., Родионов В.А., Бурцев К.Д., Бурцева Е.В., Васильева А.П., Петрова А.Ю. и др. Анализ течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Здравоохранение Чувашии. 2021; 3: 34-44. doi: 10.25589/GIDUV.2021.53.93.006
7. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2 Клинические рекомендации. Москва; 2020. 74. doi: 10.15690/pf.v17i3.2123
8. Пошехонова Ю.В., Лихобабина О.А., Махмутов Р.Ф., Бобровицкая А.И. Некоторые нейровегетативные проявления постковидного синдрома у детей (клинический случай). Медико-социальные проблемы семьи. 2023; 28 (1): 104-108.
9. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П.А. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021; 7-8: 3-96. doi: 10.26347/1607-2502202107-08003-096
10. Русинова Д.С., Никонов Е.Л., Намазова-Баранова Л.С., Глазкова Г.П., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В. и др. Первые результаты наблюдения за детьми, переболевшими COVID-19 в Москве. Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (2): 95-102. doi: 10.15690/pf.v17i2.2095
11. Соколовская Т.А. Постковидный синдром у детей: аналитический обзор. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2022; 68, 6: 2. doi: 10.21045/2071-5021-2022-68-6-2
12. Brackel C.L.H., Lap C.R., Buddingh E.P., van Houten M.A., van der Sande L.J.T.M., Langereis E.J. et al. Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56 (8): 2495-2502. doi: 10.1002/ppul.25521
13. Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S., Fridman C.B., Perlis R.H., Gunning F.M. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology.* 2021; 46 (13): 2235-2240.
14. Stephenson T., Pinto Pereira S.M., Shafran R., de Stavola B.L., Rojas N., McOwat K. et al. Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLOck): a national matched cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022; 6 (4): 230-239.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Al'bitskii V.Yu., Valiullina S.A., Vinyarskaya I.V. Izuchenie kachestva zhizni detei – vazhneishaya zadacha sovremenno pediatrii. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal.* 2005; 5: 30-33 (in Russian).
2. Bakhadova E.V. Novyi podkhod k opredeleniyu zdorov'ya detei s primeneniem metodiki otsenki kachestva zhizni. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya.* 2008; 4: 5 (in Russian).
3. Gekht A.B., Akzhigitov R.G., Zinchuk M.S., Rider F.K., Kustov G.V., Tumurov D.A. Vliyanie COVID-19 na mozg: psikhicheskie i nevrologicheskie aspekty. *Moskovskaya meditsina.* 2021; 43 (3): 82-89 (in Russian).
4. Zakharov V.V. Postkovidnyi sindrom glazami nevrologa. *Povedencheskaya nevrologiya.* 2021; 2: 14-22 (in Russian). doi: 10.46393/2712-9675_2021_2_14_22
5. Isaeva E.P., Zaitseva O.V., Lokshina E.E., Murtazaeva O.A., Zaitseva S.V., Sirota N.A. i dr. Kachestvo zhizni detei posle perenesennoi novoi koronavirusnoi infektsii. *Meditsinskii Sovet.* 2023; 1: 198-204 (in Russian). doi:10.21518/ms2022-013.
6. Ivanova I. E., Rodionov V.A., Burtsev K.D., Burtseva E.V., Vasil'eva A.P., Petrova A.Yu. i dr. Analiz techeniya novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19 u detei. *Zdravookhranenie Chuvashii.* 2021; 3: 34-44 (in Russian). doi: 10.25589/GIDUV.2021.53.93.006
7. Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniya zabol-evaniya, vyzvannogo novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19), u detei. *Versiya 2 Klinicheskie rekomendatsii.* Moskva; 2020. 74 (in Russian). doi: 10.15690/pf.v17i3.2123
8. Poshekhonova Yu.V., Likhobabina O.A., Makhmutov R.F., Bobrovitskaya A.I. Nekotorye neurovegetativnye proyavleniya postkovidnogo sindroma u detei (klinicheskii sluchai). *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i.* 2023; 28 (1): 104-108 (in Russian).
9. Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s koronavirusnoi infektsiei COVID-19 v ostroi faze i pri postkovidnom sindrome v ambulatornykh usloviyakh. *Pod red. prof. Vorob'eva P.A. Problemy standartizatsii v zdravookhranении.* 2021; 7-8: 3-96 (in Russian). doi: 10.26347/1607-2502202107-08003-096
10. Rusinova D.S., Nikonov E.L., Namazova-Baranova L.S., Glazkova G.P., Vishneva E.A., Kaitukova E.V. i dr. Pervye rezul'taty nablyudeniya za det'mi, perebolevshimi COVID-19 v Moskve. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2020; 17 (2): 95-102 (in Russian). doi: 10.15690/pf.v17i2.2095
11. Sokolovskaya T.A. Postkovidnyi sindrom u detei: analiticheskii obzor. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya nasele-niya [setevoe izdanie].* 2022; 68, 6: 2 (in Russian). doi: 10.21045/2071-5021-2022-68-6-2
12. Brackel C.L.H., Lap C.R., Buddingh E.P., van Houten M.A., van der Sande L.J.T.M., Langereis E.J. et al. Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56 (8): 2495-2502. doi: 10.1002/ppul.25521
13. Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S., Fridman C.B., Perlis R.H., Gunning F.M. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology.* 2021; 46 (13): 2235-2240.
14. Stephenson T., Pinto Pereira S.M., Shafran R., de Stavola B.L., Rojas N., McOwat K. et al. Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLOck): a national matched co-

15. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., Luciano S., Harrison P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8: 416-427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
16. Махмутов Р.Ф., Лихобабина О.А., Налетов А.В. Современный взгляд на роль витамина D в патогенезе развития заболеваний у детей (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2022; 27 (3): 117-123.
17. Игнатенко Г.А. Современные возможности адаптационной медицины. *Клиническая медицина*. 2008; Т. 11, 1: 56.
18. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2021; Т. 6, 4: 73-80.
19. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипокситерапии в терапевтической и педиатрической практиках. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022; Т. 67, 6: 46-53.
20. Усов В.Ю., Нуднов Н.В., Игнатенко Г.А., Гуляев В.М., Первак М.Б., Шелковникова Т.А., Дубовая А.В., Берген Т.А. Первичная и проспективная визуализация грудной клетки при магнитно-резонансной томографии у пациентов с вирусным поражением легких при COVID-19. *Медицинская визуализация*. 2020; Т. 24, 4: 11-26.
21. Усов В.Ю., Нуднов Н.В., Игнатенко Г.А., Фисенко А.Ю., Гуляев В.М., Марицкий С.В., Калюжин В.В., Лукьяненко П.И. Оценка поражения легких при внебольничных пневмониях по данным магнитно-резонансной томографии при первичной диагностике и в ходе лечения. *Медицинская визуализация*. 2020; Т. 24, 2: 63-77.
- hort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022; 6 (4): 230-239.
15. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., Luciano S., Harrison P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8: 416-427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
16. Makhmutov R.F., Likhobabina O.A., Naletov A.V. Sovremennyy vzglyad na rol' vitamina D v patogeneze razvitiya zabolevanii u detei (obzor literatury). *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i*. 2022; 27 (3): 117-123 (in Russian).
17. Ignatenko G.A. Sovremennyye vozmozhnosti adaptatsionnoi meditsiny. *Klinicheskaya meditsina*. 2008; T. 11, 1: 56 (in Russian).
18. Ignatenko G.A., Denisova E.M., Sergienko N.V. Gipoksiterapiya kak perspektivnyi metod povysheniya effektivnosti kompleksnogo lecheniya komorbidnoi patologii. *Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii*. 2021; T. 6, 4: 73-80 (in Russian).
19. Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Vozmozhnosti primeneniya normobaricheskoi gipoksi-terapii v terapevticheskoi i pediatricheskoi praktikakh. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2022; T. 67, 6: 46-53 (in Russian).
20. Usov V.Yu., Nudnov N.V., Ignatenko G.A., Gulyaev V.M., Pervak M.B., Shelkovnikova T.A., Dubovaya A.V., Bergen T.A. Pervichnaya i prospektivnaya vizualizatsiya grudnoi kletki pri magnitno-rezonansnoi tomografii u patsientov s virusnym porazheniem legkikh pri COVID-19. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2020; T. 24, 4: 11-26 (in Russian).
21. Usov V.Yu., Nudnov N.V., Ignatenko G.A., Fisenko A.Yu., Gulyaev V.M., Maritskii S.V., Kalyuzhin V.V., Luk'yanenok P.I. Otsenka porazheniya legkikh pri vnebol'nichnykh pnevmoniyakh po dannym magnitno-rezonansnoi tomografii pri pervichnoi diagnostike i v khode lecheniya. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2020; T. 24, 2: 63-77 (in Russian).

УДК 616.367+579.674:616.366-003.7-06+615.33

А.Д. Шаталов, В.В. Хацко, А.М. Дудин, С.А. Шаталов, Д.М. Коссе

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

МИКРОФЛОРА ЖЁЛЧНЫХ ПУТЕЙ И ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЁННЫМ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ

На современном этапе проблема жёлчнокаменной болезни (ЖКБ) приобрела не только медицинское, но и социальное значение в связи с широким её распространением и большим количеством осложнений. Заболеваемость ЖКБ увеличивается за каждые 10 лет в 2-2,8 раза. Частота постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС) и резидуального холедохолитиаза (ХДЛ) составляет 2-27,6%, рецидивного ХДЛ – 1-8% [1, 2].

В 28,5-65% наблюдений причиной механической желтухи (МЖ) является ХДЛ. Соответственно увеличению частоты ЖКБ увеличивается количество воспалительных поражений жёлчевыводящих протоков. При ХДЛ, стенозе большого дуоденального сосочка, ПХЭС частота холангита колеблется от 23,6 до 75,8%. Послеоперационная летальность при холангите составляет 7,3-46,8% [2-4].

С точки зрения современных представлений, пристеночная микробиотика непосредственно прилегает к мукозному слою жёлчного протока. Микробиотный слой образует агрегаты бактериальных клеток с белками и полисахаридами толщиной 2-40 мкм и может быть в виде биоплёнки [5-7]. Микробиотный слой представляет собой совокупность микроорганизмов, которые в норме препятствуют заселению жёлчного протока экзогенными микроорганизмами из желудочнокишечного тракта и сдерживают распространение вирусных инфекций [8].

Сходство между микробиотой жёлчевыводящих путей и двенадцатиперстной кишки подтверждает теорию бактериального дуоденальнобилиарного рефлюкса у больных с холедохолитиазом. Между тем, когда трудно получить образец жёлчи, дуоденальный сок может быть использован в качестве альтернативы для посева бактерий и тестов на чувствительность [7].

Микроорганизмы в жёлчные протоки попадают энтерогенным, гематогенным и лимфогенным путями. При МЖ выражена билиарная гипертензия, происходит застой жёлчи и её инфицирование аэробными и анаэробными микроорганизмами. В 16,3-28,5% случаев МЖ сочетается с гнойным холангитом. У таких боль-

ных часто наблюдается тяжёлое клиническое течение, бактериемия, эндотоксемия и нередко неблагоприятный исход [9, 10]. Послеоперационные осложнения трудно лечить, что требует более тщательного изучения проблемы.

В большинстве случаев в жёлчи определяют смешанную аэробную и анаэробную микрофлору. Образованию конкрементов в жёлчных протоках нередко способствует микрофлора жёлчи. Классический пример патогенеза камнеобразования предложен Маки в 1966 году [11]: гидролиз компонентов жёлчи бактериальными ферментами (бетаглюкуронидаза и фосфолипаза А1) вызывает камнеобразование.

Для понимания патогенеза воспалительных заболеваний жёлчных путей важное значение имеет бактериологическое исследование жёлчи. Микрофлора способствует дальнейшему развитию воспалительного процесса и влияет на исход заболевания [12, 13].

В профилактике инфекционных осложнений решающее значение имеют совершенствование технических приёмов, уменьшение сроков госпитализации перед операцией, соблюдение асептики и антисептики. Рациональную антибактериальную терапию затрудняет разнообразие микрофлоры жёлчи и ассоциаций микроорганизмов. Нередки случаи, когда определить чувствительность микроорганизмов к антибиотикам затруднительно.

Необходимо дальнейшее изучение бактериологии в целях разработки тактики рациональной профилактики и лечения антибиотиками (после декомпрессии жёлчных протоков). Однако трактовка первичных клиникалабораторных данных весьма неоднозначна. Противоречивые мнения проявляются в недооценке значимости лабораторных данных или в неоправданном увеличении новыми диагностическими технологиями.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Уточнить характеристику микрофлоры жёлчи, выяснить её роль в этиологии острого гнойного холангита на фоне МЖ для последующей коррекции антибактериального и комплексно-го лечения пациентов.

Мы провели бактериологическое исследование жёлчи у 178 пациентов с осложнённым (механической желтухой и/или холангитом) холедохолитиазом, которые лечились в хирургическом отделении № 1 Республиканской клинической больницы им. М.И. Калинина за последние 15 лет. Мужчин было 52 (29,2%), женщин – 126 (70,8%), возраст больных от 23 до 83 лет. 29 (16,7%) пациентов ранее были оперированы на жёлчных путях.

Для посева осуществляли забор 2-3 мл внутривенной жёлчи (во время лапаротомной операции путём пункции общего жёлчного протока или эндоскопической ретроградной папилосфинктеротомии с назобилиарным дренированием, чрескожной чреспечёночной холангиостомии под ультразвуковым контролем). Выделение и идентификацию аэробов и неклостридиальных анаэробов осуществляли в динамике (3-4-е и 7-8-е сутки после операции), в соответствии с методическими рекомендациями. Определяли виды микробной флоры и их ассоциации, чувствительность к антибактериальным препаратам с использованием стандарт-

ных индикаторных дисков. В лаборатории идентифицировали микрофлору жёлчи и определяли количественную характеристику обсеменённости жёлчевыводящих протоков по формуле $C=n \times A \times 5$, где C – количество микробных тел в 1 мл жёлчи, n – число выросших колоний, A – разведение. Во время лечения также выясняли инфицированность жёлчи.

Холангит был выявлен у 42 (23,6%) пациентов из 178 чел., оперированных по поводу холедохолитиаза. У всех выполнено бактериологическое исследование микрофлоры жёлчи. 102 (57,3%) больные лечились по усовершенствованной в клинике методике (I-я группа), 76 (42,7%) – по стандартной методике.

Микрофлора жёлчи высеяна в 175 (98,3%) наблюдениях. Аэробные микроорганизмы были у 90 (51,4%) пациентов, анаэробные неклостридиальные бактерии – у 3 (1,7%), их ассоциации – у 82 (46,9%).

Характеристика выделенных из жёлчи микробных штаммов показана (см. табл.).

В 51,4% случаев выделены ассоциации аэробных бактерий (2-7 видов). В среднем в 1 мл жёлчи выделено 10^6 - 10^8 аэробных бактерий. Поэтому следует учитывать возможность наличия аэробов даже при анаэробном неклостридиальном холангите.

Неспорообразующие анаэробы (отдельно и в сочетании) выделены у 85 (48,6%) больных с

Таблица.

Микрофлора жёлчи у больных с механической желтухой, холангитом на фоне холедохолитиаза

Вид микрофлоры	Частота выделения	
	абс.	%
Аэробная микрофлора:	90	51,4%
<i>E. coli</i>	32	35,2
<i>Clebsiella</i>	12	13,7
<i>Enterococcus</i>	11	12,9
<i>Citrobacter</i>	11	12,9
<i>Enterobacter</i>	10	11,4
<i>Proteus</i>	8	9,1
<i>Ps. Aeruginosa</i>	6	6,3
Анаэробные неспорообразующие бактерии:	85	48,6%
<i>B. fragilis</i>	38	45,3
Анаэробные грамположительные кокки	32	36,9
Анаэробные грамотрицательные кокки	8	9,2%
<i>Fusobacterium spp.</i>	5	5,4%
<i>B. melaninogenicus</i>	2	2,8%

острым калькулёзным холангитом. При анаэробной инфекции гнойный холангит протекал значительно тяжелее (потрясающий озноб, температура тела – до 38-39°C, проливной пот). В 68% случаев отмечена выраженная желтуха с интоксикацией. У 9 чел. были множественные холангитические абсцессы печени с участками некроза и деструкции. При анаэробной инфекции увеличились частота и тяжесть гнойновоспалительных осложнений (нагноение раны – у 13 чел., холангитические абсцессы печени – у 9, частичная несостоятельность швов билиодигестивного анастомоза – у 6, абсцесс брюшной полости – у 5, перитонит – у 1). Признаки гнойнонекротического холангита хорошо выявлялись при фиброхолангиоскопии. Умерли 3 больных от билиарного сепсиса и полиорганной недостаточности. При аэробной инфекции отмечали лишь нагноение раны у 4 больных.

Микробиологические исследования жёлчи при остром калькулёзном холангите выявило рост микрофлоры у 175 (98,3%) больных с уровнем инфицированности жёлчи от 10^6 до 10^{12} КОЕ/мл. В большинстве случаев выделяли *Escherichia coli* и *Bacteroides spp.* У микроорганизмов была высокая лекарственная стойкость к антибактериальным препаратам.

У пациентов с осложнённым холедохолитиазом выявлена корреляция между характером микрофлоры жёлчи и тяжести течения заболевания. При тяжёлой степени печёночной недостаточности и выраженной гнойной интоксикации в 70,1% случаев выделены ассоциации бактерий (*Bact. fragilis* с концентрацией до 10^{12} КОЕ/мл) и кишечной палочки, при длительности холестаза от 3 до 6 недель. У таких больных отмечены: многократные ознобы в течение суток, гектическая температура тела, высокие уровни билирубина и трансаминаз, мутная жёлчь с неприятным запахом (во время операции). При 3-6-недельном холестазе обсеменённость протоковой жёлчи составила 10^{12} КОЕ/мл у 70,1% чел., с желтухой до 2 недель – 10^8 - 10^{10} КОЕ/мл у 21,4%, с желтухой до 10 дней – 10^6 - 10^7 КОЕ/мл у 8,5% ($p < 0,05$).

Динамическое бактериологическое исследование жёлчи у пациентов 2-й группы показало замедленное и недостаточно санирующее действие стандартной парентеральной антибиотикотерапии после операции. Бактериологический анализ жёлчи из дренажа холедоха на 2-3 сутки после операции показал инфицированность в 97,8% случаев септического холангита и в 36,8% – при остром холангите. На 5-6 сутки инфицированность жёлчи уменьшилась (на 35% и 47% соответственно, ($p < 0,05$), а к моменту уда-

ления билиарного дренажа сохранялась у 17% чел.

У пациентов 1-й группы уровень бактериохоллии составил 10^5 – 10^8 КОЕ/мл, с преобладанием ассоциаций микробов *Escherichia coli* и *Bacteroides spp.* Этим больным ежедневно после операции в холедох вводили озонированный мефоксин, а в вену – озонированный реамберин. Титр микробных тел в жёлчи на 7-е сутки после операции снизился до 10^3 КОЕ/мл, а на 12-е сутки не находили микробных тел в жёлчи.

Характер микрофлоры также изменялся в послеоперационном периоде. В раннем периоде частота выявления анаэробов и сочетанной микрофлоры снизилась с 38,9% до 10,8%, ($p < 0,05$). Микрофлора жёлчи была малочувствительной или стойкой к антибиотикам (в 77,5% при септическом и в 70,8% – при остром холангите). Фторхинолоны, цефалоспорины и полусинтетические пенициллины показали наибольший антибактериальный эффект.

Всем пациентам с холангитом в хирургическом отделении сразу назначали антибактериальное лечение. Начинали с эмпирической антибиотикотерапии (комбинация препарата из группы фторхинолонов или цефалоспоринов и метронидазола). Когда получали результаты микробиологического исследования жёлчи и определения чувствительности микробов к антибиотикам, препараты меняли. У 90,1% пациентов микрофлора была чувствительной к указанным препаратам. При тяжёлом билиарном сепсисе использовали меропенем 1,0 г внутривенно 3 раза в сутки.

При продолжительной антибактериальной терапии (более 10 дней) для профилактики суперинфекции и грибкового поражения использовали флуконазол 50-100 мг в сутки.

Введение внутривенно и эндохоледохеально озонированных растворов с целенаправленной антибиотикотерапией позволило уменьшить за 7 лет число послеоперационных осложнений на 6,3% и летальность – на 2,1% ($p < 0,05$). На основании изучения бактериохоллии и чувствительности микрофлоры к антибиотикам сформулированы принципы назначения антибиотиков при остром калькулёзном холангите:

- больным с механической желтухой и холангитом следует проводить с момента поступления в хирургическое отделение превентивную антибиотикотерапию, так как у 98,3% таких пациентов жёлчь инфицирована в высоких титрах;

- в начальном периоде назначаем различные комбинации (цефокситин или цетриаксон + амикацин; цефалоспорин + аминогликозид +

метронидазол; клиндамицин + аминогликозид; сульбактам + ампициллин + амикацин);

- при послеоперационных внутрибрюшных осложнениях преобладает полиморфная резистентная микрофлора, для лечения надо применять только препараты резерва (тиенам, меропенем и др.);

- медикаменты лучше вводить в вену, с учётом возможного септического холангита;

- у пациентов с механической желтухой следует применять антибиотики с высокой степенью выделения в жёлчь и активностью против синегнойной палочки: цефтазидим, цефтриаксон, цефлосаксин;

- не следует применять цефалоспорины 4-го поколения до декомпрессии жёлчных путей и во время операции при гнойном холангите (изза риска развития бактериемического шока).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 98,3% пациентов с механической желтухой и калькулёзным холангитом жёлчь инфициро-

вана ассоциациями различных микроорганизмов с низкой чувствительностью к антибиотикам. Среди аэробов преобладает кишечная палочка, среди анаэробов – бактероиды и фузобактерии. Чем больше длительность холестаза и тяжесть течения заболевания, тем более жёлчь инфицирована. После дренирующих операций количество бактерий уменьшается в динамике, но в 17% случаев это происходит медленно, что обосновывает более длительное комплексное лечение холангита. Приоритетное применение малоинвазивных вмешательств (ЭПСТ с назобилиарным дренированием, ЧЧХС, лапароскопическая холецистостомия), введение внутривенно и эндохоледохоэально озонированных растворов с целенаправленной антибиотикотерапией позволило уменьшить за 7 лет число послеоперационных осложнений на 6,3% и летальность – до 2,1% ($p < 0,05$). Полученные данные позволяют оптимизировать комплексное лечение холедохолитиаза, осложнённого механической желтухой и холангитом.

А.Д. Шаталов, В.В. Хацко, А.М. Дудин, С.А. Шаталов, Д.М. Коссе

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

МИКРОФЛОРА ЖЁЛЧНЫХ ПУТЕЙ И ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЁННЫМ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ

Цель исследования – уточнить характеристику микрофлоры жёлчи, выяснить её роль в этиологии острого гнойного холангита на фоне механической желтухи для последующей коррекции антибактериального и комплексного лечения пациентов.

Проведено бактериологическое исследование жёлчи у 178 больных с осложнённым холедохолитиазом. Для посева осуществляли забор 2-3 мл жёлчи во время лапаротомной операции или эндоскопической ретроградной папиллосфинктеротомии. Определяли в динамике виды микробной флоры и её чувствительность к антибактериальным препаратам с использованием стандартных индикаторных дисков, количество микробных тел в 1 мл жёлчи.

Микрофлора жёлчи высеяна в 175 (98,3%) наблюдениях. Аэробные микроорганизмы были у 90 (51,4%) пациентов, анаэробные неклостридиальные бактерии – у 3 (1,7%), их ассоциации – у 82 (46,9%). Среди аэробов преобладали *E. coli* (35,2%) и *Clebsiella* (13,7%), среди анаэробов – *B. Fragilis* (45,3%) и анаэробные грамположительные кокки (36,9%). В среднем в 1 мл

жёлчи выделено 10^6 - 10^8 аэробных бактерий. При тяжёлой степени печёночной недостаточности в 70,1% случаев выделены ассоциации бактероидов с концентрацией до 10^{12} КОЕ/мл. Чем больше длительность холестаза, тем выше обсеменённость жёлчи. При 3-6 недельном холестазе – 10^{12} у 70,1% чел., а до 10 дней – 10^6 - 10^7 КОЕ/мл – у 8,5% ($p < 0,05$). Инфицированность жёлчи из дренажа через 10 дней уменьшилась с 97,8% до 17% ($p < 0,05$). Фторхинолоны и цефалоспорины показали наибольший антибактериальный эффект в лечении пациентов.

Заключение. У 98,3% больных с осложнённым холедохолитиазом жёлчь инфицирована ассоциациями различных микроорганизмов с низкой чувствительностью к антибиотикам.

Применение рационального лечения позволило уменьшить за 7 лет число послеоперационных осложнений на 6,3% и летальность – до 2,1% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: микрофлора жёлчи, осложнённый холедохолитиаз, лечение.

A.D. Shatalov, V.V. Khatsko, A.M. Dudin, S.A. Shatalov, D.M. Cossé

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

MICROFLORA OF THE BILIAL TRACT AND PRINCIPLES ANTIBIOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH COMPLICATED CHOLEDOCHOLITHIASIS

The purpose of the study is to clarify the characteristics of bile microflora, to clarify its role in the etiology of acute purulent cholangitis against the background of obstructive jaundice for subsequent correction of antibacterial and complex treatment of patients.

A bacteriological study of bile was carried out in 178 patients with complicated choledocholithiasis. For culture, 2-3 ml of bile was collected during laparotomy surgery or endoscopic retrograde papillosphincterotomy. The types of microbial flora and its sensitivity to antibacterial drugs were determined over time using standard indicator disks, and the number of microbial bodies in 1 ml of bile.

Bile microflora was cultured in 175 (98.3%) observations. Aerobic microorganisms were present in 90 (51.4%) patients, anaerobic non-clostridial bacteria – in 3 (1.7%), their associations – in 82 (46.9%). Among aerobes, *E. coli* (35.2%) and *Clebsiella* (13.7%) predominated; among anaerobes, *B. Fragilis* (45.3%) and anaerobic gram-positive

cocci (36.9%) predominated. On average, 10^6 - 10^8 aerobic bacteria are isolated in 1 ml of bile. In severe hepatic insufficiency, associations of bacteroids with concentrations up to 10^{12} CFU/ml were isolated in 70.1% of cases. The longer the duration of cholestasis, the higher the bile contamination. At 3-6 weeks of cholestasis – 10^{12} CFU/ml in 70.1% of people, and before 10 days – 10^6 - 10^7 CFU/ml – in 8.5% ($p < 0.05$). Infection of bile from drainage decreased from 97.8% to 17% after 10 days ($p < 0.05$). Fluoroquinolones and cephalosporins have shown the greatest antibacterial effect in the treatment of patients.

Conclusion. In 98.3% of patients with complicated choledocholithiasis, the bile is infected by associations of various microorganisms with low sensitivity to antibiotics. The use of rational treatment made it possible to reduce the number of postoperative complications by 6.3% and mortality to 2.1% over 7 years ($p < 0.05$).

Key words: bile microflora, complicated choledocholithiasis, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чжан Р., Ло Х., Пан Ю. и др.. Частота дуоденально-билиарного рефлюкса у пациентов с рецидивирующими камнями общего жёлчного протока: данные исследования бариевой взвеси. *Gastrointest. Endosc.* 2015; 82: 660-665. doi: 10/1016/j.gie./2015.03.1908
2. Кирияма С., Козака К., Такада Т. и др.. Токийские рекомендации 2018: диагностические критерии и классификация тяжести острого холангита (с видео). *J.Hepatobil Pancreat Sci.* 2018; 25: 17-30. doi: 10.1002/jhbp.512
3. Лян Т., Су В., Чжан К. и др.. Роль сфинктера Одди в микробном обсеменении жёлчных протоков у пациентов с холангиолитиазом с точки зрения микробиома и метаболома. *J. Am. Coll. Chirur.* 2016; 222: 269-280. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.009
4. Фёдорова Т.В., Абдуллаева Л.З., Кашаева М.Д. Состояние микрофлоры жёлчи при остром гнойном холангите на фоне механической желтухи неопухолевой этиологии. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2018; 20 (2): 34-37. doi: org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-2-34-37
5. Ван Ю., Ци М., Цинь К., Хонг Дж. Эксперт по гастроэнтерологии. *Гепатология.* 2018; 12: 1193-1205. doi: 10.1080/17474124.2018.1533812
6. Хан Дж., Ву С., Фан У. и др.. Микробиота жёлчевыводящих путей при холедохолитиазе и корреляция с микробиотой двенадцатиперстной кишки. *Клетка. Заражение. Микробиол.* 2021; 11: 625589. doi: 10.3389/foimb.2021.625589
7. Цзиньян Хань, Шуодун Ву, Фан Ин, Тянь Ю., Конг Цзин. Микробиота жёлчевыводящих путей при холедохолитиазе и взаимосвязь с микробиотой двенадцатиперстной кишки. *Клетка. Заражение. Микробиол.*, 29 апреля 2021 г. Раздел. *Микробиом в здоровье и болезнях.* 2021; 11: 625589. doi: 10.3389/foimb.2021.625589
8. Клабуков И.Д., Люндуп А.В., Дюжева Т.Г., Тяхт А.В. Билиарная микробиота и заболевания жёлчных путей. *Вестник РАМН.* 2017; 72 (3): 172-179. doi: 10.15690/vgramn787
9. Кашаева М.Д. Микрофлора жёлчи при остром гнойном холангите на фоне механической желтухи

REFERENCES

1. Chzhan R., Lo H., Pan Yu. i dr.. Chastota duodenalno-biliarnogo refluksa u pacientov s recidiviruyushimi kamnyami obshego zhyolchnogo protoka: dannye issledovaniya barievoj vzve-si. *Gastrointest. Endosc.* 2015; 82:660-665. doi:10/1016/j.gie./2015.03.1908 (in Russian).
2. Kiriyama S., Kozaka K., Takada T. i dr.. Tokijskie rekomendacii 2018: diagnosticheskie kriterii i klassi-fikaciya tyazhesti ostrogo holangita (s video). *J.Hepatobil Pancreat Sci.* 2018; 25:17-30. doi:10.1002/jhbp.512 (in Russian).
3. Lyan T., Su V., Chzhan K. i dr.. Rol sfinktera Oddi v mikrobnom obsemenenii zhyolchnyh protokov u pa-cientov s holangiolitiazom s tochki zreniya mikrobioma i metabolo-ma. *J. Am. Coll. Chirur.* 2016; 222:269-280. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.009 (in Russian).
4. Fyodorova T.V., Abdullaeva L.Z., Kashaeva M.D. Sostoyanie mikroflory zhyolchi pri ostrom gnojnom hol-angite na fone mehanicheskoy zheltuhi neopuholevoj etiologii. *Zdorove i obrazovanie v XXI veke.* 2018; 20 (2): 34-37. doi: org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-2-34-37 (In Russian).
5. Van Yu., Ci M., Cin K., Hong Dzh. Ekspert po gastro-entologii. *Gepatologiya.* 2018; 12: 1193-1205. doi: 10.1080/17474124.2018.1533812 (in Russian).
6. Han Dzh., Vu S., Fan U. i dr.. Mikrobiota zhyolchevyvodyashih putej pri holedoholitiaze i korrelyaciya s mikrobiotoj dvenadcatiperstnoj kishki. *Kletka. Zarazhenie. Mikrobiol.* 2021; 11: 625589. doi: 10.3389/foimb.2021.625589 (in Russian).
7. Czinyan Han, Shuodun Vu, Fan In, Tyan Yu., Kong Czin. Mikrobiota zhyolchevyvodyashih putej pri holedoholiti-aze i vzaimosvyaz s mikrobiotoj dvenadcatiperstnoj kishki. *Kletka. Zarazhenie. Mikrobiol.*, 29 aprelya 2021 g. Razdel. *Mikrobiom v zdorove i boleznyah.* 2021; 11: 625589. doi: 10.3389/foimb.2021.625589 (in Russian).
8. Klabukov I.D., Lyundup A.V., Dyuzheva T.G., Tyah A.V. Biliarnaya mikrobiota i zabolevaniya zhyol-chnyh putej. *Vestnik RAMN.* 2017; 72 (3): 172-179. doi: 10.15690/vramn787. (in Russian).
9. Kashaeva M.D. Mikroflora zhyolchi pri ostrom gnojnom holangite na fone mehanicheskoy zheltuhi ne-opuholevoj etiologii. *Zhurnal sovremennogo estestvoznaniya.* 2011;

- неопухолевой этиологии. Журнал современного естествознания. 2011; 14: 135-137.
10. Калущий А.П., Мухина А.Ю. Микрофлора жёлчных путей у больных механической желтухой. Нерешённые вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций: материалы Всероссийской научнопрактической конференции, посвящённой 120-летию первой в России кафедры инфекционных болезней ВМА им. С.М. Кирова. 6-8 ноября 2016. СПб.; 2016: 36-37.
 11. Маки Т. Патогенез жёлчных камней с билирубинатом кальция: роль кишечной палочки, бетаглюкуронидазы и свёртывания под действием неорганических ионов, полиэлектролитов и возбуждения. Ann. Chirurg. 1966; 164: 90-100. doi: 10.1097/00000658-196607000-00010
 12. Захаров Ю.И., Климов А.Р., Русанова Е.В. и др.. Унификация подхода к микробиологической диагностике инфекции билиарного тракта у больных, перенесших дренирование жёлчных протоков. Альманах клинической медицины. 2011; 24: 28-32.
 13. Стручков Ю.В., Воротынец А.С., Курманбаев А.Г. Изменение бактериальной флоры в жёлчевыводящих путях при местной терапии озонированным физиологическим раствором у пациентов с механической желтухой после применения миниинвазивных вмешательств. Новости хирургии. 2015; 23 (4): 379-384.
 - 14: 135-137. (in Russian).
 10. Kaluckij A.P., Muhina A.Yu. Mikroflora zhyolchnyh putej u bolnyh mehanicheskoj zheltuhoj. Ne-reshyonnye voprosy etiotropnoj terapii aktualnyh infekcij: materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj kon-ferencii, posvyashyonnoj 120-letiyu pervoj v Rossii kafedry infekcionnyh boleznej VMA im. S.M. Kirova. 6-8 noyabrya 2016. SPb.; 2016: 36-37. (in Russian).
 11. Maki T. Patogenez zhyolchnyh kamnej s bilirubinatom kalciya: rol kischečnoj palochki, beta-glyukuronidazy i svyortyvaniya pod dejstviem neorganicheskih ionov, polielektrolitov i возбуждения. Ann. Chirurg. 1966; 164: 90-100. doi: 10.1097/00000658-196607000-00010 (in Russian).
 12. Zaharov Yu.I., Klimov A.R., Rusanova E.V. i dr.. Unifikaciya podhoda k mikrobiologicheskoj diagnostike infekcii biliarnogo trakta u bolnyh, perenesshih drenirovanie zhyolchnyh protokov. Al-manah klinicheskoj mediciny. 2011; 24: 28-32. (in Russian).
 13. Struchkov Yu.V., Vorotyncev A.S., Kurmanbaev A.G. Izmenenie bakterialnoj flory v zhyol-chevyvodyashih putyah pri mestnoj terapii ozonirovannym fiziologicheskim rastvorum u pacientov s mehanicheskoj zheltuhoj posle primeneniya miniinvazivnyh vmeshatelstv. Novosti hirurgii. 2015; 23 (4) : 379-384. (in Russian).