

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

научно-практический журнал

УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИКА

scientific practical journal

UNIVERSITY CLINIC

№ 1 (42), 2022

Главный редактор

Игнатенко Г.А.

Зам. главного редактора

Колесников А.Н.

Ответственный секретарь

Смирнов Н.Л.

Редакционная коллегия

Абрамов В.А. (Донецк)

Васильев А.А. (Донецк)

Ватутин Н.Т. (Донецк)

Джоджуа А.Г. (Донецк)

Дубовая А.В. (Донецк)

Игнатенко Т.С. (Донецк)

Клемин В.А. (Донецк)

Коктышев И.В. (Донецк)

Луцкий И.С. (Донецк)

Налетов С.В. (Донецк)

Оприщенко А.А. (Донецк)

Чурилов А.В. (Донецк)

Редакционный совет

Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону)

Вакуленко И.П. (Донецк)

Городник Г.А. (Донецк)

Григоренко А.П. (Белгород)

Крутиков Е.С. (Симферополь)

Кувшинов Д.Ю. (Кемерово)

Кулемзина Т.В. (Донецк)

Мухин И.В. (Донецк)

Обедин А.Н. (Ставрополь)

Седаков И.Е. (Донецк)

Селезнев К.Г. (Донецк)

Слепушкин В.Д. (Владикавказ)

Сухарева Г.Э. (Симферополь)

Тотиков В.З. (Владикавказ)

Усов В.Ю. (Томск)

Шемонаев В.И. (Волгоград)

Щербинин А.В. (Донецк)

ISSN 1819-0464

Университетская Клиника
научно-практический журнал**University Clinic**
scientific practical journal

№ 1 (42), 2022

Учредитель журналаГОО ВПО «Донецкий
национальный медицинский
университет имени М. Горького»**Свидетельство о регистрации
средства массовой информации**

ААА № 000167 от 16.10.2017 г.

Издатель журналаГОО ВПО «Донецкий
национальный медицинский
университет имени М. Горького»**Адрес редакции и издателя**

83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций (Приказ МОН ДНР № 1466 от 26.12.2017 г.)

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
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО

Подписано в печать 01.03.2022

Формат 60×84/8.

Гарнитура PT Serif, PT Sans

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

Содержание

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, М.В. Присяжнюк, Ю.С. Паламарчук, Н.Ю. Паниева ГЕНДЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ПУРИНОВОГО И ТИРОИДНОГО ОБМЕНОВ ПРИ ПОДАГРЕ 5	О.В. Томаш, Е.В. Щукина, Б.А. Пивнев, Л.А. Томаш, П.А. Алёшечкин, А.В. Сибилёв СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ 45
Э.Ф. Баринов, Т.И. Фабер, Д.И. Гиллер ТРОМБОЦИТЫ КАК СВЯЗУЮЩЕЕ ЗВЕНО МЕЖДУ МОЗГОМ И КРОВЬЮ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА..... 13	А.А. Кривобок, С.Е. Золотухин, Ю.Ю. Малинин ЗНАЧЕНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ..... 53
Ю.В. Довгялло ЗАВИСИМОСТЬ ИНДЕКСА ЛАКУНАРНОСТИ КОНВЕКСИТАЛЬ- НОГО АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА ПОЛУШАРИЙ МОЗГА ОТ НАРУЖНОГО ДИАМЕТРА ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ (ГЕНДЕРНЫЙ АСПЕКТ)..... 19	Г.А. Игнатенко, Е.В. Бордюгова, А.В. Дубовая, З.Л. Шматько СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЗИВЕРТА-КАРТАГЕНЕРА 58
С.А. Зуйков, Т.С. Одарченко, Е.В. Хомутов ВЛИЯНИЕ ЦИТРАТА ЖЕЛЕЗА НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА..... 24	О.А. Курышева, А.В. Налетов, Л.Ф. Чалая, Д.И. Масюта, Т.Т. Бораева, Н.И. Мацынина, Н.В. Якимчук, А.А. Михеева МЕКОНИАЛЬНЫЙ ИЛЕУС: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ..... 64
А.Н. Лихолетов, Г.В. Лобанов, И.В. Коктышев СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО И ВЕРТЕБРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С NIP-SPINE СИНДРОМОМ 31	Ю.Н. Сорокин СИНДРОМ НЕЙРОГЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ЧАСТЬ 1. РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИХ НАРУШЕНИЙ 68
А.П. Педорец, С.И. Максютенко, А.Г. Пиляев, И.А. Юровская, О.В. Шабанов ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕН- ТАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА И ИХ СВЯЗЬ С СОДЕРЖАНИЕМ IL-1 β В ПЕРИАПИКАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ..... 39	

УДК 616.12-008.64:616.379-008.61

Г.А. Игнатенко¹, И.В. Мухин¹, М.В. Присяжнюк², Ю.С. Паламарчук¹, Н.Ю. Паниева¹¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк, ДНР

ГЕНДЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ПУРИНОВОГО И ТИРОИДНОГО ОБМЕНОВ ПРИ ПОДАГРЕ

За последние годы накоплены многочисленные данные о высокой распространенности эндокринной патологии у больных подагрой. Это преимущественно касается сахарного диабета 2-го типа, тиреоидной дисфункции и нарушений функции гонад. Вместе с тем частота выявления тиреоидной дисфункции при подагре колеблется от 7 до 10%, что обусловлено, по-видимому, ее доминированием у представителей именно мужского пола [2]. Тиреоидная дисфункция на практике значительно чаще регистрируется у мужчин, что обусловлено доминированием подагры именно у представителей сильного пола. Особенности течения тиреоидного синдрома у женщин с подагрой изучены недостаточно. Именно эти позиции требуют проведения более детального исследования тиреоидных нарушений у представителей разного пола и изучения их взаимоотношений с состоянием пуринового обмена, выявления общности патогенетических механизмов и разработки дифференцированного лечения [3].

Взаимоотношение системы гипофиз-щитовидная железа и пуринового обмена остается мало изученной проблемой современной эндокринологии. Известно, что тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует аденилатциклазный механизм синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), которая, вступая во взаимодействие с рибозо 5 фосфатом, является родоначальником синтеза пуриновых нуклеотидов. В свою очередь, синтез последнего находится под непосредственным контролем тироксина (Т4) [1].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка гендерных различий взаимоотношений пуринового и тиреоидного обменов у больных первичной подагрой и разработка дифференцированных подходов их коррекции у представителей разного пола.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Характеристика больных и здоровых представлена в таблице 1. В исследование включены

130 (109 мужчин и 21 женщина) больных первичной подагрой в возрасте $48,9 \pm 0,56$ лет без предшествующего 7-дневного приема лекарственных препаратов, которые могли бы оказывать влияние на функциональное состояние щитовидной железы (препараты тироксина, йода, бета-адреноблокаторы, антагонисты тироксина). Среди вариантов течения подагры у 68,5% преобладало среднетяжелое течение. Анамнестическая длительность гипотиреоза составила $2,5 \pm 0,06$ года. Подагрический синдром во времени опережал тиреоидный. Интермиттирующий вариант артрита имел место у 78,5% пациентов, уролитиазный тип нефропатии – у 20,0%. Только 6,2% больных имели почечную дисфункцию со скоростью клубочковой фильтрации от 60 до 90 мл/минуту. При этом преобладающим вариантом гиперурикемии был смешанный тип у 75,4%. В качестве базисной терапии использовали аллопуринол в дозе 300-500 мг/сутки, дозу которого изменяли в зависимости от уровня урикемии, а также нестероидные противовоспалительные средства. Из исследования были исключены пациенты, страдающие протеинурическим вариантом подагрической нефропатии и выраженной почечной недостаточностью для устранения вероятности получения недостоверных результатов, связанных с нарушением реального метаболизма гормонов.

Контрольную группу составили 25 здоровых мужчин и 5 женщин аналогичного возраста.

Группа больных подагрой и здоровых не различались по возрасту ($t=1,2$, $p=0,56$) и полу ($\chi^2=0,3$, $p=0,74$), т.е. были сопоставимыми.

Состояние пуринового обмена у больных и здоровых оценивали по уровню мочевой кислоты (МК) и оксипуринола (ОП) крови, а также по величине их клиренсовых значений. Исследование тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреоид-

Таблица 1.

Характеристика больных и здоровых

	Больные (n=130)	Здоровые (n=30)
Возраст	48,9±0,56	48,5±0,91
Пол, м/ж	109/21	25/5
Длительность подагры	4,5±0,12	
Анамнестическая длительность гипотиреоза	2,5±0,06	
Течение подагры:		
легкая	6 (4,6%)	
средней тяжести	89 (68,5%)	
тяжелая	35 (26,9%)	
Периферические тофусы	8 (6,2%)	
Костные тофусы	4 (3,1%)	
Артрит:		
интермиттирующий	102 (78,5%)	
хронический	28 (21,5%)	
Нефропатия:		
уролитиазная	26 (20,0%)	
скрытая (латентная)	55 (42,3%)	
Начальная почечная недостаточность (СКФ 60><90 мл/мин)	8 (6,2%)	
Тип гиперурикемии:		
с нарушением продукции МК (гиперпродуктивный)	24 (18,5%)	
с нарушением выведения (урикозурический)	8 (6,2%)	
смешанный	98 (75,4%)	

ных гормонов проводили радиоиммунным методом.

Показатели, отражающие состояние пуринового обмена, функции гипофиза и щитовидной железы исследовали до лечения (этап 1) и спустя 3 месяца от начала гипоурикемической терапии аллопуринолом (этап 2).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы для статистического анализа «Statistica 6.0». Нормальность распределения анализировали в тесте Колмогоров-Смирнова. Табличные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего значения. Для сопоставления количественных параметров использовали критерий Стьюдента (t) для зависимых/независимых выборок. При сравнении качественных показателей использовали критерий χ^2 . За уровень значимости (p) принимали величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели пуринового обмена представлены в таблице 2, из которой следует, что исходный уровень МК крови достоверно превышал аналогичный показатель у здоровых. На фоне лечения отмечен статистически значимый регресс уровня МК. Исходная величина клиренса МК была достоверно снижена по отношению

к контрольной группе и на фоне терапии аллопуринолом достоверно увеличилась до уровня здоровых лиц. Концентрация ОП при исходном определении в 3 раза превосходила референтные значения и на фоне терапии аллопуринолом достоверно регрессировала, но так и не достигла аналогичного значения у здоровых. При этом клиренс ОП на фоне лечения имел лишь тенденцию роста и на этапе 2 исследования по-прежнему статистически значимо отличался от контроля.

Показатели тироидного обмена у больных и здоровых представлены в таблице 3, из которой следует, что исходная концентрация тироксина у больных была достоверно ниже, чем у здоровых. На фоне лечения она значимо возросла, но так и не достигла референтных значений группы контроля. Уровень Т4 исходно был более интенсивно снижен, чем трийодтиронин (Т3), и на фоне лечения достоверно увеличился, хотя степень увеличения на 2-м этапе исследования была по-прежнему ниже контрольной группы. Сходная динамика изменений касалась и сывороточной концентрации ТТГ, которая исходно значимо превосходила контрольную группу, а под влиянием лечения снизилась лишь незначительно и недостоверно, по-прежнему превосходя нормативные значения. Титр антитироидных антител (антитиреглобулиновых и антипе-

Таблица 2.

Показатели пуринового обмена у больных и здоровых

Показатели	Этапы лечения	Больные (n=130)	Здоровые (n=30)
МК крови, ммоль/л	I	0,46±0,011*	0,27±0,021
	II	0,40±0,009*#	
Клиренс МК	I	9,5±0,21*	12,9±0,70
	II	11,8±0,10*#	
ОП, мкмоль/л	I	89,1±2,23*	20,5±1,12
	II	76,4±1,91*#	
Клиренс ОП	I	10,2±0,87*	13,9±0,52
	II	11,6±0,62*#	

Примечание: I – до лечения, II – через 3 месяца от начала лечения; * – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны при $p < 0,05$; # – различия между показателями до и после лечения статистически достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 3.

Показатели тироидного обмена у больных и здоровых

Показатели	Этапы лечения	Больные (n=130)	Здоровые (n=30)
Т3, нмоль/л	I	1,10±0,012*	1,45±0,05
	II	1,24±0,090*#	
Т4 свободный, нмоль/л	I	121,1±2,204*	148,3±3,24
	II	127,8±2,109*#	
ТТГ, мЕд/л	I	3,1±0,027*	2,12±0,010
	II	2,8±0,014*#	
Антитела к тиреоглобулину, IU/ml	I	6,1±0,07	4,7±0,02
	II	6,0±0,05	
Антитела к тиреопероксидазе, IU/ml	I	12,1±0,05	8,7±0,06
	II	12,0±0,08	

Примечание: I – до лечения, II – через 3 месяца от начала лечения; * – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны при $p < 0,05$; # – различия между показателями до и после лечения статистически достоверны при $p < 0,05$.

роксидазных) статистически достоверно превосходил здоровых при исходном определении и на фоне лечения не изменялся.

При изучении состояния тироидного обмена у представителей разного пола оказалось, что более низкая концентрация Т3 и Т4 отмечена у женщин, причем уровни этих гормонов были достоверно меньше как по сравнению со здоровыми аналогичного пола, так и по сравнению с больными мужчинами (табл. 4.). Динамика изменений этих гормонов в процессе лечения была более слабой именно у женщин по сравнению с мужчинами, а различия тироидных показателей между представителями разного пола были статистически значимыми в сторону более низких значений у женщин. У них, в отличие от мужчин, уровень анти tiroидных антител статистически достоверно превосходил как здоровых мужчин и женщин, так и больных мужчин. При этом динамика титра антител в процессе повторных исследований показала отсутствие их значимых изменений как в мужской, так и в женской группах больных.

В подавляющем числе случаев формирование гипотиреоза рассматривают с позиции длительного, многолетнего существования хроническо-

го аутоиммунного тиреоидита, в большинстве случаев протекающего с минимальными клиническими стигмами вплоть до субтотального/тотального замещения соединительной тканью органа и появления клинических проявлений гипотиреоза [4]. В этой связи появление гипотиреоза у женщин можно рассматривать с позиции своеобразного длительного многоэтапного процесса, начиная с инициации заболевания и заканчивая склерозированием органа и формированием вначале а- или субклинического, а со временем и клинически значимого гипотиреоза. Полученные нами данные свидетельствуют именно о преобладании такого механизма у представителей женского пола. Напротив, у мужчин результаты свидетельствуют об ином, менее выраженном и вторичном подавлении секреции тироидных гормонов без участия аутоиммунного компонента. Угнетение функции щитовидной железы у мужчин носит вторичный, урикоопосредованный характер, зависимый от активности пуринового обмена. К тому же интенсивность угнетения тироидной активности у мужчин и женщин разная, что определяется интенсивностью тироидной депрессии и, следовательно, слабо выраженными симптомами угне-

Таблица 4.

Показатели тироидного обмена у представителей разного пола и у здоровых

Показатели	Этапы лечения	Больные		Здоровые	
		мужчины (n=109)	женщины (n=21)	мужчины (n=25)	женщины (n=5)
Т3, нмоль/л	I	1,08±0,04*	0,95±0,02*	1,46±0,04	1,44±0,02
	II	1,26±0,03*#	1,11±0,01*		
Т4 свободный, нмоль/л	I	121,0±2,8*	118,6±3,0*	148,8±3,22	148,0±3,17
	II	128,5±2,5*#	124,1±3,2*		
ТТГ, мЕд/л	I	3,10±0,04*	3,40±0,01*	2,16±0,09	2,05±0,03
	II	3,17±0,06*#	3,28±0,08*		
Антитела к тиреоглобулину, IU/ml	I	5,5±0,08*	8,3±0,05*	4,5±0,02	4,8±0,04
	II	5,0±0,04*#	8,0±0,06*		
Антитела к тиреопероксидазе, IU/ml	I	10,2±0,07*	12,9±0,08*	8,5±0,05	8,8±0,07
	II	9,9±0,09#	12,3±0,04*#		

Примечание: I – до лечения, II – через 3 месяца от начала лечения; * – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых такого же пола статистически достоверны при $p < 0,05$; # – различия между показателями до и после лечения статистически достоверны при $p < 0,05$.

тения функции щитовидной железы у мужчин в отличие от женщин. Можно полагать, что лечебная тактика у представителей разного пола будет различаться. Так, у женщин она будет сводиться к проведению заместительной терапии тироидных гормонов, а при высоком уровне антител – к дополнительному назначению низкодозовой терапии глюкокортикоидными гормонами, направленными на подавление антителообразования. У мужчин же базисная терапия подагры урикодепрессивными средствами должна проводиться оптимальными дозами аллопуринола с учетом не только сывороточной концентрации МК и ОП, но и их клиренсов продолжительное время в ожидании частичного/полного восстановления синтеза щитовидных гормонов. Маркером редукции гипотиреоза при этом может выступать уровень ТТГ крови.

Считается, что наиболее частой причиной развития субклинического гипотиреоза является токсическое воздействие солей свинца и химическое загрязнение окружающей среды выхлопными газами автомобилей, которые оказывают блокирующее воздействие на процессы гипофизарной секреции ТТГ [4]. Солям свинца отводится роль индуктора нарушений пуринового обмена, особенно в связи с интенсивным ростом заболеваемости подагрой и «бессимптомной» гиперурикемии в рамках метаболического синдрома [5].

Основными биологическими регуляторами транспортных процессов петли Генле являются тироидные гормоны, участвующие в регуляции интенсивности реабсорбции моноурата натрия в проксимальных канальцах [6, 7]. Состояние процессов реабсорбции моноурата натрия в свою очередь влияет на уровень уратов в сыворотке крови и тканях. Следовательно, снижение уровня тироидных гормонов в сыворотке кро-

ви может ингибировать процессы реабсорбции моноурата натрия в проксимальных канальцах и приводить к избыточному накоплению их в крови, суставах и висцеральных органах с возникновением или без возникновения клинических симптомов подагры.

Известно, что синтез тироидных гормонов регулируется ТТГ, а секреция последнего, в свою очередь, зависит от выработки тирелиберина в преоптической области гипоталамуса. В этом контексте в качестве одного из возможных механизмов сниженной функции щитовидной железы при подагре следует рассматривать подавление секреции тирелиберина в ядрах гипоталамуса за счет уратной гиперпродукции и нарушения их элиминации, что, собственно и имеет место у обследованных больных [8]. В настоящее время установлено существование специфических рецепторов аденозина в аденогипофизе, которые играют роль в регуляции секреции адrenокортикотропного и тиреотропного гормонов [9], посредством которых, по видимому, и формируется разбалансировка системы гипофиз-щитовидная железа при подагре, зависящая от состояния пуринового обмена.

Уровень тиреоглобулина в крови определяется тремя основными факторами: 1) общей массой тироидной ткани; 2) наличием и активностью иммуноопосредованного воспаления щитовидной железы, которые вызывают высвобождение тиреоглобулина; 3) количеством стимулирующих влияний на рецепторы ТТГ в щитовидной железе. Повышение уровня тиреоглобулина – неспецифический признак дисфункции щитовидной железы [10]. Он вырабатывается только клетками щитовидной железы и накапливается в ее фолликулах в виде коллоида. При секреции гормонов тиреоглобулин в небольшом количе-

стве попадает в кровь. При неустановленных обстоятельствах он может приобретать аутоантигенные свойства с последующим запуском моноклональной (только к ткани щитовидной железы) или полиорганной (к синовиальной оболочке, тканям глаза, слюнным железам) выработки аутоантител, направленных против разнообразных органов [2].

Антитироидные антитела обнаруживают у 40-70% пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом, у 70% из них уже на стадии появления клинических проявлений гипотиреоза, а также у небольшого числа больных с другими аутоиммунными заболеваниями (болезнь/синдром Шегрена, серонегативные спондилоартриты, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и пр.) [3]. Если в дебюте клинических проявлений гипотиреоза аутоиммунный компонент является выраженным, а в ряде случаев и доминирующим, то к моменту его развернутой стадии активность аутоиммунного процесса существенно снижается, что обусловлено прогрессирующим замещением функционирующей ткани щитовидной железы тотальным склерозом с угнетением антителообразования.

Антитела к тиреоидной пероксидазе - показатель аутоагрессии иммунной системы по отношению к ткани щитовидной железы. Тиреоидная пероксидаза обеспечивает образование активной формы йода, которая способна включаться в процесс иодификации тиреоглобулина. Антитела к ферменту блокируют его активность, вследствие чего снижается секреция тиреоидных гормонов (Т3-Т4) [1].

Многие аспекты регуляции синтеза и секреции ТТГ гормонами щитовидной железы происходят по принципу отрицательной обратной связи на молекулярном уровне и до сих пор остаются предметом исследований и споров нейроэндокринологов [7]. Вместе с тем известно, что ингибирующее влияние тиреоидных гормонов и стимулирующее воздействие релизинг фактора являются основными факторами регуляции синтеза ТТГ. Т3 оказывает свой эффект после связывания с рецептором ядра тиреотрофа (β -клетки гипофиза). Т4 трансформируется в Т3 в тканях гипофиза/гипоталамуса либо может самостоятельно оказывать тормозное воздействие на продукцию ТТГ. Т3 и Т4 регулируют синтез и выделение ТТГ на уровне гипофиза, оказывая также опосредованное воздействие на синтез ТТГ через влияние на синтез комплекса нейротропных пептидов.

Увеличение концентрации циклического аденозинмонофосфата в межклеточном пространстве стимулирует экспрессию генов обеих

субъединиц ТТГ. АТФ, в свою очередь, находится в близком родстве с механизмами образования, накопления и элиминации МК. Глюкокортикоидные гормоны, которые являются одним из средств экстренной терапии при остром подагрическом артрите и высокой активности суставного синдрома при подагре, в стандартно используемых дозах снижают уровень ТТГ в сыворотке крови здоровых людей, что свидетельствует о возможном участии глюкокортикоидов в биосинтезе ТТГ в процессе транскрипции или в посттранскрипционном периоде [12]. Кратковременное (разовое/преходящее) или курсовое применение глюкокортикоидов в фармакологических дозах у больных подагрой, которые воздействуют на гипоталамический и гипофизарный уровни регуляции, временно подавляет высвобождение ТТГ. В дальнейшем секреция ТТГ восстанавливается в полном объеме, при этом уровень секреции Т4 не снижается.

У человека эстрогены и тестостерон оказывают незначительное влияние на синтез и секрецию ТТГ [11]. Тестостерон оказывает подобные эстрогенам эффекты, что отчасти может быть объяснено его трансформацией в эстрогены в периферических тканях. Важность изменений биосинтеза и выведения уратов именно у женщин по-видимому заключается в том, что дебют подагры у них чаще наблюдается либо в периоде менопаузы, либо в более молодом возрасте при условии частичной или полной утраты функции яичников. Именно дебют подагры у женщин приходится на пятое десятилетие жизни, совпадая или усиливаясь во времени с проявлениями других метаболических и неметаболических процессов: атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома, артериальной гипертензии, остеоартрита, резорбции костной ткани и остеопороза. Следовательно, эстрогены обладают комплексом синовиальных, хрящевых и костных протективных свойств.

Цитокины оказывают значимое воздействие на секрецию тиреолиберинов и ТТГ. Интерлейкин-1 β и α -фактор некроза опухоли оказывают ингибирующее воздействие на уровень базальной секреции ТТГ и тиреолиберинов в преоптической области гипоталамуса. Данный эффект не зависит от уровня захвата тиреоидных гормонов и количества свободных (несвязанных) рецепторов [2]. Следовательно, активность локального суставного, почечного и системного воспаления, которое практически всегда наблюдается при подагре, может являться одним из механизмов, лежащих в основе угнетения синтеза ТТГ и развития неаутоиммунного гипотиреоза у мужчин. В то же вре-

мя интерлейкин-1 β стимулирует выход в кровь кортикотропного релизинг-гормона и активирует гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, т.е. вызывает/инициирует/активирует механизмы стресса.

В норме секреция ТТГ происходит в пульсирующем режиме с частотой немногим менее двух часов и амплитудой, равной приблизительно 0,6 мЕд/л [4, 13]. Частота и амплитуда пульсации увеличиваются в вечернее время, достигая своего пика к 23-00. Разница между дневным снижением концентрации ТТГ и пиковым значением составляет 1–3 мЕд/л. Как правило, даже при гипотиреозе суточный ритм уровня ТТГ в крови не нарушается. Существуют лишь незначительные сезонные колебания базальной концентрации ТТГ в сыворотке крови, изменений же амплитуды или частоты пульсирующей секреции ТТГ в зависимости от половой принадлежности не наблюдается.

При голодании происходит снижение уровня лептина, играющего основную роль в снижении концентрации ТТГ и уровня секреции. Этот феномен обусловлен непосредственной стимуляцией лептином секреции релизинг-фактора нейронами паравентрикулярных ядер гипоталамуса, а также опосредованным влиянием на лептинсвязанные нейроэндокринные циклы. При приеме пищи происходит резкое снижение концентрации ТТГ в сыворотке крови, зависящее от его качественного состава [14]. Данный механизм является важным с позиции воздействия гиперпуриновой диеты на содержание ТТГ у больных подагрой. Этот механизм является доминирующим у больных подагрой, которая протекает в составе метаболического синдрома и алиментарного ожирения.

Транзиторный характер повышения уровня ТТГ в крови обусловлен нормализацией активности гипофизарно-тиреоидной системы после выздоровления/стабилизации хронического за-

болевания или наступления периода ремиссии [3].

ВЫВОДЫ

1. У больных подагрой выявлены лабораторные признаки клинически значимого (у женщин) и субклинического (у мужчин) гипотиреоза.

2. Нарушения пуринового обмена у больных подагрой с тиреоидной дисфункцией характеризуются уратной гиперпродукцией с нарушением процессов их почечной элиминации.

3. Гипоурикемическое лечение аллопуринолом приводило к достоверному снижению уровня МК и ОП крови и увеличению уратного клиренса.

4. Гендерные особенности течения тиреоидной дисфункции при подагре характеризуются более интенсивным подавлением секреции тиреоидных гормонов у женщин и преобладанием у них аутоиммунного компонента воспаления со слабой реверсией изменений в процессе гипоурикемического лечения.

5. У мужчин течение тиреоидного синдрома характеризовалось менее интенсивным, чем у женщин, угнетением функции щитовидной железы и более интенсивным восстановлением ее на фоне аллопуринолового лечения.

6. Характер течения гипотиреоза при мужской подагре носит вторичный и потенциально обратимый характер на фоне урикодепрессивной терапии.

7. У женщин доминирующей причиной формирования тиреоидной дисфункции является аутоиммунный тиреоидит. Лабораторные маркеры гипотиреоза при женской подагре не зависят от воздействия противовоспалительного лечения, а следовательно, носят необратимый характер. Для коррекции тиреоидной дисфункции целесообразна заместительная терапия гормонами щитовидной железы.

Г.А. Игнатенко¹, И.В. Мухин¹, М.В. Присяжнюк², Ю.С. Паламарчук¹, Н.Ю. Паниева¹

¹ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк, ДНР

ГЕНДЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ПУРИНОВОГО И ТИРОИДНОГО ОБМЕНОВ ПРИ ПОДАГРЕ

Целью работы явилась оценка гендерных различий взаимоотношений пуринового и тиреоидного обменов у больных первичной подагрой и разработка стратегических подходов их коррекции у представителей разного пола. В исследование включены 130 (109 мужчин и 21 женщина) больных первичной подагрой в возрасте 48,9 \pm 0,56 лет. Состояние пуринового обмена оценивали по уровню мочевой кислоты и ок-

сипуринола крови, а также их клиренсовых значений. Исследование тиреоидных гормонов проводили радиоиммунным методом. Показатели пуринового обмена, функции гипофиза и щитовидной железы исследовали до лечения и спустя 3 месяца от начала гипоурикемической терапии аллопуринолом. Установлено, что у больных подагрой имеют место лабораторные признаки умеренно выраженного (у женщин) и суб-

клинического (у мужчин) гипотиреоза. Нарушения пуринового обмена у больных подагрой с тиреоидной дисфункцией характеризуются гиперпродукцией пуриновых оснований с нарушением процессов их выведения. Гипоурикемическое лечение аллопуринолом приводило к достоверному снижению урикемии и увеличению клиренса уратов. Гендерные особенности течения тиреоидной дисфункции при подагре характеризуются более интенсивным подавлением секреции тиреоидных гормонов у женщин и преобладанием у них аутоиммунного компонента воспаления со слабой реверсией изменений в процессе лечения. У мужчин, напротив, течение тиреоидного синдрома ха-

рактеризовалось менее интенсивным, чем у женщин, угнетением тиреоидной функции и более активным ее восстановлением на фоне гипоурикемического лечения. У мужчин характер течения гипотиреоза носит вторичный и во многом обратимый характер, тогда как у женщин преобладающим механизмом формирования тиреоидной дисфункции является аутоиммунный тиреоидит, нуждающийся в дополнительном назначении заместительной тиреоидной терапии.

Ключевые слова: гендерные отличия, взаимоотношения тиреоидного и пуринового обменов, подагра.

G.A. Ignatenko¹, I.V. Mukhin¹, M.V. Prisyazhnyuk², Yu.S. Palamarchuk¹, N.Y. Panieva¹

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

²Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk, DPR

GENDER DIFFERENCES IN THE RELATIONSHIP OF PURINE AND THYROID EXCHANGE IN GOUT

The aim of the work was to assess gender differences in the relationship between purine and thyroid metabolism in patients with primary gout and to develop strategic approaches to their correction in representatives of different sexes. The study included 130 patients with primary gout aged 48.9±0.56 years (109 men and 21 women). The state of purine metabolism in humans was assessed by the level of uric acid and oxypurinol in the blood, as well as their clearance values. The study of thyroid hormones was carried out by radioimmunoassay. The parameters of purine metabolism, pituitary and thyroid function were studied before treatment and 3 months after the start of hypouricemic therapy with allopurinol. In the course of the study, it was found that patients with gout have laboratory signs of moderate (in women) and subclinical (in men) hypothyroidism. Purine metabolism disorders in patients with gout with thyroid dysfunction are characterized by overproduction of purine bases with impaired elimination processes. Hypouricemic treat-

ment with allopurinol resulted in a significant decrease in uricemia and an increase in urate clearance. The gender characteristics of the course of thyroid dysfunction in gout are characterized by a more intense suppression of the secretion of thyroid hormones in women and the predominance of the autoimmune component of inflammation in them with a weak reversal of changes in the course of treatment. In men, the course of thyroid syndrome was characterized by less intense inhibition of thyroid function and more intensive recovery of it against the background of hypouricemic treatment than in women. In men with gout, the nature of the course of hypothyroidism is secondary and largely reversible, whereas in women, the predominant mechanism for the formation of thyroid dysfunction is autoimmune thyroiditis, which requires additional prescription of thyroid replacement therapy.

Key words: gender differences, relationship between thyroid and purine metabolism, gout.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов С.А. Гипотиреоз в практике терапевта. Терапевт. 2017; 12: 29-33.
2. Губанова Г.В., Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н. Гипотиреоз в общей врачебной практике: современный взгляд на проблему. Земский врач. 2015; 3 (27): 12-15.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 422.
4. Долгих Ю.А., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Субклинический гипотиреоз. Клиническая медицина. 2017; 2: 118-122.
5. Гончарова Е.С., Пестун Е.М., Пояркова А.И., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Мочевая кислота, подагра и аутоиммунный тиреоидит: от Е.С. Лондона – до наших дней. Clin. Pathophysiol. 2018; 4: 56-67.
6. Игнатенко Г.А., Брыжатая Ю.О., Контовский Е.А., Мухин И.В. и др. Взаимоотношение клинического течения подагрического процесса с состоянием пуринового обмена у гипертензивных больных подагрой. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2018; Т. 3, 4: 332-336.
7. Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet. 2012; 379 (9821): 1142-1154.

REFERENCES

1. Akhmedov S.A. Gipotireoz v praktike terapevta. Terapevt. 2017; 12: 29-33 (in Russian).
2. Gubanov G.V., Belyaeva Yu.N., Shemetova G.N. Gipotireoz v obshchei vrachebnoi praktike: sovremennyy vzglyad na problemu. Zemskii vrach. 2015; 3 (27): 12-15 (in Russian).
3. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.V. Endokrinologiya. M.: GEOTAR-Media; 2009. 422 (in Russian).
4. Dolgikh Yu.A., Verbovoi A.F., Sharonova L.A. Subklinicheskii gipotireoz. Klinicheskaya meditsina. 2017; 2: 118-122 (in Russian).
5. Goncharova E.S., Pestun E.M., Poyarkova A.I., Stroe Yu.I., Churilov L.P. Mochevaya kislota, podagra i autoimmunnyi tireoidit: ot E.S. Londona – do nashikh dnei. Clin. Pathophysiol. 2018; 4: 56-67 (in Russian).
6. Ignatenko G.A., Bryzhataya Yu.O., Kontovskii E.A., Mukhin I.V. i dr. Vzaimootnoshenie klinicheskogo techeniya podagrisheskogo protsessa s sostoyaniem purinovogo obmena u gipertenzivnykh bol'nykh podagroi. Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii. 2018; T. 3, 4: 332-336.
7. Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet. 2012; 379 (9821): 1142-1154.

8. Lin L.W., Teng G.G., Na A.Y., Lim et al. Cost-effectiveness of an adherence-enhancing intervention for gout based on real-world data. *Int. J. Rheum. Dis.* 2019; 22 (4): 545-554.
9. Manji N., Carr-Smith J.D., Boelaert K. et al. Influences of age, gender, smoking and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 12: 4873-4880.
10. Esfandiari N.H., Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2017; 46 (3): 631-648.
11. Groot L.De., Abalovich M., Alexander E.K. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (8): 2543-2565.
12. Perez-Ruiz F., Desideri G. Improving adherence to gout therapy: an expert review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2018; 14: 793-802.
13. Singh A.J., Cleveland J.D., Singh A.J. Gout and Hypothyroidism in the Elderly: an Observational Cohort Study Using U.S. Medicare Claims Data. *J. Gen. Intern. Med.* 2018; 33 (8): 1229-1231.
14. Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post. Reprod. Health.* 2017; 23 (2): 55-62.
8. Lin L.W., Teng G.G., Na A.Y., Lim et al. Cost-effectiveness of an adherence-enhancing intervention for gout based on real-world data. *Int. J. Rheum. Dis.* 2019; 22 (4): 545-554.
9. Manji N., Carr-Smith J.D., Boelaert K. et al. Influences of age, gender, smoking and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 12: 4873-4880.
10. Esfandiari N.H., Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2017; 46 (3): 631-648.
11. Groot L.De., Abalovich M., Alexander E.K. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (8): 2543-2565.
12. Perez-Ruiz F., Desideri G. Improving adherence to gout therapy: an expert review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2018; 14: 793-802.
13. Singh A.J., Cleveland J.D., Singh A.J. Gout and Hypothyroidism in the Elderly: an Observational Cohort Study Using U.S. Medicare Claims Data. *J. Gen. Intern. Med.* 2018; 33 (8): 1229-1231.
14. Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post. Reprod. Health.* 2017; 23 (2): 55-62.

УДК 616.155-2:616.831-005.4]-036.12

Э.Ф. Баринов, Т.И. Фабер, Д.И. Гиллер

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ТРОМБОЦИТЫ КАК СВЯЗУЮЩЕЕ ЗВЕНО МЕЖДУ МОЗГОМ И КРОВЬЮ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

В настоящее время не вызывает сомнений роль тромбоцитов в гемостазе, развитии воспалительной реакции, ремоделировании органов и регенерации тканей, что связывают с широким спектром секретируемых биологически активных веществ. Особый интерес представляет участие клеток крови в поддержании гомеостаза мозга, поскольку установлена возможность взаимодействия тромбоцитов (Тц) с нейронами и глией посредством высвобождения экзосом, микрочастиц, микроРНК и стимуляции разнообразных рецепторов; значимым результатом такого взаимодействия является модуляция когнитивной функции при старении и цереброваскулярной патологии [13]. Выявлен механизм, запускающий дегрануляцию Тц, секрецию нейротрансмиттеров и провоспалительных факторов [5]; таковым оказалось взаимодействие отростков плазмолеммы Тц с нейрональными липидными рафтами, обогащенными гликофинголипидами. Установлено, что хроническое сосудистое поражение мозга сопровождаются гиперактивацией и тромбоцитопозом, причем Тц играют важную роль в формировании бляшек при болезни Альцгеймера [10]. У пациентов с сосудистой деменцией обнаружено взаимодействие между моноцитами и тромбоцитами, причем чувствительность рецепторов данных клеток к бета-амилоидным пептидам снижается [4]. Тц рассматриваются как информативный индикатор дефицита энергообеспечения, процессов развития нейровоспаления и окислительного стресса, возникающих в головном мозге при болезни Альцгеймера [14]. В эксперименте подтверждено, что инъекция АДФ-активированных тромбоцитов индуцирует провоспалительную активацию астроцитов и микроглии посредством лиганда sCD40L [3].

Несмотря на имеющийся в литературе фактический материал, остается малоизученной роль Тц в патогенезе хронической ишемии мозга (ХИМ), что ограничивает возможности таргетной терапии у данного контингента больных.

Гипотеза: поскольку Тц имеют на поверхности плазмолеммы разнообразные рецепторы, то

можно ожидать, что исследование их функциональной активности позволит, во-первых, установить индивидуальные факторы риска развития и прогрессирования ХИМ, во-вторых, оценить спектр секретируемых биологически активных веществ, участвующих во взаимодействии между кровью и структурными элементами нервной ткани мозга.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить кластер функциональной активности рецепторов тромбоцитов при I стадии хронической ишемии мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный характер и включало 27 пациентов с клинико-неврологическими и нейровизуализационными признаками I стадии ХИМ, из которых было 8 (29,7%) мужчин (средний возраст – $47,7 \pm 4,6$ лет (95% ДИ 31-62 года) и 19 (70,4%) женщин в возрасте $55 \pm 1,8$ лет (95% ДИ 53-56 лет). Все они находились на стационарном лечении в 1 и 2 неврологических отделениях ДОКТМО с 2014 по 2020 год. Наибольшее количество больных – 19 (70,4%) – относилось к средней возрастной категории (51-60 лет).

Анализ функционального состояния Тц проводили *in vitro* на момент госпитализации пациентов до начала консервативной терапии. Из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. В исследовании применяли агонисты рецепторов, участвующих в патогенезе ХИМ, в частности: ангиотензин-2 (лиганд AT1-рецептора), адреналин (неселективный лиганд $\alpha 2$ -адренорецепторов), АДФ (лиганд пуриновых P2Y1 и P2Y12 рецепторов), фактор активации тромбоцитов (ФАТ) (отражающий взаимодействие Тц и лейкоцитов при реализации нейровоспалительной реакции), растворимый коллаген IV типа

(лиганд GP VI-рецептора, отражающий ремоделирование базальной мембраны стенки сосудов). Оценку агрегации тромбоцитов (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). У всех обследованных пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

При проведении анализа использовали статистический пакет MedCalc. Точечная оценка величин, подлежащих анализу, проводилась путем расчета среднего арифметического признака (\bar{X}) и соответствующей стандартной погрешности (m). При анализе межгрупповых различий в случае двух групп применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения и количественных характеристик), критерий Вилкоксона (в случае отличия закона распределения от нормального и количественных характеристик). Во всех случаях отличие считалось статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$.

Для анализа связи стадии ХИМ со значением показателей отдельных агонистов были использованы методы парного корреляционного анализа (рассчитывался показатель ранговой корреляции Спирмена) и построения моделей многофакторной линейной регрессии (обобщенные регрессионные модели), адекватность модели оценивали по скорректированному показателю детерминации ($R^2_{adjusted}$). Для оценки степени влияния каждого из факторных признаков в многофакторной модели были рассчитаны частные коэффициенты корреляции – $r_{\text{част}}$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с I стадией ХИМ основу клинической картины составила рассеянная органическая неврологическая симптоматика в сочетании с астеноневротическим синдромом. Наиболее частыми жалобами пациентов были головная боль, расстройство сна, снижение фона настроения и головокружение.

У пациентов с I стадией ХИМ при использовании КТ и МРТ проявления цереброваскулярной патологии выявлены только у 11,1% пациентов; смещения срединных структур мозга отмечены у 14,8% пациентов, и расширение желудочков мозга – у 11,1% пациентов. Таким образом, косвенные признаки хронического нарушения мозгового кровообращения являются скорее случайными находками при нейровизуализации, чем значимыми диагностическими индикаторами формирующейся патологии головного мозга.

Результаты УЗД брахицефальных артерий свидетельствуют, что на ранних этапах ХИМ ате-

росклеротическое повреждение сосудов встречается редко, хотя утолщение комплекса интима-медиа (более 1,1 мм) стенки экстракраниальных сосудов встречалось у 48,1% обследованных пациентов. Нарушение скорости кровотока в экстракраниальных сосудах регистрировалось у 22,2% обследованных. Асимметрия кровотока в позвоночных артериях достигала 30%, что, вероятно, связано с деформацией позвоночника. Таким образом, нарушение центральной гемодинамики в экстракраниальных сосудах не являлось основополагающим фактором патогенеза хронического нарушения мозгового кровообращения.

При исследовании психоэмоциональных нарушений (шкала HADS) у 25 (92,5%) пациентов выявлена тревожно-депрессивная симптоматика, в клинической картине которой доминировала немотивированная тревога. Нередко тревога сочеталась с простыми фобиями – кардио- и панофобиями. Тревожный фон у ряда пациентов отрицательно влиял на выполнение тестовых заданий. При исследовании уровня тревоги с помощью теста Спилбергера у пациентов с I стадией ХИМ выявлено доминирование личностной тревожности над реактивной (реактивная тревожность – $30,3 \pm 1,5$ балла, личностная тревожность – $41,2 \pm 2,3$ балла). Уровень тревоги и депрессии, оцененный по шкале HADS, показал, что у больных преобладала субклинически выраженная тревога/депрессия ($7,5 \pm 1,9$ балла).

При исследовании тромбоцитов выявлено наличие гиперреактивности $\alpha 2$ -адренорецептора и АТ1-рецептора, а также нормореактивность P2Y-рецепторов, ФАТ- и GPVI-рецептора (см. табл.). Причем активность $\alpha 2$ -адренорецептора превышала таковую АТ1-рецептора на 12,3% ($p < 0,001$), GPVI-рецептора – на 31% ($p < 0,001$), P2Y-рецепторов – на 41,2% ($p < 0,001$) и ФАТ-рецептора – на 40,7% ($p < 0,001$). Приведенная выше характеристика рецепторов свидетельствует о наличии адренергического фенотипа Тц, в котором доминирующим является активность $\alpha 2$ -адренорецептора.

Выявленная гиперреактивность $\alpha 2$ -адренорецепторов может быть результатом взаимодействия с АТ1-рецептором на клетках-мишенях ($r_{\alpha 2AP-AT1} = 0,355$), что связано с потенцированием эффектов сигнальных путей, которые селективно связаны с членами семейства Gz, но не с членами семейства Gq или G12 [18]. Активация Gz, опосредованная адреналином, ингибирует образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и способствует активации Rap1B и PI 3-киназы [17], усиливая эффекты других агонистов, в частности ангиотензина [1]. Примечательно, что инфузия адреналина вызывает трех-

Таблица.

Кластер активности рецепторов тромбоцитов у пациентов с ХИМ I стадии (n=27)

Агонист	Среднее значение АТц (%), X±SD	Min –Max	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Адреналин (5,0 мкМ)	70,2±0,9	66,0-74,0	68,1	72,3
Ан-2 (1,0 мкМ)	62,5±1,3 P _{адреналин} <0,001	57,0-70,0	59,5	65,5
Коллаген (1,0 мг/мл)	53,6±1,1 P _{Ан-2} <0,001	49,0-62,0	51,0	56,1
АДФ (5 мкМ)	49,7±0,9	45,0-53,0	47,7	51,7
ФАТ(150,0 мкМ)	49,9±0,8	46,0-54,0	48,0	51,8

кратное увеличение продукции тромбоксана тромбоцитов (ТХВ2) [12], усиливает связывание фибриногена тромбоцитов и агрегацию тромбоцитов, вызванную тромбином. Наличие корреляционной связи АТц-индуцированной адреналином и ангиотензином 2 с АД подтверждает активацию и взаимодействие двух систем (РАС и САС), регулирующих АД. В свою очередь, наличие АГ является фактором риска тромбогенеза, а следовательно, и ХИМ. Помимо этого, активация САС связана с реализацией воспаления, в том числе нейровоспаления, путем формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов ($r_{\alpha 2AP-Лц}=0,588$) [2]. Как следствие, активация лейкоцитов может индуцировать ремоделирование стенки сосудов и развитие эндотелиальной дисфункции [11]. Это приводит к увеличению проницаемости ГЭБ за счет выделения лейкоцитами активных форм кислорода, протеаз и провоспалительных медиаторов. Кроме того, поражение МЦР, в частности перицитов, приводит к инфильтрации лейкоцитами тканей мозга [15].

Нормореактивность ФАТ-рецептора и сила связи с $\alpha 2$ -адренорецептором и пуринергическими P2Y-рецепторами ($r_{ФАТ-\alpha 2AP}=0,557$; $r_{ФАТ-АДФ}=0,440$) свидетельствует, что при I стадии ХИМ активация нейтрофилов как продуцентов ФАТ в большей степени определяется состоянием САС, чем ишемией мозга. Причем ФАТ-индуцированная активность нейтрофилов связана с ремоделированием БМ микрососудов ($r_{ФАТ-GPVI}=0,579$), что подтверждает участие лейкоцитов в изменении состава и удельного объема ВКМ [8]. Выявленная сила корреляционной связи между активностью GP-VI-рецепторов и $\alpha 2$ -адренорецептора ($r_{GPVI-\alpha 2AP}=0,543$), АТ1-рецептора ($r_{GPVI-\alpha 2AP}=0,811$) отражает доминирующее влияние РАС по сравнению с САС в ремоделировании БМ сосудов, что может быть связано со стимуляцией микроглии. Таким образом, при ХИМ I стадии выявляется связь между активностью пуриновых P2Y-рецепторов, ФАТ-рецепторов и GP-VI-рецептора.

Известно, что тромбоциты могут принимать участие в развитии разных нейродегенеративных состояний. В связи с этим возникает вопрос: что лежит в основе связи тромбоцитов и нейродегенеративной патологии? Несмотря на различное расположение и функции тромбоцитов и нейронов, тромбоциты и нервные клетки удивительно похожи, что указывает на потенциальный путь перекрестной коммуникации между кровью и мозгом. В частности, межклеточные накопительные компартменты в нейронах, которые содержат нейропептиды, нейроромоны и нейротрансмиттеры, сопоставимы с гранулами тромбоцитов, включая использование аналогичных механизмов доставки везикул. Оба вида гранул несут большое количество биоактивных пептидов, и процессы секреции, специфичные для синапса, наблюдаются как в нейронах [16], так и в тромбоцитах [9]. Это указывает на то, что строгая регуляция избирательного экзоцитоза является консервативным механизмом в обоих типах клеток [6]. Экзоцитоз тромбоцитов и нейронов запускается увеличением внутриклеточной концентрации кальция [7], что приводит к быстрой активации секреторного аппарата. Более того, механизм, посредством которого внутренние везикулы сливаются с плазматической мембраной, является высококонсервативным, происходящим через специфические стыковочные молекулы, такие как SNAREs, VAMPs и синтаксины [7]. Тромбоциты несут несколько нейротрансмиттеров, которые необходимы для межклеточной коммуникации между клетками мозга, включая гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), глутамат, серотонин, адреналин, дофамин и гистамин. Это говорит о том, что тромбоциты могут посылать и получать сигналы в нервную систему и от нее и действовать как важный посредник между мозгом и периферическими органами.

Становится ясно, что не только нейродегенеративные заболевания затрагивают клетки и ткани центральной нервной системы, а и системные влияния играют фундаментальную

роль в развитии и обострении патологий головного мозга. Как обсуждалось выше, тромбоциты представляют особый интерес как важные медиаторы этой двусторонней связи.

ВЫВОДЫ

Приведенная выше характеристика рецепторов свидетельствует о наличии адренергического фенотипа Тц, в котором доминирующим явля-

ется активность $\alpha 2$ -адренорецептора. Наличие такого фенотипа Тц у пациентов группы риска цереброваскулярной патологии свидетельствует о высокой индивидуальной адренореактивности организма, связанной с активацией САС, при этом гиперактивность $\alpha 2$ -адренорецептора может рассматриваться как компенсаторный нейропротекторный механизм на начальных этапах развития церебральной ишемии.

Э.Ф. Баринов, Т.И. Фабер, Д.И. Гиллер

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ТРОМБОЦИТЫ КАК СВЯЗУЮЩЕЕ ЗВЕНО МЕЖДУ МОЗГОМ И КРОВЬЮ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Особый интерес представляет участие клеток крови в поддержании гомеостаза мозга, поскольку установлена возможность взаимодействия тромбоцитов с нейронами и глией посредством высвобождения экзосом, микрочастиц, микроРНК и стимуляции разнообразных рецепторов; значимым результатом такого взаимодействия является модуляция когнитивной функции при старении и цереброваскулярной патологии.

Цель работы: изучить кластер функциональной активности рецепторов тромбоцитов при I стадии хронической ишемии мозга.

Материал и методы

Исследование носило проспективный характер и включало 27 пациентов с клинико-неврологическими и нейровизуализационными признаками I стадии ХИМ.

Анализ функционального состояния тромбоцитов проводили *in vitro* на момент госпитализации пациентов до начала консервативной терапии. В исследовании применяли агонисты рецепторов, участвующих в патогенезе хронической ишемии мозга. Оценку агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). При проведении анализа использовали статистический пакет MedCalc.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с I стадией ХИМ основу клинической картины составила рассеянная органическая

неврологическая симптоматика в сочетании с астено-неврогическим синдромом

У пациентов с I стадией ХИМ при использовании КТ и МРТ проявления цереброваскулярной патологии выявлены только у 11,1% пациентов, смещения срединных структур мозга отмечены у 14,8% пациентов и расширение желудочков мозга – у 11,1% пациентов.

При исследовании психоэмоциональный нарушений (шкала HADS) у 25 (92,5%) пациентов выявлена тревожно-депрессивная симптоматика, в клинической картине которой доминировала немотивированная тревога.

При исследовании тромбоцитов выявлено наличие гиперреактивности $\alpha 2$ -адренорецептора и АТ1-рецептора, а также нормореактивность P2Y-рецепторов, ФАТ- и GPVI-рецептора.

Выводы

Приведенная выше характеристика рецепторов свидетельствует о наличии адренергического фенотипа Тц, в котором доминирующим является активность $\alpha 2$ -адренорецептора. Наличие такого фенотипа Тц у пациентов группы риска цереброваскулярной патологии свидетельствует о высокой индивидуальной адренореактивности организма, связанной с активацией САС.

Ключевые слова: ишемия мозга, агрегация тромбоцитов, ренин-ангиотензинная система, симпато-адреналовая система.

E.F. Barinov, T.I. Faber, D.I. Giller

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

PLATELETS AS A BINDING LINK BETWEEN THE BRAIN AND BLOOD IN CHRONIC BRAIN ISCHEMIA INTRODUCTION

Of particular interest is the participation of blood cells in maintaining homeostasis brain, since it has been established that platelets can interact with neurons and glia through the release of exosomes, microparticles, microRNA and stimulation of various receptors; a significant result of this interaction is the modulation of cog-

nitive function during aging and cerebrovascular pathology [13].

Purpose of the work: to study the cluster of functional activity of platelet receptors in stage I of chronic cerebral ischemia.

Material and methods

The study was prospective and included 27 patients with clinical, neurological and neuroimaging signs of stage I CCI.

The analysis of the functional state of platelets was carried out *in vitro* at the time of hospitalization of patients before the start of conservative therapy. The study used receptor agonists involved in the pathogenesis of CCI. Platelet aggregation was assessed by the turbidimetric method on a ChronoLog analyzer (USA). The analysis was performed using the MedCalc statistical package.

Results and discussion

As a result of the studies, it was found that in patients with stage I chronic brain ischemia, the basis of the clinical picture was scattered organic neurological symptoms in combination with asthenoneurotic syndrome.

In patients with stage I chronic brain ischemia, using CT and MRI, manifestations of cerebrovascular pathology were detected only in 11.1% of patients; displacement of the midline structures of the brain was noted in 14.8% of patients and expansion of the ventricles of the brain in

11.1% of patients.

In the study of psychoemotional disorders (HADS scale), anxiety-depressive symptoms were revealed in 25 (92.5%) patients, the clinical picture of which was dominated by unmotivated anxiety.

The study of platelets revealed the presence of hyperactivity of the α 2-adrenergic receptor and the AT1-receptor, as well as the normoreactivity of the P2Y-receptors, PAF- and GPVI-receptors.

Conclusions

The above characteristics of the receptors indicate the presence of the platelets adrenergic phenotype, in which the α 2-adrenergic receptor activity is dominant. The presence of such a platelets phenotype in patients at risk of cerebrovascular pathology indicates a high individual adrenoreactivity of the body associated with the activation of SAS.

Key words: cerebral ischemia, platelet aggregation, renin-angiotensin system, symptho-adrenal system.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amadio P., Zarà M., Sandrini L., Ieraci A., Barbieri S.S. Depression and Cardiovascular Disease: The Viewpoint of Platelets. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (20): E7560.
2. Barinov E.F. Activity of α 2-adrenergic and PAF receptors of platelets as risk factor of acute pyelonephritis during urolithiasis in elderly women. *Adv Gerontol.* 2018; 31 (5): 711-716.
3. Bhat S.A., Goel R., Shukla R., Hanif K. Platelet CD40L induces activation of astrocytes and microglia in hypertension. *Brain Behav Immun.* 2017; 59: 173-189.
4. Defrancesco M., Marksteiner J., Humpel C. Reduced beta-amyloid sensitivity for platelet-monocyte aggregates in EDTA blood of alzheimer patients. *Int Psychogeriatr.* 2018; 30 (1): 147-152.
5. Dukhinova M., Kuznetsova I., Kopeikina E., Veniaminova E., Yung A.W.Y., Veremeyko T. et al. Platelets mediate protective neuroinflammation and promote neuronal plasticity at the site of neuronal injury. *Brain Behav Immun.* 2018; 74: 7-27.
6. Canobbio I., Guidetti G.F., Oliviero B., Manganaro D., Vara D., Torti M. et al. Amyloid β -peptide-dependent activation of human platelets: essential role for Ca²⁺ and ADP in aggregation and thrombus formation. *Biochem J.* 2014; 462 (3): 513-523.
7. Canobbio I., Visconte C., Momi S., Guidetti G.F., Zarà M., Canino J. et al. Platelet amyloid precursor protein is a modulator of venous thromboembolism in mice. *Blood.* 2017; 130 (4): 527-536.
8. Curaj A., Schumacher D., Rusu M., Staudt M., Li X., Simsekylmaz S. et al. Neutrophils Modulate Fibroblast Function and Promote Healing and Scar Formation after Murine Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (10): E3685.
9. Hare D.L., Toukhsati S.R., Johansson P., Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J.* 2014; 35 (21): 1365-1372.
10. Humpel C. Platelets: Their Potential Contribution to the Generation of Beta-amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. *Curr Neurovasc Res.* 2017; 14 (3): 290-298.
11. Kang L., Yu H., Yang X., Zhu Y., Bai X., Wang R. et al. Neutrophil extracellular traps released by neutrophils impair revascularization and vascular remodeling after stroke. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 2488.
12. Laustiola K., Kaukinen S., Seppälä E., Jokela T., Vapaatalo H. Adrenaline infusion evokes increased thromboxane B2 production by platelets in healthy men: the effect of beta-adrenoceptor blockade. *Eur J Clin Invest.* 1986; 16

REFERENCES

1. Amadio P., Zarà M., Sandrini L., Ieraci A., Barbieri S.S. Depression and Cardiovascular Disease: The Viewpoint of Platelets. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (20): E7560.
2. Barinov E.F. Activity of α 2-adrenergic and PAF receptors of platelets as risk factor of acute pyelonephritis during urolithiasis in elderly women. *Adv Gerontol.* 2018; 31 (5): 711-716.
3. Bhat S.A., Goel R., Shukla R., Hanif K. Platelet CD40L induces activation of astrocytes and microglia in hypertension. *Brain Behav Immun.* 2017; 59: 173-189.
4. Defrancesco M., Marksteiner J., Humpel C. Reduced beta-amyloid sensitivity for platelet-monocyte aggregates in EDTA blood of alzheimer patients. *Int Psychogeriatr.* 2018; 30 (1): 147-152.
5. Dukhinova M., Kuznetsova I., Kopeikina E., Veniaminova E., Yung A.W.Y., Veremeyko T. et al. Platelets mediate protective neuroinflammation and promote neuronal plasticity at the site of neuronal injury. *Brain Behav Immun.* 2018; 74: 7-27.
6. Canobbio I., Guidetti G.F., Oliviero B., Manganaro D., Vara D., Torti M. et al. Amyloid β -peptide-dependent activation of human platelets: essential role for Ca²⁺ and ADP in aggregation and thrombus formation. *Biochem J.* 2014; 462 (3): 513-523.
7. Canobbio I., Visconte C., Momi S., Guidetti G.F., Zarà M., Canino J. et al. Platelet amyloid precursor protein is a modulator of venous thromboembolism in mice. *Blood.* 2017; 130 (4): 527-536.
8. Curaj A., Schumacher D., Rusu M., Staudt M., Li X., Simsekylmaz S. et al. Neutrophils Modulate Fibroblast Function and Promote Healing and Scar Formation after Murine Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (10): E3685.
9. Hare D.L., Toukhsati S.R., Johansson P., Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J.* 2014; 35 (21): 1365-1372.
10. Humpel C. Platelets: Their Potential Contribution to the Generation of Beta-amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. *Curr Neurovasc Res.* 2017; 14 (3): 290-298.
11. Kang L., Yu H., Yang X., Zhu Y., Bai X., Wang R. et al. Neutrophil extracellular traps released by neutrophils impair revascularization and vascular remodeling after stroke. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 2488.
12. Laustiola K., Kaukinen S., Seppälä E., Jokela T., Vapaatalo H. Adrenaline infusion evokes increased thromboxane B2 production by platelets in healthy men: the effect of beta-adrenoceptor blockade. *Eur J Clin Invest.* 1986; 16

- (6): 473-479.
13. Leiter O., Bernas S.N., Seidemann S., Overall R.W., Horenburg C., Kowal S. et al. The systemic exercise-released chemokine lymphotactin/XCL1 modulates in vitro adult hippocampal precursor cell proliferation and neuronal differentiation. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 11831.
 14. Prestia F.A., Galeano P., Martino Adami P.V., Do Carmo S., Castaño E.M., Cuello A.C. et al. Platelets Bioenergetics Screening Reflects the Impact of Brain A β Plaque Accumulation in a Rat Model of Alzheimer. *Neurochem Res.* 2019; 44 (6): 1375-1386.
 15. Török O., Schreiner B., Schaffenrath J., Tsai H.C., Maheshwari U., Stifter S.A. et al. Pericytes regulate vascular immune homeostasis in the CNS. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021; 118 (10): e2016587118.
 16. Van Nostrand W.E., Schmaier A.H., Farrow J.S., Cunningham D.D. Protease nexin-II (amyloid beta-protein precursor): a platelet alpha-granule protein. *Science.* 1990; 248 (4956): 745-748.
 17. Woulfe D., Jiang H., Mortensen R., Yang J., Brass L.F. Activation of Rap1B by G(i) family members in platelets. *J Biol Chem.* 2002; 277 (26): 23382-23390.
 18. Yang J., Wu J., Jiang H., Mortensen R., Austin S., Manning D.R. et al. Signaling through Gi family members in platelets. Redundancy and specificity in the regulation of adenylyl cyclase and other effectors. *J Biol Chem.* 2002; 277 (48): 46035-46042.
- (6): 473-479.
13. Leiter O., Bernas S.N., Seidemann S., Overall R.W., Horenburg C., Kowal S. et al. The systemic exercise-released chemokine lymphotactin/XCL1 modulates in vitro adult hippocampal precursor cell proliferation and neuronal differentiation. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 11831.
 14. Prestia F.A., Galeano P., Martino Adami P.V., Do Carmo S., Castaño E.M., Cuello A.C. et al. Platelets Bioenergetics Screening Reflects the Impact of Brain A β Plaque Accumulation in a Rat Model of Alzheimer. *Neurochem Res.* 2019; 44 (6): 1375-1386.
 15. Török O., Schreiner B., Schaffenrath J., Tsai H.C., Maheshwari U., Stifter S.A. et al. Pericytes regulate vascular immune homeostasis in the CNS. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021; 118 (10): e2016587118.
 16. Van Nostrand W.E., Schmaier A.H., Farrow J.S., Cunningham D.D. Protease nexin-II (amyloid beta-protein precursor): a platelet alpha-granule protein. *Science.* 1990; 248 (4956): 745-748.
 17. Woulfe D., Jiang H., Mortensen R., Yang J., Brass L.F. Activation of Rap1B by G(i) family members in platelets. *J Biol Chem.* 2002; 277 (26): 23382-23390.
 18. Yang J., Wu J., Jiang H., Mortensen R., Austin S., Manning D.R. et al. Signaling through Gi family members in platelets. Redundancy and specificity in the regulation of adenylyl cyclase and other effectors. *J Biol Chem.* 2002; 277 (48): 46035-46042.

УДК 611.813/.818:611.133.3

Ю.В. Довгялло

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ЗАВИСИМОСТЬ ИНДЕКСА ЛАКУНАРНОСТИ КОНВЕКСИТАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА ПОЛУШАРИЙ МОЗГА ОТ НАРУЖНОГО ДИАМЕТРА ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ (ГЕНДЕРНЫЙ АСПЕКТ)

Артериальное русло функционально-различных органов является фрактальной (самоподобной) структурой, которая может быть описана рядом числовых параметров, позволяющих охарактеризовать фрактал количественно, а значит, объективно [1]. Одним из таких параметров является индекс лакунарности, количественно характеризующий равномерность распределения элементов фрактала на площади определенного размера и наличие пустых участков – лакун – между его элементами. Использование показателей мультифрактального анализа для характеристики пространственной геометрии артериального русла – перспективное направление науки, развитие которого сдерживается отсутствием количественного эталона нормы этих показателей для разных органов [2]. Что касается фрактальной геометрии поверхностного артериального русла полушарий головного мозга человека, можно утверждать, что ее особенности могут стать основой острых и хронических нарушений мозгового кровообращения [3]. Учитывая рост частоты инсультов во всем мире (по данным ВОЗ, смертность от острых нарушений мозгового кровообращения достигает 35% в острый период), внимание ученых и врачей должно быть направлено на профилактику и раннюю диагностику этого грозного состояния [4, 5].

Особый интерес вызывают факторы, влияющие на плотность и равномерность распределения элементов артериального русла на поверхности полушарий мозга, такие как пол, возрастная группа, форма черепа, тип телосложения и т.д. Кроме того, в последнее время исследователями все чаще высказываются предположения о том, что границы индивидуальной анатомической изменчивости структур организма, в том числе и организация сосудистой системы, зависят от региона проживания [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение зависимости величины индекса лакунарности конвекситального артериального русла полушарий головного мозга от наружного диаметра внутренней сонной артерии в зависимости от пола.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью и задачами работы определялся индекс лакунарности поверхностного артериального русла конвекситальной поверхности больших полушарий головного мозга 96 человек обоого пола, умерших от причин, не связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой или нервной системы (48 мужчин и 48 женщин). На первом этапе производилось фотографирование поверхностной артериальной сети полушарий в боковой проекции с использованием морфометрической метки. Для определения абсолютных размеров изучаемой области использовалась экранная пиксельная линейка SP Ruler. Далее при помощи компьютерной программы Adobe Photoshop на изображении выбирались 3 квадрата со стороной 4 см, соответствующие лобной, теменной и височной долям больших полушарий.

Затем на выбранные участки изображений накладывалась морфометрическая сетка с 4, 16, 64, 256 квадратами. На каждом этапе разбиения на квадраты при помощи компьютерной утилиты ImageMagick в каждом из них подсчитывалось количество пикселей, соответствующих элементам артериального русла. Для автоматизации процесса и определения количества пикселей не в одной, а сразу во всех ячейках указанного размера был разработан и описан скриптовым языком программирования PowerShell сценарий для интегрированной среды сценариев Windows PowerShell. Полученные данные за-

носились в таблицы и использовались для дальнейшей статистической обработки.

С помощью статистической программы StatMed определяли среднее количество пикселей и среднее квадратичное отклонение на каждом этапе для квадратов конкретного размера. Рассчитывали меру лакуарности для каждого этапа по формуле:

$$L = \left(\frac{\sigma}{\mu} \right)^2, (1)$$

где L – мера лакуарности для каждого этапа, σ – среднее квадратичное отклонение единичных элементов сосудистой сети в ячейках заданного размера, μ – среднее значение количества единичных элементов сосудистой сети в ячейках заданного размера [7].

Далее рассчитывался натуральный логарифм двух чисел: числа, обратного значению Box Size (количеству квадратов морфометрической сетки на данном этапе подсчета), и числа L (меры лакуарности для элементов сосудистого русла на конкретном этапе); с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel строился график зависимости $\ln(L)$ от $\ln(1/\text{BoxSize})$ и уравнение линейной регрессии. Численный коэффициент перед переменной представляет собой индекс лакуарности.

Наружный диаметр внутренней сонной артерии (в мм) определялся при помощи штангенциркуля «Калиброн» ШШЦ-1 с механической и электронной шкалой (заводской №040137). Измерения производились трижды с каждой стороны в мозговом отделе внутренней сонной артерии, далее высчитывалось среднее значение, которое использовалось для статистической обработки результатов.

Закон распределения частот величин определялся при помощи критерия Шапиро-Уилка, величины статистических переменных - при помощи лицензионной программы StatMed.

Результаты и обсуждение

На первом этапе проверялась гипотеза о распределении частот величин изучаемых переменных. Так, и у мужчин, и у женщин распределение частот величин отличалось от нормального закона, что обусловило выбор непараметрических статистических критериев для дальнейшей обработки полученных результатов [8].

Для определения наличия и характера корреляционных связей между величинами индекса лакуарности и диаметра наружной сонной артерии соответствующей стороны использовался непараметрический корреляционный анализ Спирмена.

В группе лиц как мужского, так и женского пола отсутствуют линейные корреляционные

связи между величинами индекса лакуарности и наружного диаметра внутренней сонной артерии ипсилатеральной стороны без учета доли полушария (данные о величинах индекса лакуарности затылочной доли не учитывались).

У мужчин не установлено линейных корреляционных связей между указанными величинами в правой и левой теменной, правой и левой височных долях ($r=0$, $p>0,05$, где r – коэффициент корреляции Спирмена, p – уровень значимости при коэффициенте Спирмена, здесь и далее по тексту). В обеих лобных долях установлены отрицательные, средние по силе, линейные корреляционные связи ($r=-0,368$, $p<0,01$ и $r=-0,448$, $p<0,01$ для правой и левой лобных долей соответственно).

Характер зависимости между величинами индекса лакуарности поверхностного артериального русла правой лобной доли и наружного диаметра внутренней сонной артерии соответствующей стороны описывается уравнением регрессии, которое имеет следующий вид:

$$y=0,0484x+0,5784, R^2=0,4059 (2)$$

Подобная зависимость в левой лобной доле описывается следующим уравнением регрессии:

$$y=0,0384x+0,6478, r^2=0,4046 (3)$$

R^2 – коэффициент достоверности аппроксимации, здесь и далее по тексту. Коэффициент наклона (число перед переменной x) в уравнении 2 имеет несколько большее значение, чем в уравнении 3, следовательно, уменьшение величины индекса лакуарности с ростом величины наружного диаметра внутренней сонной артерии у мужчин в правой лобной доле происходит с несколько большей скоростью, чем в левой лобной доле.

Значения индекса лакуарности у мужчин не связаны с величинами наружного диаметра наружной сонной артерии соответствующей стороны в теменной и височной долях. В обеих лобных долях линейные корреляционные связи между изучаемыми переменными существуют, что позволяет эмпирически рассчитать нормальную величину индекса лакуарности в зависимости от наружного диаметра внутренней сонной артерии и оценить пространственную геометрию артериального русла.

У женщин наблюдаются несколько другие закономерности: в правой и левой лобной долях, правой и левой теменной долях линейные корреляционные связи между величинами индекса лакуарности поверхностного артериального русла соответствующих долей и величинами наружного диаметра внутренней сонной артерии ипсилатеральной стороны отсутствуют ($r=0$, $p>0,05$). В правой височной доле линейная

связь между указанными переменными характеризуется как отрицательная, слабая ($r=-0,248$, $p<0,001$), в левой височной доле – отрицательная, средняя по силе ($r=-0,332$, $p<0,001$). Уравнение линейной регрессии, описывающее указанную связь в левой височной доле, имеет следующий вид:

$$y=0,0296x+0,5473, r^2=0,4247 \quad (4)$$

Учитывая отсутствие корреляционных связей между величинами индекса лакунарности правой височной доли и наружным диаметром внутренней сонной артерии соответствующей стороны у женщин, а также силу данной связи в левой височной доле, можно предположить, что связи между указанными переменными у женщин носят случайный, ненаправленный характер.

ВЫВОДЫ

У мужчин корреляционные связи между величинами индекса лакунарности конвексимального артериального русла и наружного диаметра внутренней сонной артерии соответствующей стороны существуют только в правой и левой лобных долях. Эти связи характеризуются как линейные, отрицательные, средние по силе. У женщин корреляционные связи между изучаемыми переменными существуют в правой и

левой височной долях (в правой височной доле это линейная, отрицательная, слабая по силе, в левой височной доле – линейная, отрицательная, средняя по силе).

Изучение фрактальной геометрии поверхностного артериального русла полушарий головного мозга в норме в зависимости от пола, возраста и других факторов поможет еще на доклинической стадии определить нарушения перфузии тканей мозга, а значит, и предупредить развитие нарушений мозгового кровообращения в будущем. В настоящее время отсутствуют эталонные значения параметров мультифрактального анализа поверхностного артериального русла полушарий головного мозга, что сдерживает применение этого перспективного метода.

Следует сказать, что использование только одного параметра мультифрактального анализа для описания геометрии сосудистого русла не может в полной мере описать особенности пространственной организации артериальной или венозной сети. Предпочтительнее использовать ряд переменных для получения полной картины вариантов индивидуальной анатомической изменчивости сосудистого русла [9]. Сказанное открывает широкие перспективы для дальнейших исследований в этой области.

Ю.В. Довгялло

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ЗАВИСИМОСТЬ ИНДЕКСА ЛАКУАРНОСТИ КОНВЕКСИТАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА ПОЛУШАРИЙ МОЗГА ОТ НАРУЖНОГО ДИАМЕТРА ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ (ГЕНДЕРНЫЙ АСПЕКТ)

Артериальное русло функционально-различных органов может быть представлено как фрактальная структура, которая описывается рядом числовых параметров, позволяющих охарактеризовать фрактал количественно, а значит, объективно. Одним из таких параметров является индекс лакунарности, описывающий равномерность распределения элементов фрактала на площади определенного размера. Изучение особенностей пространственной геометрии поверхностного артериального русла полушарий головного мозга в зависимости от пола, возраста и ряда других факторов поможет предотвратить развитие острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Целью данной работы стало изучение зависимости величины индекса лакунарности от наружного диаметра внутренней сонной артерии в зависимости от пола.

Материал и методы. В соответствии с целью и задачами работы определялся индекс лакунарности поверхностного артериального русла конвексимальной поверхности больших полушарий головного мозга 96 человек обоего пола, умерших от причин, не связан-

ных с заболеваниями сердечно-сосудистой или нервной системы (48 мужчин и 48 женщин) согласно методике box counting.

Наружный диаметр внутренней сонной артерии (в мм) определялся в ее мозговом отделе при помощи штангенциркуля «Калиброн» с электронной и механической шкалой.

Результаты и обсуждение. Для решения поставленной задачи устанавливалось наличие и характер корреляционных связей между величинами наружного диаметра внутренней сонной артерии и индекса лакунарности поверхностного артериального русла конвексимальной поверхности лобной, височной и теменной долей больших полушарий ипсилатеральной стороны в зависимости от пола. Установлено, что в группе лиц и мужского, и женского пола отсутствуют линейные корреляционные связи между величинами индекса лакунарности и наружного диаметра внутренней сонной артерии ипсилатеральной стороны без учета доли полушария.

У мужчин не установлено линейных корреляционных связей между указанными величинами в правой и левой теменной, правой и левой височных долях.

В обеих лобных долях обнаружены отрицательные, средние по силе, линейные корреляционные связи.

У женщин наблюдаются другие закономерности: в правой и левой лобной долях, правой и левой теменной долях линейные корреляционные связи между величинами индекса лакунарности поверхностного артериального русла соответствующих долей и величинами наружного диаметра внутренней сонной артерии ипсилатеральной стороны отсутствуют. В правой височной доле линейная связь между указанными переменными характеризуется как отрицательная, слабая, в левой височной доле – отрицательная,

средняя по силе

Выводы. Корреляционные связи между величинами индекса лакунарности поверхностного артериального русла и наружным диаметром внутренней сонной артерии ипсилатеральной стороны установлены только у мужчин в правой и левой лобных долях. У женщин корреляционные связи между изучаемыми переменными отсутствуют или носят случайный характер.

Ключевые слова: индекс лакунарности, мультифрактальный анализ, артерии мозга.

Yu.V. Dovgyallo

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

DEPENDENCE OF THE LACUNARITY INDEX OF THE BRAIN HEMISPHERES CONVEXITAL ARTERIAL BED ON THE EXTERNAL DIAMETER OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY (GENDER ASPECT)

The arterial bed of functionally different organs can be represented as a fractal structure, which can be described by a number of numerical parameters that make it possible to characterize the fractal quantitatively, and therefore objectively. One of these parameters is the lacunarity index, which describes the uniformity of the distribution of fractal elements over an area of a certain size. Studying the spatial geometry features of the cerebral hemispheres superficial arterial bed, depending on gender, age and a number of other factors, will help prevent the development of acute and chronic cerebrovascular accidents.

The purpose of this work was to study the dependence of the superficial arterial bed lacunarity index value on the external diameter of the internal carotid artery, depending on gender.

Material and methods. In accordance with the goal and objectives of the work, the lacunarity index of the superficial arterial bed of the cerebral hemispheres convexital surface was determined for 96 people of both sexes who died from causes not associated with diseases of the cardiovascular or nervous systems (48 men and 48 women) according to the box counting method.

The external diameter of the internal carotid artery (in mm) was determined in its cerebral section using a Calibron caliper with an electronic and mechanical scale.

Results and discussion. To solve the problem, the presence and nature of correlations between the external diameter of the internal carotid artery and the lacunarity

index of the convexital surface superficial arterial bed of the frontal, temporal and parietal lobes of the ipsilateral cerebral hemispheres, depending on gender, were established. It was founded that in the group of persons, both male and female, there are no linear correlations between the values of the lacunarity index and the external diameter of the internal carotid artery of the ipsilateral side without taking into account the lobe of the hemisphere.

In men, no linear correlations were founded between the indicated values in the right and left parietal, right and left temporal lobes. Negative, moderate in strength, linear correlations were founded in both frontal lobes.

In women, other patterns are observed: in the right and left frontal lobes, right and left parietal lobes, there are no linear correlations between the values of the lacunarity index of the superficial arterial bed of the corresponding lobes and the values of the external diameter of the internal carotid artery on the ipsilateral side. In the right temporal lobe, the linear relationship between these variables is characterized as negative, weak, in the left temporal lobe - negative, average in strength

Conclusions. Correlation between the values of the lacunarity index of the superficial arterial bed and the external diameter of the internal carotid artery of the ipsilateral side was established only in men in the right and left frontal lobes. In women, correlations between the studied variables are absent or random.

Key words: lacunarity index, multifractal analysis, cerebral arteries.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федер Е. Фракталы (пер. с англ. Ю.А. Данилов, А. Шукуров). М.: Мир; 1991. 254.
2. Степаненко А.Ю. Асимметрия структуры поверхностного сосудистого русла мозжечка человека. Морфология. 2017; 2: 46-51.
3. Трушель Н. А. Морфологические предпосылки развития нарушений мозгового кровообращения. Вестник ВГМУ. 2016; 15 (2): 44-51.
4. Гончар И.А. Прогрессирующий ишемический инсульт: функциональный исход и выживаемость. Медицин-

REFERENCES

1. Feder E. Fraktaly (per. s angl. Yu.A. Danilov, A. Shukurov). M.: Mir; 1991. 254 (in Russian).
2. Stepanenko A.Yu. Asimetriya struktury poverkhnostnogo sosudistogo rusla mozzhechka cheloveka. Morfologiya. 2017; 2: 46-51 (in Russian).
3. Trushel' N. A. Morfologicheskie predposylki razvitiya narushenii mozgovogo krovoobrashcheniya. Vestnik VGMU. 2016; 15(2): 44-51 (in Russian).
4. Gonchar, I.A. Progressiruyushchii ishemicheskii insul't: funktsional'nyi iskhod i vyzhivaemost'. Meditsinskie novosti. 2015; 2: 68-71 (in Russian).

- ские новости. 2015; 2: 68-71.
5. Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 5: 4-10.
 6. Фомин Н.Ф. Учение В.Н. Шевкуненко об индивидуальной анатомической изменчивости органов и систем тела человека – материалистический взгляд на анатомическую норму. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017; 3: 6-10.
 7. Plotnick R.E., Gardner R.H., Hargrove W.W., Prestegard K., Perlmutter M. Lacunarity analysis: a general technique for the analysis of spatial patterns. Physical Review E. Statistical Physics, Plasmas, Fluids, Related Interdisciplinary Topics. 1996; 53 (5): 5461-5468.
 8. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики. Д.: Папакица Е.К.; 2006. 214.
 9. Мандельброт Б. Фрактальная геометрия природы: пер. с англ. М.: Ин-т компьютерных исслед.; 2002. 656.
 5. Stakhovskaya, L. V. Epidemiologiya insul'ta v Rossii po rezul'tatam territorial'no-populyatsionnogo registra (2009-2010). Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Kor-sakova. 2013; 5: 4-10 (in Russian).
 6. Fomin N.F. Uchenie V.N. Shevkunenko ob individual'noi anatomicheskoi izmenchivosti organov i sistem tela che-loveka – materialisticheskii vzglyad na anatomicheskuyu normu. Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii. 2017; 3: 6-10 (in Russian).
 7. Plotnick R.E., Gardner R.H., Hargrove W.W., Prestegard K., Perlmutter M. Lacunarity analysis: a general technique for the analysis of spatial patterns. Physical Review E. Sta-tistical Physics, Plasmas, Fluids, Related Interdisciplinary Topics. 1996; 53(5): 5461-5468.
 8. Lyakh Yu.E., Gur'yanov V.G., Khomenko V.N., Panchen-ko O.A. Osnovy komp'yuternoi biostatistiki. D.: Papakitsa E.K.; 2006. 214 (in Russian).
 9. Mandel'brot B. Fraktal'naya geometriya prirody: per. s angl.. M.: In-t komp'yuternykh issled.; 2002. 656 (in Rus-sian).

УДК 616-092.4:57.037+577.152:577.118+577.123.36

С.А. Зуйков, Т.С. Одарченко, Е.В. Хомутов

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ВЛИЯНИЕ ЦИТРАТА ЖЕЛЕЗА НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

Одна из центральных проблем современной биологии – проблема дифференцировки, старения, гибели и замены клеток. Эта проблема непосредственно связана с изучением онтогенеза целого организма и является важнейшим направлением современной биологии старения [1, 2]. Установлено, что в основе многих патологических процессов в организме, приводящих к различным заболеваниям, а также преждевременному старению, лежит одно и то же явление – повреждение клеточных оболочек и других структур внутри клетки свободными радикалами (СР) кислорода [3, 4]. Среди многочисленных теорий старения СР-теория считается одной из ведущих, основные положения которой были сформулированы еще более пятидесяти лет назад. Эта теория объясняет не только механизм старения, но и широкий круг связанных с ним патологических процессов, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), возрастные иммунодепрессия и дисфункция мозга, катаракта, рак и другие заболевания, а также адаптационные процессы, направленные на коррекцию метаболических возрастных нарушений [5].

В последние годы обмен нуклеотидов и СР все чаще упоминаются вместе, одна из причин этого – связь ферментов метаболизма нуклеотидов с образованием СР. Несмотря на то, что основной системой генерации СР в клетке считаются митохондрии, а их окислительное повреждение признается одним из ведущих факторов, приводящих к старению и ассоциированным с ним заболеваниям [5, 6], все же, наряду с митохондриями, высокая продукция СР генерируется многими ферментативными и неферментативными реакциями с металлопротеинами, к одним из которых относятся ферменты пуринового обмена [7, 8]. В клетках, лишенных митохондрий, распад пуриновых нуклеотидов считается одним из ключевых процессов, нарабатывающих СР [9, 10].

К ферментам – регуляторам катаболизма пуриновых нуклеотидов относится аденозиндезаминаза (АДА, КФ 3.5.4.4) и ксантиноксидаза (КО, КФ 1.17.3.2), которые могут служить маркером

дифференцировки клеток, клеточной пролиферации, факторами роста, а также выступать ферментативными источниками образования СР [11, 12]

Установлено, что изменение активности ферментов катаболизма пуринов в плазме крови является маркером окислительного стресса (ОС), оказывая существенное влияние на производство СР [13-15]. Показано, что клетки с высоким уровнем аденозина в определенных условиях являются более устойчивыми к окислительному действию СР, способствуя усилению экспрессии глутатионпероксидазы (ГПО), тем самым защищая клетку от ОС [13, 16]. По мнению других авторов, цитопротекторный механизм защиты клеток аденозином от окислителей осуществляется через новый механизм активации клеточных антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионредуктаза [17].

Особенно актуальным является научный и практический интерес к роли микроэлементов в развитии различных возрастных патологий за счет их влияния на функционирование про- и антиоксидантных систем. Доказано, что такие микроэлементы, как железо, медь, цинк, марганец и селен, являются неотъемлемыми составляющими различных ферментных систем и могут оказывать существенное влияние на течение ишемической болезни сердца, приводя к инфаркту миокарда, преждевременному старению организма и канцерогенезу. Однако, несмотря на довольно значительное количество исследований по данной проблеме, ряд аспектов остается недостаточно исследованным, существует много противоречивых данных. Железо занимает особое место среди эссенциальных биоэлементов по своему участию в жизненно важных метаболических и физиологических функциях, а также проявлению токсических свойств при накоплении в организме человека и животных.

Железо может входить в состав активных центров окислительно-восстановительных и других ферментов, выступать активатором или ингибитором ферментов, тем самым принимая участие в регуляции биокатализа, синтеза нуклеиновых кислот, белков, липидов, протекании клеточного цикла, делении, росте и развитии клеток [18-20].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление возможного влияния цитрата железа на активность ферментов катаболизма пуринов в плазме крови людей различного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проведено *in vitro* в плазме крови 21 здорового добровольца в возрасте от 40 до 80 лет (из них 15 мужчин и 6 женщин), не имеющих онкологических патологий, сахарного диабета или другой тяжелой системной патологии. В результате эксперимента из выборки 21 человек нами не было обнаружено изменения активностей исследуемых ферментов у 2 людей (мужчины в возрасте 61 и 62 года) под действием препарата цитрат железа, поэтому для дальнейшего выявления статистически значимых результатов мы анализировали группу, состоящую из 19 человек (из них 13 мужчин и 6 женщин).

Для изучения влияния возраста на активность ферментов пуринового обмена, а также для выявления возрастных характеристик изменения активностей изучаемых ферментов под действием цитрата железа все обследуемые были разделены на две группы в зависимости от возраста: первую возрастную группу (среднего возраста) составили 9 человек возрастом от 40 до 59 лет, а вторую группу (пожилого возраста) - 10 человек в возрасте от 60 до 79 лет.

Активность АДА определяли по методу Н.М. Kalckar в модификации G.L. Tritsch и выражали в нмоль/(мин×мг) [21]. Определение активности КО (в мкмоль/(мин×мг)) основано на способности фермента генерировать O₂⁻, о содержании которого судили по скорости восстановления нитросинего тетразолия в формазан [22]. Определение общего белка проводили в соответствии с методикой описанной Лоури [23].

Для исследования влияния железа на активность ферментов пуринового обмена использовался концентрат цитрата железа в виде порошка, который был предварительно разведен в 0,1 М Na-фосфатном буфере, pH 7,0 (для определения активности АДА) или в 0,05 М натрий-фосфатном буфере, pH 7,8 с 1 мМ ЭДТА (для

определения активности КО), в концентрации 1500 мкг на 10 мл буфера.

Чтобы выявить дозозависимое влияние железа на активность АДА и КО, нами были предварительно использованы следующие концентрации цитрата железа: 5; 10; 15; 25 и 50 мкг/мл, предварительно полученные из концентрата раствора цитрата железа. Выполнив эксперимент в плазме крови 5 добровольцев, мы обнаружили, что ингибирующий эффект железа на активность ферментов пуринового обмена был выявлен только при концентрации цитрата железа 5 мкг/мл, поэтому дальнейшее исследование влияния железа на активность АДА и КО в плазме крови мы проводили при данных концентрациях препарата.

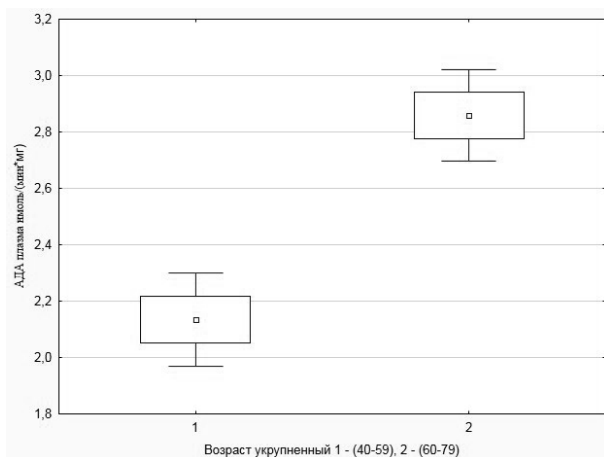
Определение всех исследуемых показателей проводилось спектрофотометрически и регистрировалось на спектрофотометре Specord-200. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 10.0» Statsoft, USA. Цифровые данные представлены в виде средних значений (M) и их стандартных отклонений (σ). Различия между средними величинами считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Все исследования проводились при согласии добровольцев, предварительно детально ознакомленных с задачами исследования и давших свое письменное, информированное согласие на отборы проб, которые осуществлялись под непосредственным контролем врача. Исследование соответствует этическим принципам клинических испытаний и положениям Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, не нарушает интересы пациента и не вредит его здоровью (Комиссия по биоэтике ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»). Авторы сообщают (заявляют), что не имеют конкурирующих интересов.

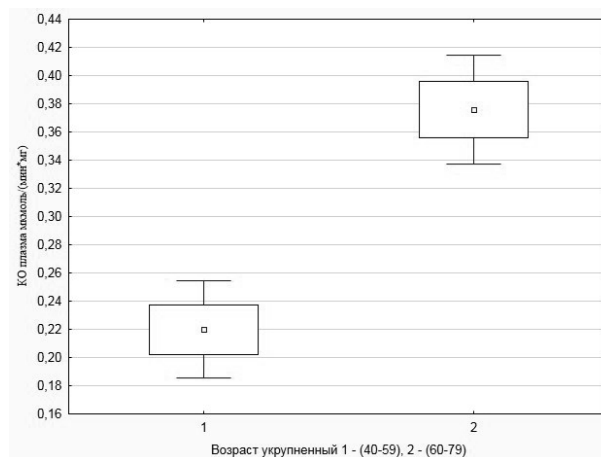
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведя сравнение полученных активностей АДА и КО в группе 40-59 лет и 60-79 лет, можно наблюдать, что активность ферментов пуринового обмена в плазме крови у людей пожилого возраста (60-79 лет) достоверно выше, чем у людей среднего возраста (40-59 лет) (рис. 1.).

Это соответствует полученным нами ранее результатам, а также не противоречит имеющимся данным литературы о повышении данных ферментов в плазме крови при старении и заболеваниях, ассоциированных со старением, таких как ССЗ, атеросклероз, нейродегенеративные, ревматоидные, онкологические заболевания и многие другие [24, 25].



Изменение активности АДА



Изменение активности КО

Рис. 1. Изменение активностей ферментов пуринового обмена в плазме крови при старении (M±σ). * – значения показателей статистически значимы при p<0,05.

Следовательно, ускорение пуринового обмена после 60 лет, что проявляется повышением активностей АДА и КО в плазме крови, способствует усиленной наработке СР, которые по механизму обратной связи еще больше стимулируют данный метаболизм и нарушают работу различных белков, в том числе входящих в систему защиты от СР, приводя к их окислению. К таким белкам относятся ферменты антиоксидантной защиты и транспортные белки – липопротеины, альбумины, глобулины и другие [5, 26, 27]. После этого нами была проведена сравнительная оценка влияния цитрата железа на активность ферментов катаболизма пуриновых нуклеотидов. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что добавление раствора цитрата железа концентрацией 5 мкг/мл оказывает ингибирующее влияние на работу ключевых ферментов распада пуриновых нуклеотидов – АДА и КО, как у пожилых людей, так и у людей среднего возраста, приводя к снижению их активности (рис. 2.).

Так, в плазме крови людей среднего возраста при добавлении цитрата железа происходит достоверное снижение активности АДА в 1,8 раза и КО – в 2,5 раза. При этом у людей пожилого возраста активность исследованных ферментов также статистически значимо снижается в присутствии раствора цитрата железа – в 1,4 раза для АДА и в 1,9 раза для КО соответственно. Следовательно, из полученных результатов видно, что более выраженный ингибирующий эффект препарата цитрат железа на активности исследуемых ферментов в плазме крови проявляется у людей среднего возраста (40-59 лет).

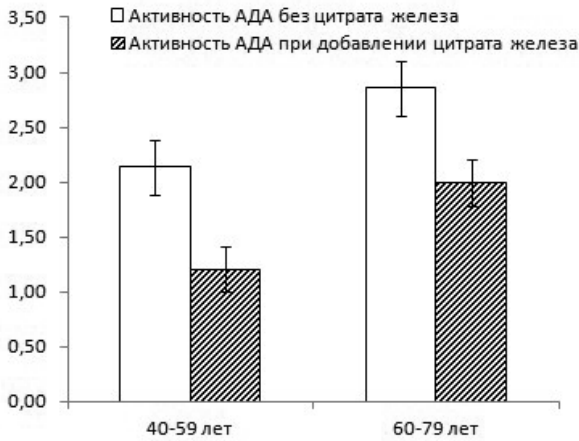
Как известно, уровень активности АДА определяет соотношение в клетке концентраций аде-

нозина и инозина – при снижении активности АДА происходит повышение аденозина. Аденозин является регуляторной молекулой, осуществляющей контроль над функцией клеток не только иммунной, но и нервно-мышечной, секреторной и многих других систем, подобно циклическим нуклеотидам и ионам кальция (Ca²⁺) [28, 29]. Следовательно, подавление активности АДА, вызванное действием цитрата железа, сохраняет аденозин для последующих его эффектов.

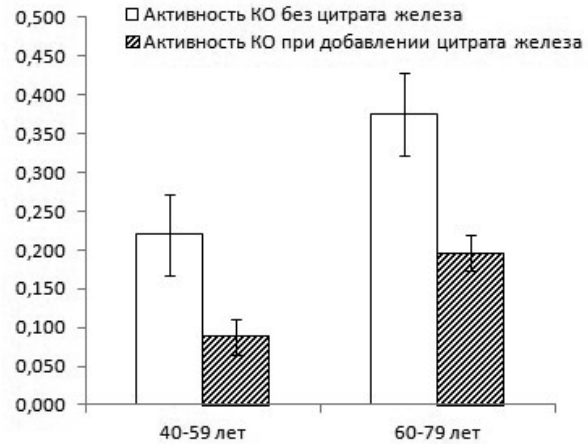
Известно, что в нормальных условиях КО находится преимущественно в ксантиндегидрогеназной (КДГ) форме и может обратимо или необратимо переходить в КО, в результате соответственно образования дисульфидных связей цистеиновых остатков (Cys535 и Cys992), а также с участием сульфгидрильных оксидаз [30] или ограниченного протеолиза [31] с вовлечением Ca²⁺-зависимых протеаз.

Своеобразие действия этого фермента заключается в том, что он представляет собой как бы комплекс, функционирующий двояко: фермент может работать как оксидаза и как дегидрогеназа. По соотношению активности КО и КДГ можно судить о напряженности оксидантных и антиоксидантных процессов.

В плазме крови в основном весь фермент находится в оксидазной форме в результате действия сывороточных протеаз [32]. Установлено, что в условиях гипоксии происходит истощение запасов АТФ, приводя к изменению мембранного градиента Ca²⁺. Повышение уровня Ca²⁺ активирует Ca²⁺-зависимые протеазы, которые в свою очередь участвуют в превращении КДГ в КО, способствуя повышению продукции СР, которые по принципу обратной связи еще больше



Изменение активности АДА



Изменение активности КО

Рис. 2. Изменение активностей ферментов пуринового обмена в плазме крови у людей разного возраста при добавлении цитрата железа «Синтезит» ($M \pm \sigma$). * – значения показателей статистически значимы при $p < 0,05$.

стимулируют активность фермента, усугубляя состояние ОС [33]. Таким образом, при ингибировании КО цитратом железа происходит снижение уровня СР, нормализуя окислительный потенциал плазмы крови.

Отдельно хотелось бы обратить внимание на тот факт, что изначально для исследования была использована плазма крови и гемолизат эритроцитов 21 здорового добровольца (см. материалы и методы). Однако в результате исследования в плазме крови у 2-х добровольцев мужского пола, входящих в группу в возрасте 60-79 лет, каких либо изменений в активностях ферментов пуринового обмена под действием раствора цитрата железа обнаружено не было. При этом активности исследуемых ферментов у них были достоверно выше, чем у людей в возрасте 40-59 лет.

В данном случае отсутствие какого либо влияния цитрата железа на показатели активностей ферментов пуринового обмена у этих добровольцев, кровь которых использовали при проведении исследования, возможно, связано с индивидуальными особенностями организма. Этот факт нуждается в дополнительном исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в эксперименте *in vitro* доказана способность препарата цитрат железа концентрацией 5 мкг/мл снижать активность ключевых ферментов распада пуриновых нуклеотидов в плазме крови. Обнаруженный эффект отмечается в подавляющем большинстве (90%) использованных образцов периферической крови. Более выраженный ингибирующий эффект раствора цитрат железа проявляется в группе людей среднего возраста (40-59 лет).

С.А. Зуйков, Т.С. Одарченко, Е.В. Хомутов

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ВЛИЯНИЕ ЦИТРАТА ЖЕЛЕЗА НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

Цель. Данная статья посвящена результатам исследования особенностей изменения активностей ферментов пуринового обмена – аденозиндезаминазы и ксантиноксидазы в плазме крови людей разного возраста под влиянием раствора цитрата железа. Материалы и методы. Настоящее исследование проведено *in vitro* в плазме крови 21 здорового добровольца в возрасте от 40 до 80 лет. Было изучено влияние раствора цитрата железа в концентрации 5 мкг/мл на активность ферментов пуринового обмена. Результаты.

Установлено, что добавление раствора цитрата железа концентрацией 5 мкг/мл оказывает ингибирующее влияние на работу ключевых ферментов распада пуриновых нуклеотидов как у пожилых людей, так и у людей среднего возраста, приводя к снижению их активности. Однако более выраженный ингибирующий эффект препарата цитрат железа на активности исследуемых ферментов в плазме крови проявляется у людей среднего возраста (40-59 лет) Заключение. Таким образом, в эксперименте *in vitro* доказана спо-

способность препарата цитрат железа снижать активность ключевых ферментов распада пуриновых нуклеотидов в плазме крови. Обнаруженный эффект отмечается в подавляющем большинстве (90%) исполь-

зованных образцов периферической крови.

Ключевые слова: аденозиндезаминаза, ксантиноксидаза, пуриновый обмен, возраст, цитрат железа.

S.A. Zuikov, T.S. Odarchenko, E.V. Khomutov

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

INFLUENCE OF IRON CITRATE ON THE ACTIVITY OF PURINE EXCHANGE ENZYMES

The aim. This article is devoted to the results of a study of the features of changes in the activities of the enzymes of purine metabolism - adenosine deaminase and xanthine oxidase in the blood plasma of people of different ages under the influence of iron citrate solution. Materials and methods. The present study was carried out in vitro in the blood plasma of 21 apparently healthy volunteers aged 40 to 80 years. The effect of a solution of iron citrate at a concentration of 5 µg/ml on the activity of enzymes of purine metabolism was studied. Results. It was found that the addition of a solution of iron citrate with a concentration of 5 µg/ml has an inhibitory effect on the work of key enzymes of the breakdown

of purine nucleotides, both in the elderly and in middle-aged people, leading to a decrease in their activity. However, a more pronounced inhibitory effect of the preparation of iron citrate on the activity of the studied enzymes in blood plasma is manifested in middle-aged people (40-59 years). Conclusion. Thus, in an in vitro experiment, the ability of the preparation of iron citrate to reduce the activity of key enzymes of the breakdown of purine nucleotides in blood plasma was proved. The observed effect is observed in the overwhelming majority (90%) of the used peripheral blood samples.

Key words: adenosine deaminase, xanthine oxidase, purine metabolism, age, iron citrate.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубинская В.А. Онтогенез и современные теории старения человека (обзор литературы). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015; 10: 26-36.
2. Goldsmith T. Evolution of aging theories: Why modern programmed aging concepts are transforming medical research. Biochemistry (Moscow). 2016; 81 (12): 1406-1412. doi: 10.1134/s0006297916120026/
3. Pomatto L.C.D., Davies K.J.A. Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing. Free Radic Biol Med. 2018; 20 (124): 420-430. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.016.
4. Liguori I., Russo G., Curcio F. et al. Oxidative stress, aging, and diseases. Clin Interv Aging. 2018; 26 (13): 757-772. doi: 10.2147/CIA.S158513.
5. Wang C.H., Wu S.B., Wu Y.T., Wei Y.H. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: implication in the pathophysiology of aging. Exp. Biol Med. 2013; 238 (5): 450-460. doi: 10.1177/1535370213493069.
6. Peoples J.N., Saraf A., Ghazal N., Pham T.T., Kwong J.Q. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. Exp Mol Med. 2019; 51 (12): 1-13. doi: 10.1038/s12276-019-0355-7.
7. Griffiths H.R., Dias I.H., Willetts R.S., Devitt A. Redox regulation of protein damage in plasma. Redox. Biol. 2014; 2: 430-435. doi:10.1016/j.redox.2014.01.010.
8. Ilatovskaya D.V., Pavlov T.S., Levchenko V., Staruschenko A. ROS production as a common mechanism of ENaC regulation by EGF, insulin, and IGF-1. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2013; 304 (1): 102-111. doi:10.1152/ajpcell.00231.2012.
9. Boban M., Kocic G., Radenkovic S. et al. Circulating purine compounds, uric acid, and xanthine oxidase/dehydrogenase relationship in essential hypertension and end stage renal disease. Ren. Fail. 2014; 36 (4): 613-618. doi:10.3109/0886022X.2014.882240.
10. Liu D., Yun Y., Yang D., et al. What Is the Biological Function of Uric Acid? An Antioxidant for Neural Protection or a Biomarker for Cell Death. Disease Markers. 2019; 31: 1-9. doi: 10.1155/2019/4081962.

REFERENCES

1. Dubinskaja V.A. Ontogenez i sovremennye teorii starenija cheloveka (obzor literatury). Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. 2015; 10: 26-36 (in Russian).
2. Goldsmith T. Evolution of aging theories: Why modern programmed aging concepts are transforming medical research. Biochemistry (Moscow). 2016; 81 (12): 1406-1412. doi: 10.1134/s0006297916120026/
3. Pomatto L.C.D., Davies K.J.A. Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing. Free Radic Biol Med. 2018; 20 (124): 420-430. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.016.
4. Liguori I., Russo G., Curcio F. et al. Oxidative stress, aging, and diseases. Clin Interv Aging. 2018; 26 (13): 757-772. doi: 10.2147/CIA.S158513.
5. Wang C.H., Wu S.B., Wu Y.T., Wei Y.H. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: implication in the pathophysiology of aging. Exp. Biol Med. 2013; 238 (5): 450-460. doi: 10.1177/1535370213493069.
6. Peoples J.N., Saraf A., Ghazal N., Pham T.T., Kwong J.Q. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. Exp Mol Med. 2019; 51 (12): 1-13. doi: 10.1038/s12276-019-0355-7.
7. Griffiths H.R., Dias I.H., Willetts R.S., Devitt A. Redox regulation of protein damage in plasma. Redox. Biol. 2014; 2: 430-435. doi:10.1016/j.redox.2014.01.010.
8. Ilatovskaya D.V., Pavlov T.S., Levchenko V., Staruschenko A. ROS production as a common mechanism of ENaC regulation by EGF, insulin, and IGF-1. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2013; 304 (1): 102-111. doi:10.1152/ajpcell.00231.2012.
9. Boban M., Kocic G., Radenkovic S. et al. Circulating purine compounds, uric acid, and xanthine oxidase/dehydrogenase relationship in essential hypertension and end stage renal disease. Ren. Fail. 2014; 36 (4): 613-618. doi:10.3109/0886022X.2014.882240.
10. Liu D., Yun Y., Yang D., et al. What Is the Biological Function of Uric Acid? An Antioxidant for Neural Protection or a Biomarker for Cell Death. Disease Markers. 2019; 31: 1-9. doi: 10.1155/2019/4081962.

11. Aydin M., Oktar S., Yonden Z., et al. Direct and indirect effects of kisspeptin on liver oxidant and antioxidant systems in young male rats. *Cell Biochem. Funct.* 2010; 28 (4): 293-299. doi: 10.1002/cbf.1656.
12. Hille R., Nishino T., Bittner F. Molybdenum enzymes in higher organisms. *Coord. Chem. Rev.* 2011; 255: 1179-1205. doi: 10.1016/j.ccr.2010.11.034.
13. Erkilic K., Evereklioglu C., Cekmen M. et al. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behcet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations. *Mediators Inflamm.* 2003; 12 (2): 107-116.
14. Zhou F.L., Zhang W.G., Wei Y.C. et al. Involvement of oxidative stress in the relapse of acute myeloid leukemia. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (20): 15010-15015. doi: 10.1074/jbc.M110.103713.
15. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Присяжнюк М.В., Паламарчук Ю.С., Белевцова Э.Л. Базовые аспекты пуринового обмена в физиологических и патологических условиях (обзор литературы и собственные данные). *Медико-социальные проблемы семьи.* 2021; Т. 26, 4: 64-71.
16. Zhang Y., Handy D.E., Loscalzo J. Adenosine-dependent induction of glutathione peroxidase 1 in human primary endothelial cells and protection against oxidative stress. *Circ. Res.* 2005; 96 (8): 831-837.
17. Maggirwar S.B., Dhanraj D.N., Somani S.M., Ramkumar V. Adenosine acts as an endogenous activator of the cellular antioxidant defense system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 201 (2): 508-515.
18. Скельний А.В. Хімічні елементи у фізіології й екології людини. М.: Наука, 2004. 98.
19. Wang J., Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J.* 2011; 434 (3): 365-381.
20. Peng Ji, Eric B Nonnecke, Nicole Doan, Bo Lönnnerdal, Bie Tan, Excess Iron Enhances Purine Catabolism Through Activation of Xanthine Oxidase and Impairs Myelination in the Hippocampus of Nursing Piglets. *The Journal of Nutrition.* 2019; 149 (11): 1911-1919. doi: 10.1093/jn/nxz166.
21. Tritsch G.L. Validity of the continuous spectrophotometric assay of Kalckar for adenosine deaminase activity. *Anal. Biochem.* 1983; 129 (1): 207-209.
22. Медичинські лабораторні технології: керівництво по клінічній лабораторній діагностиці: в 2 т. Под ред. А.И. Карпищенко. 3-е изд., перераб. и доп. Том 2. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2013: 40-41.
23. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193 (1): 265-275.
24. Зуйков С.А. Исследование обмена нуклеотидов и его взаимосвязи с прооксидантной и антиоксидантной системами у людей различного возраста. *Успехи геронтологии.* 2014; 27 (3): 463-467.
25. Бакурова О.М., Попович О.Ю., Миронова К.О. и др. Зміни активності аденозиндезамінази при підвищеному онкоризку та карциномах різної локалізації. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»: зб. наук. праць.* – Ужгород: Вид-во Ужгородського Нац. ун-ту. 2011; 3 (42): 6-8.
26. Wu N.N., Zhang Y., Ren J. Mitophagy, Mitochondrial Dynamics, and Homeostasis in Cardiovascular Aging. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 4; 2019: 9825061. doi: 10.1155/2019/9825061.
27. Gul I., Gokbel H., Belviranli M. et al. Oxidative stress and antioxidant defense in plasma after repeated bouts of supramaximal exercise: the effect of coenzyme Q10. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 2011; 51 (2): 305-312.
28. Lai Y.P., Kuo L.C., Lin B.R. et al. CD28 engagement inhibits CD73-mediated regulatory activity of CD8+ T cells. *Commun Biol.* 2021; 19, 4 (1): 595. doi: 10.1038/s42003-021-02119-9.
29. Allard B., Allard D., Buisseret L., Stagg J. The adenosine pathway in immuno-oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020; 17 (10): 611-629. doi: 10.1038/s41571-020-0382-2.
30. Nishino T., Okamoto K., Kawaguchi Y. et al. Mechanism of the conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine
11. Aydin M., Oktar S., Yonden Z., et al. Direct and indirect effects of kisspeptin on liver oxidant and antioxidant systems in young male rats. *Cell Biochem. Funct.* 2010; 28 (4): 293-299. doi: 10.1002/cbf.1656.
12. Hille R., Nishino T., Bittner F. Molybdenum enzymes in higher organisms. *Coord. Chem. Rev.* 2011; 255: 1179-1205. doi: 10.1016/j.ccr.2010.11.034.
13. Erkilic K., Evereklioglu C., Cekmen M. et al. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behcet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations. *Mediators Inflamm.* 2003; 12 (2): 107-116.
14. Zhou F.L., Zhang W.G., Wei Y.C. et al. Involvement of oxidative stress in the relapse of acute myeloid leukemia. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (20): 15010-15015. doi: 10.1074/jbc.M110.103713.
15. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Prisyazhnyuk M.V., Palamarчук Yu.S., Belevtsova E.L. Bazovye aspekty purinovo-govogo obmena v fiziologicheskikh i patologicheskikh usloviyakh (obzor literatury i sobstvennyye dannyye). *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i.* 2021; T. 26, 4: 64-71.
16. Zhang Y., Handy D.E., Loscalzo J. Adenosine-dependent induction of glutathione peroxidase 1 in human primary endothelial cells and protection against oxidative stress. *Circ. Res.* 2005; 96 (8): 831-837.
17. Maggirwar S.B., Dhanraj D.N., Somani S.M., Ramkumar V. Adenosine acts as an endogenous activator of the cellular antioxidant defense system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 201 (2): 508-515.
18. Skel'niy A.V. Himichni elementi u fiziologii j ekologii ljudini. М.: Nauka, 2004. 98. (in Russian)
19. Wang J., Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J.* 2011; 434 (3): 365-381.
20. Peng Ji, Eric B Nonnecke, Nicole Doan, Bo Lönnnerdal, Bie Tan, Excess Iron Enhances Purine Catabolism Through Activation of Xanthine Oxidase and Impairs Myelination in the Hippocampus of Nursing Piglets. *The Journal of Nutrition.* 2019; 149 (11): 1911-1919. doi: 10.1093/jn/nxz166.
21. Tritsch G.L. Validity of the continuous spectrophotometric assay of Kalckar for adenosine deaminase activity. *Anal. Biochem.* 1983; 129 (1): 207-209.
22. Meditsinskie laboratornye tekhnologii: rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike: v 2 t. Pod red. A.I. Karpishchenko. 3-e izd., pererab. i dop. Tom 2. М.: GEOTAR-Media; 2013: 40-41 (in Russian).
23. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193 (1): 265-275.
24. Zuykov S.A. Issledovanie obmena nukleotidov i ego vzaimosvyazi s prooksidantnoj i antioksidantnoj sistemaми u ljudej razlichnogo vozrasta. *Uspehi gerontologii.* 2014; 27(3):463-467. (in Russian).
25. Bakurova O.M., Popovich O.Ju., Mironova K.O., i dr. Zmini aktivnosti adenzindezaminazi pri pidvishhenomu onkoriziku ta karcinomah riznoi lokalizacii. *Naukovij visnik Uzhgorods'kogo universitetu, serija «Medicina»: zb. nauk. prac'.* – Uzhgorod: Vid-vo Uzhgorods'kogo Nac. un tu. 2011;3(42):6-8 (in Russian).
26. Wu N.N., Zhang Y., Ren J. Mitophagy, Mitochondrial Dynamics, and Homeostasis in Cardiovascular Aging. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 4; 2019: 9825061. doi: 10.1155/2019/9825061.
27. Gul I., Gokbel H., Belviranli M. et al. Oxidative stress and antioxidant defense in plasma after repeated bouts of supramaximal exercise: the effect of coenzyme Q10. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 2011; 51 (2): 305-312.
28. Lai Y.P., Kuo L.C., Lin B.R. et al. CD28 engagement inhibits CD73-mediated regulatory activity of CD8+ T cells. *Commun Biol.* 2021; 19, 4 (1): 595. doi: 10.1038/s42003-021-02119-9.
29. Allard B., Allard D., Buisseret L., Stagg J. The adenosine pathway in immuno-oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020; 17 (10): 611-629. doi: 10.1038/s41571-020-0382-2.
30. Nishino T., Okamoto K., Kawaguchi Y. et al. Mechanism of the conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine

- of the conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase: identification of the two cysteine disulfide bonds and crystal structure of a non-convertible rat liver xanthine dehydrogenase mutant. *J. Biol. Chem.* 2005; Vol. 280, 26: 24888-24894.
31. Vorbach C., Harrison R., Capecchi M.R. Xanthine oxidoreductase is central to the evolution and function of the innate immune system. *Trends Immunol.* 2003; 24 (9): 512-517.
32. Bortolotti M., Polito L., Battelli M.G., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase: One enzyme for multiple physiological tasks. *Redox Biol.* 2021; 41: 101882. doi: 10.1016/j.redox.2021.101882.
33. Yan L., Liu Z., Zhang C. Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys.* 2014; 70 (3): 1597-1601. doi: 10.1007/s12013-014-0101-7.
- oxidase: identification of the two cysteine disulfide bonds and crystal structure of a non-convertible rat liver xanthine dehydrogenase mutant. *J. Biol. Chem.* 2005; Vol. 280, 26: 24888-24894.
31. Vorbach C., Harrison R., Capecchi M.R. Xanthine oxidoreductase is central to the evolution and function of the innate immune system. *Trends Immunol.* 2003; 24 (9): 512-517.
32. Bortolotti M., Polito L., Battelli M.G., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase: One enzyme for multiple physiological tasks. *Redox Biol.* 2021; 41: 101882. doi: 10.1016/j.redox.2021.101882.
33. Yan L., Liu Z., Zhang C. Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys.* 2014; 70 (3): 1597-1601. doi: 10.1007/s12013-014-0101-7.

УДК [616.711.6+616.728.2]-07-089

А.Н. Лихолетов, Г.В. Лобанов, И.В. Коктышев

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО И ВЕРТЕБРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С HIP-SPINE СИНДРОМОМ

Сочетанные заболевания позвоночника и тазобедренных суставов являются актуальной медицинской и социально-экономической проблемой из-за их высокой распространенности [1-3], в зарубежной литературе эта патология обозначена термином «hip-spine syndrome» (HSS), а в отечественной – коксо-вертебральный синдром [1, 4-6]. По данным разных авторов, распространенность заболеваемости HSS колеблется в пределах 10-70% от общей патологии дегенеративно-дистрофических заболеваний [7]. Считается, что основную патогенетическую роль в развитии патологии в системе «пояснично-крестцовый отдел позвоночника-таз-тазобедренные суставы» играет возникновение первичной проблемы в одном из звеньев цепи, в которую в дальнейшем вовлекаются все элементы [8, 9]. Первичным фактором патологических процессов в тазобедренном суставе и пояснично-крестцовом отделе позвоночника принято считать нарушение пространственного положения таза, которое влечет за собой перераспределение нагрузки [10, 11, 12]. При сочетании двух патологий различных анатомических областей возникает вопрос определения, какая именно морфологическая составляющая HSS является первичной [10]. Одни авторы считают коксартроз предпосылкой развития дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, другие первопричиной считают патологию позвоночника.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести сравнительную характеристику вертеброврологической составляющей hip-spine синдрома у пациентов ортопедического и нейровертеброврологического профиля.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование 344 пациентов с сочетанной дегенеративно-дистрофической патологией пояснично-

крестцового отдела позвоночника и тазобедренных суставов, укладывающейся в современное понятие о hip-spine синдроме. Пациенты лечились в период с 2010 по 2021 год в Республиканском травматологическом центре. Мужчин было 149, женщин – 195. Из общей группы 251 человек (группа 1) был госпитализирован в отделение ортопедического профиля для лечения по поводу коксартроза, 93 человека (группа 2) – в отделение нейровертеброврологического профиля в связи с преобладанием клинических проявлений патологии позвоночника. Возраст составил от 41 до 84 лет. Пациенты были распределены на 5 подгрупп на основании выявленного преобладания анатомо-функциональных изменений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника:

1 подгруппа – пациенты с наличием сегментарной нестабильности. Критерий включения в подгруппу – выявление нестабильности от 3-4 мм в одном или нескольких позвоночно-двигательных сегментах (ПДС) (на основании клинических проявлений и данных функциональной рентгенографии) [13].

2 подгруппа – пациенты с дегенеративным сколиозом, выявленным при рентгенографии (с уточнением диагноза при проведении спиральной компьютерной томографии (СКТ) и при наличии клинических показаний) [14].

3 подгруппа – пациенты со спондилолистезом от 3 мм и более. Включены больные со стабильным спондилолистезом, поскольку наблюдения нестабильности были отнесены в подгруппу 1 (нестабильность) [15].

4 подгруппа – пациенты с передним (дисковым) стенозом позвоночного канала (устанавливались по данным магниторезонансной томографии (МРТ) [7].

5 подгруппа – пациенты с циркулярным стенозом позвоночного канала (устанавливались по данным МРТ) [7].

Оценка стадий коксартроза проводилась по классификации Kellgren и Lawrence [16]. На амбулаторном этапе были выявлены показания к эндопротезированию – как правило, коксартроз III-IV степени с нарушением функции, что явилось основанием для госпитализации пациентов в ортопедическое отделение при условии согласия пациента на оперативное лечение. Показанием к госпитализации больных группы 2 (нейроортопедическое отделение) было выявление на амбулаторном этапе вертебральной патологии при неэффективности консервативного лечения.

Материалы исследования были проанализированы в статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, коррек-

тировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов собраны в электронные таблицы Microsoft Excel 2013-2016 16.0. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для сравнения двух независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределе-

Таблица 1.
Распределение пациентов с HSS, лечившихся на базе ортопедического отделения (группа 1), по полу и возрасту (абс./ P±m, %)

Вертебральная патология	Всего больных	Пол		Возраст	
		мужчины	женщины	до 61 года	61 год и старше
Сегментарная нестабильность	69 27,5±2,8	37 14,7±2,2	32 12,7±2,1	46 18,3±2,4*	23 9,2±1,8
Дегенеративный сколиоз	35 13,9±2,2	14 5,6±1,4	21 8,4±1,7	25 10,0±1,9*	10 4,0±1,2
Спондилолистез	34 13,5±2,2	13 5,2±1,4	21 8,4±1,7	10 4,0±1,2*	24 9,6±1,9
Стеноз передний (дисковый)	90 35,9±3,0	37 14,7±2,2	53 21,1±2,6	52 20,7±2,6	38 15,1±2,3
Стеноз циркулярный	23 9,2±1,8	13 5,2±1,4	10 4,0±1,2	10 4,0±1,2	13 5,2±1,4
Всего	251 100,0	114 45,4±3,1	137 54,6±3,1	143 57,0±3,1*	108 43,0±3,1

Примечание: * – статистически значимое различие (p<0,05) между соответствующими группами.

Таблица 2.
Распределение пациентов с HSS, лечившихся на базе нейровертебрологического отделения (группа 2) по полу и возрасту (абс./ P±m, %)

Вертебральная патология	Всего больных	Пол		Возраст	
		мужчины	женщины	до 61 года	61 год и старше
Сегментарная нестабильность	5 5,4±2,3	2 2,2±1,5	3 3,2±1,8	2 2,2±1,5	3 3,2±1,8
Дегенеративный сколиоз	8 8,6±2,9	3 3,2±1,8	5 5,4±2,3	4 4,3±2,1	4 4,3±2,1
Спондилолистез	26 28,0±4,7	9 9,7±3,1	17 18,3±4,0	9 9,7±3,1	17 18,3±4,0
Стеноз передний (дисковый)	13 14,0±3,6	6 6,5±2,5	7 7,5±2,7	8 8,6±2,9	5 5,4±2,3
Стеноз циркулярный	41 44,0±5,1	15 16,1±3,8	26 28,0±4,7	16 17,2±3,9	25 26,9±4,6
Всего	93 100,0	35 37,6±5,0	58 62,4±5,0	39 41,9±5,1	54 58,1±5,1

ния данных использовался U-критерий Манна-Уитни [17-19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблицах 1 и 2. При определении возрастных групп условной границей был взят возраст 61 год, поскольку именно он на протяжении основного периода изучения определялся для большинства населения как граница активной трудоспособности.

Сравнение полученных данных показывает существенное и статистически значимое различие в распределении выделенных видов вертебральной патологии. В группе 1 преобладали передний стеноз (90/35,9±3,0%) и сегментарная нестабильность (69/27,5±2,8%), тогда как в группе 2 наиболее часто встречались спондилоли-

стез (26/28,0±4,7%) и циркулярный (концентрический) стеноз (41/44,0±5,1%). Это дает основание для предварительного вывода о том, что именно последние в основном определяли тяжесть вертебрального компонента и его доминирование в клинике НСС.

При сравнении остальных представленных в таблицах данных обращает на себя внимание отсутствие значимых различий распределения пациентов по полу по группам в целом, однако отмечается преобладание женщин как в целом, так и большинстве изученных подгрупп.

В возрастном аспекте установлено преобладание пациентов старшей возрастной группы в подгруппах со спондилолистезом, тенденция к старшему возрасту при доминировании вертебральной патологии (нейровертебрологическое отделение). В то же время в группе 1 (ортопеди-

Таблица 3.
Характеристика коксартроза у пациентов группы 1 (ортопедическое отделение) (абс./ P±m, %)

Вертебральная патология	Всего больных	Характеристика коксартроза				
		1-сторонний	2-сторонний	Стадия		
				II	III	IV
Сегментарная нестабильность	69 27,5±2,8	22 8,8±1,8	47 18,7±2,5*	2 0,8±0,6	64 25,5±2,8*	3 1,2±0,7
Дегенеративный сколиоз	35 13,9±2,2	7 2,8±1,7	28 11,2±2,0*	1 0,4±0,4	33 13,1±2,1*	1 0,4±0,4
Спондилолистез	34 13,5±2,2	10 4,0±1,2	24 9,6±1,9*	1 0,4±0,4	31 12,4±2,1*	2 0,8±0,6
Стеноз передний (дисковый)	90 35,9±3,0	28 11,2±2,0	62 24,7±2,7*	2 0,8±0,6	82 32,7±3,0*	6 2,4±1,0
Стеноз циркулярный	23 9,2±1,8	11 4,4±1,3	12 4,8±1,3	2 0,8±0,6	18 7,2±1,6*	3 1,2±0,7
Всего	251 100,0	78 31,1±2,9	173 68,9±2,9*	8 3,2±1,1	228 90,8±1,8*	15 6,0±1,5

Примечание: * – статистически значимое различие (p<0,05) между соответствующими группами.

Таблица 4.
Характеристика коксартроза у пациентов группы 2 (нейровертебрологическое отделение) (абс./ P±m, %)

Вертебральная патология	Всего больных	Характеристика коксартроза				
		1-сторонний	2-сторонний	Стадия		
				II	III	IV
Сегментарная нестабильность	5 5,4±2,3	2 2,2±1,5	3 3,2±1,8	1 1,1±1,1	3 3,2±1,8	1 1,1±1,1
Дегенеративный сколиоз	8 8,6±2,9	4 4,3±2,1	4 4,3±2,1	4 4,3±2,1	2 2,2±1,5	2 2,2±1,5
Спондилолистез	26 28,0±4,7	8 8,6±2,9	18 19,4±4,1	5 5,4±2,3	10 10,8±3,2	11 11,8±3,3
Стеноз передний (дисковый)	13 14,0±3,6	4 4,3±2,1	9 9,7±3,1	6 6,5±2,5	5 5,4±2,3	2 2,2±1,5
Стеноз циркулярный	41 44,0±5,1	8 8,6±2,9	33 35,5±5,0*	18 19,4±4,1	12 12,9±3,5	11 11,8±3,3
Всего	93 100,0	26 28,0±4,7	67 72,0±4,7*	34 36,6±5,0	32 34,4±4,9	27 29,0±4,7

Примечание: * – статистически значимое различие (p<0,05) между соответствующими группами.

ческое отделение) среди пациентов с сегментарной нестабильностью и дегенеративным сколиозом преобладали лица более молодого возраста (до 61 года).

В таблицах 3 и 4 представлены некоторые характеристики коксартроза у пациентов двух исследуемых групп (одно- и двусторонний процесс, распределение по стадиям). Установлено, что у пациентов всех подгрупп преобладал двусторонний процесс. При двустороннем процессе в таблицу вносили показатель «худшего» сустава, поскольку именно его патология была основанием для госпитализации.

В группе 1 выявлено несомненное доминирование III стадии коксартроза (228/90,8±1,8%), поскольку именно выявление этой стадии было основанием для госпитализации и эндопротезирования. Присутствие больных с IV стадией (6,0%) объяснялось поздним обращением пациентов.

Количество больных со II стадией процесса было незначительным (8/3,2±1,1%), госпита-

лизация объяснялась выраженностью болевого синдрома, однако нельзя исключить и недооценку значимости вертебрального компонента в формировании болевого синдрома на этой стадии коксартроза.

Существенно отличалось распределение стадий коксартроза у больных группы 2 с доминированием вертебральной патологии, где оно не имело значимых различий, а вторая стадия в абсолютных цифрах оказалась наиболее часто встречающейся (34/36,6±5,0%). Такое распределение объясняется тем, что показания к госпитализации определялись содержанием вертебрального компонента, тогда как стадия коксартроза принималась во внимание, но не была определяющей, учитывая профиль госпитализации.

Помимо степени коксартроза, а также наличия одно- или двустороннего процесса, на функцию позвоночника в условиях НСС влияет степень асимметрии осевой нагрузки на нижние конечности и позвоночник при опоре и пере-

Таблица 5.

Частота асимметричной осевой нагрузки у больных группы 1 и ее непосредственные причины (абс./ P±m, %)

Вертебральная патология	Всего больных	1-сторонний коксартроз	Разные стадии при 2-стороннем коксартрозе	1-сторонний процесс + разные стадии 2-стороннего	Укорочение конечности
Сегментарная нестабильность	69 27,5±2,8	22 8,8±1,8	18 7,2±1,6	40 15,9±2,3	25 10,0±1,9
Дегенеративный сколиоз	35 13,9±2,2	7 2,8±1,0	19 7,6±1,7	26 10,4±1,9	17 6,8±1,6
Спондилолистез	34 13,5±2,2	10 4,0±1,2	6 2,4±1,0	16 6,4±1,5	18 7,2±1,6
Стеноз передний (дисковый)	90 35,9±3,0	28 11,2±2,0	22 8,8±1,8	50 19,9±2,5	46 18,3±2,4
Стеноз циркулярный	23 9,2±1,8	11 4,4±1,3	10 4,0±1,2	21 8,4±1,7	7 2,8±1,0
Всего	251 100,0	78 31,1±2,9	75 29,9±2,9	153 61,0±3,1*	115 45,8±3,1

Примечание: * – статистически значимое различие (p<0,05) между соответствующими группами.

Таблица 6.

Частота асимметричной осевой нагрузки у больных группы 2 и ее непосредственные причины (абс./ P±m, %)

Вертебральная патология	Всего больных	1-сторонний коксартроз	Разные стадии при 2-стороннем коксартрозе	1-сторонний процесс + разные стадии 2-стороннего	Укорочение конечности
Сегментарная нестабильность	5 5,4±2,3	2 2,2±1,5	-	2 2,2±1,5	1 1,1±1,1
Дегенеративный сколиоз	8 8,6±2,9	4 4,3±2,1	-	4 4,3±2,1	4 4,3±2,1
Спондилолистез	26 28,0±4,7	8 8,6±2,9	3 3,2±1,8	11 11,8±3,3	9 9,7±3,1
Стеноз передний (дисковый)	13 14,0±3,6	4 4,3±2,1	-	4 4,3±2,1	3 3,2±1,8
Стеноз циркулярный	41 44,0±5,1	8 8,6±2,9	2 2,2±1,5	10 10,8±3,2	15 16,1±3,8
Всего	93 100,0	26 28,0±4,7	5 5,4±2,3	31 33,3±4,9	32 34,4±4,9

движении. Учитывая это, мы проанализировали и представили в таблицах 5 и 6 данные о том, как часто в изученных группах больных встречались случаи различной степени коксартроза двух суставов, случаи одностороннего коксартроза, а также определяемое при клиническом исследовании укорочение одной из конечностей. Следует отметить, что это укорочение, как правило, было так называемым «проекционным», вызванным порочной (как правило, сгибательно-приводящей) установкой в тазобедренном суставе, возникшей в ходе развития дегенеративно-дистрофического процесса. Выявляемое укорочение у большинства больных было в пределах 1,5-4,0 см. Укорочение менее 1,5 см не учитывалось как находящееся в пределах статистической погрешности при традиционном измерении сантиметровой лентой.

Отдельное рассмотрение вопросов, связанных с различной степенью вовлечения в процесс двух тазобедренных суставов, и случаев укорочения конечности связано с тем, что представленные факторы ведут к формированию асимметрии осевых и функциональных нагрузок на нижние конечности и, следовательно, на позвоночник при ходьбе и в целом в вертикальном положении туловища. В свою очередь подобная асимметрия может служить причиной аномальной нагрузки на позвоночные двигательные сегменты, провоцируя формирование в них патологических изменений.

Сравнительный анализ показывает, что в группе 1, где доминировали явления коксартроза, разная степень вовлеченности тазобедренных суставов в процесс наблюдалась у (153/61,0±3,1%) больных (p<0,05), укорочение конечности – у (115/45,8±3,1%) чел. В группе 2 показатели составили соответственно (31/33,3±4,9%) и (32/34,4±4,9%).

Полученные данные о значительной частоте наблюдений асимметричной нагрузки на позвоночник у пациентов группы 1 не позволяют ис-

Таблица 7.

Основные неврологические синдромы у больных группы 1 (абс./ P±m, %)

Вертебральная патология	Всего больных	Неврологический синдром		
		Болевой	Корешковый	Вертеброгенный
Сегментарная нестабильность	69 27,5±2,8	35 13,9±2,2	9 3,6±1,2	34 13,5±2,2
Дегенеративный сколиоз	35 13,9±2,2	23 9,2±1,8	8 3,2±1,1	16 6,4±1,5
Спондилолистез	34 13,5±2,2	21 8,4±1,7	4 1,6±0,8	20 8,0±1,7
Стеноз передний (дисковый)	90 35,9±3,0	61 24,3±2,7	14 5,6±1,4	53 21,1±2,6
Стеноз циркулярный	23 9,2±1,8	10 4,0±1,2	4 1,6±0,8	12 4,8±1,3
Всего	251 100,0	150 59,8±3,1	39 15,5±2,3	135 53,8±3,1

Таблица 8.

Основные неврологические синдромы у больных группы 2 (абс./ P±m, %)

Вертебральная патология	Всего больных	Неврологический синдром			
		Болевой	Корешковый	Вертеброгенный	Перебегающая хромота
Сегментарная нестабильность	5 5,4±2,3	5 5,4±2,3*	5 5,4±2,3	5 5,4±2,3*	1 1,1±1,1
Дегенеративный сколиоз	8 8,6±2,9	8 8,6±2,9	8 8,6±2,9	8 8,6±2,9	-
Спондилолистез	26 28,0±4,7	26 28,0±4,7*	26 28,0±4,7*	26 28,0±4,7*	9 9,7±3,1
Стеноз передний (дисковый)	13 14,0±3,6	13 14,0±3,6*	13 14,0±3,6*	13 14,0±3,6	-
Стеноз циркулярный	41 44,0±5,1	41 44,0±5,1*	41 44,0±5,1*	41 44,0±5,1*	11 11,8±3,3
Всего	93 100,0	93 100,0*	93 100,0*	93 100,0*	21 22,6±4,3

Примечание: * – статистически значимое различие (p<0,05) между соответствующими группами.

ключить в качестве рабочей гипотезы предположение о том, что именно асимметрия нагрузки является пусковой точкой развития вертебрального компонента патологии. Считаем, что для подтверждения этого тезиса необходимо проведение математического моделирования функционирования позвоночных двигательных сегментов пояснично-крестцового отдела в условиях асимметрии осевой нагрузки.

Мы сравнили также клинические проявления, а именно основные неврологические синдромы, которые наблюдались у пациентов групп 1 и 2 (таблицы 7 и 8).

Согласно полученным данным, более тяжелой с точки зрения выраженности вертебрального компонента была клиническая картина у больных группы 2, где у всех (100%) пациентов отмечены болевой, корешковый и вертеброгенный синдром, а у (21/22,6±4,3%) чел. – перемежающаяся хромота. В отличие от этого в группе 1 перемежающейся хромоты не было ни у одного больного, болевой и вертеброгенный синдромы встречались несколько чаще, чем у половины пациентов (150/59,8±3,1%) чел. и 135 (53,8%) чел. соответственно). Корешковый синдром отмечен у 39 (15,5%) пациентов, причем наиболее часто – при дегенеративном сколиозе и циркулярном стенозе, где вероятной его причиной были первичные вертеброгенные проявления.

ВЫВОДЫ

Для определения HSS необходимо полноценное комплексное обследование пациента, включающее рентгенологическое обследование в стандартных укладках и с функциональными

нагрузками, СКТ, МРТ-исследование пояснично-крестцового отдела позвоночника, таза и тазобедренных суставов. Проявления вертебральной патологии при развитии HSS могут быть подразделены на 5 основных подгрупп, в каждой из которых соответственно преобладают: 1) сегментарная нестабильность; 2) дегенеративный сколиоз; 3) спондилолистез; 4) передний (дисковый) стеноз позвоночного канала; 5) циркулярный (концентрический) стеноз позвоночного канала. При анализе патологических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника преобладали передний (дисковый) стеноз (90/35,9±3,0%) и сегментарная нестабильность (69/27,5±2,8), которые в основном определяли тяжесть вертебрального компонента и его превалирование в клинике HSS у пациентов ортопедического профиля. А в группе с доминированием вертеброгенной патологии основными патологическими проявлениями были спондилолистез (26/28,0±4,7%) и циркулярный (концентрический) стеноз (41/44,0±5,1%). Проведенный анализ показал, что у значительного числа пациентов с HSS отмечается разная степень вовлеченности в процесс тазобедренных суставов. Так, односторонний процесс или двусторонняя патология, но с разными стадиями артроза тазобедренных суставов у пациентов с доминированием суставной патологии наблюдались у 153/61,0±3,1 больных, а укорочение конечности – у 113/45±3,1 человек. Полученные данные указывают, что асимметрия нагрузки на тазобедренные суставы является пусковым механизмом в развитии вертебрального компонента этой патологии.

А.Н. Лихолетов, Г.В. Лобанов, И.В. Коктышев

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

сРавнительная характеристика ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО И ВЕРТЕБРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С HIP-SPINE СИНДРОМОМ

В статье приведен анализ ретроспективного исследования 344 пациентов с сочетанной дегенеративно-дистрофической патологией пояснично-крестцового отдела позвоночника и тазобедренных суставов у пациентов ортопедического (группа 1) и нейровертебрологического профиля (группа 2). Проявления вертебральной патологии при развитии hip-spine синдрома (HSS) могут быть подразделены на 5 основных подгрупп: 1) сегментарная нестабильность; 2) дегенеративный сколиоз; 3) спондилолистез; 4) передний (дисковый) стеноз позвоночного канала; 5) циркулярный (концентрический) стеноз позвоночного канала. При анализе патологических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника в группе 1 преобладали передний (дисковый) стеноз и сегментарная нестабильность, которые в основном определяли тя-

жесть вертебрального компонента и его превалирование в клинике HSS у пациентов ортопедического профиля. А в группе 2 с доминированием вертеброгенной патологии основными патологическими проявлениями были спондилолистез и циркулярный (концентрический) стеноз. Проведенный анализ показал, что у значительного числа пациентов отмечается разная степень вовлеченности в процесс тазобедренных суставов. Полученные данные указывают, что асимметрия нагрузки на тазобедренные суставы является пусковым механизмом в развитии вертебрального компонента этой патологии.

Ключевые слова: тазобедренные суставы, пояснично-крестцовый отдел позвоночника, hip-spine синдром, укорочение конечности.

A.N. Likholetov, G.V. Lobanov, I.V. Koktyshhev

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PATHOLOGICAL CHANGES IN THE LUMBOSACRAL SPINE IN PATIENTS OF ORTHOPEDIC AND VERTEBROLOGICAL PROFILE WITH HIP-SPINE SYNDROME

The article analyzes a retrospective study of 344 patients with combined degenerative-dystrophic pathology of the lumbosacral spine and hip joints in orthopedic (group 1) and neurovertebrological (group 2) patients. The manifestations of vertebral pathology in the development of hip-spine syndrome (HSS) can be subdivided into 5 main subgroups: 1) segmental instability; 2) degenerative scoliosis; 3) spondylolisthesis; 4) anterior (disc) stenosis of the spinal canal; 5) circular (concentric) stenosis of the spinal canal. When analyzing pathological changes in the lumbosacral spine in group 1, anterior (disc) stenosis and segmental instability prevailed, which mainly determined the severity of the ver-

tebral component and its prevalence in the HSS clinic in orthopedic patients. And in group 2 with the dominance of vertebrogenic pathology, the main pathological manifestations were spondylolisthesis and concentric stenosis. The analysis showed that a significant number of patients have different degrees of involvement of the hip joints in the process. The data obtained indicate that the asymmetry of the load on the hip joints is a triggering mechanism in the development of the vertebral component of this pathology.

Key words: hip joints, lumbosacral spine, hip-spine syndrome, limb shortening.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хвисьюк А.Н. Тазобедренно-поясничный синдром (патогенез, диагностика, принципы лечения) : дис....д-ра мед. наук. Харьков; 2002: 114-119.
2. Негреева М.Б., Ларионов С.Н., Сороковиков В.А., Шендеров В.А. Биомеханические аспекты исследований дегенеративно-дистрофических заболеваний поясничного отдела позвоночника и тазобедренных суставов (обзор литературы). Бюллетень ВСЦН СО РАМН. 2013; 5 (93): 187-190.
3. Вакуленко В.М., Климовицкий В.Г., Бублик Л.А. Особенности диагностики и лечения коксартроза на фоне дистрофических изменений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Оригінальні дослідження. 2008; 9 (2): 15-19.
4. Offierski C.M., MacNab I. Hip-spine syndrome. Spine. 1983; 8 (3): 316-321. doi: 10.1097/00007632-198304000-00014.
5. Кавалерский Г.М., Черепанов В.Г., Коркунов А.Л., Лычагин А.Л., Середя А.П. Дегенеративно-дистрофические поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника при HIP-SPINE синдроме: хирургическое лечение. Кафедра травматологии и ортопедии. 2013; 3 (7): 4-10.
6. Денисов А.О., Шильников В.А., Барнс С.А. Коксо-вертебральный синдром и его значение при эндопротезировании тазобедренного сустава (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2012; 1 (63): 121-127.
7. Макиров С.К. Хирургическое лечение структурно-функциональных нарушений при остеохондрозе позвоночника: дис....д-ра мед. наук. М; 2006: 72-79.
8. Russouly P., Gollogly S., Berthonnaud E. et al. Classification of the normal variation in the sagittal alignment of the human lumbar spine and pelvis in the standing position. Spine. 2005; 30: 346-353.
9. Денисов А.О., Шильников В.А., Барнс С.А. Коксо-вертебральный синдром и его значение при эндопротезировании тазобедренного сустава (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2012; 1 (63): 121-127.
10. Котельников А.О. Дифференцированный подход к лечению пациентов с дегенеративной патологией комплекса «поясничный отдел-таз-тазобедренные суставы» с позиции оценки сагиттального баланса туловища: дис....к-та мед. наук. Курган; 2021: 6-23.
11. Rajnics P., Templier A., Skalli W. The association of sagittal spinal and pelvic parameters in asymptomatic persons and patients with isthmic spondylolisthesis. J Spin Disord

REFERENCES

1. Khvisyuk A.N. Tazobedrenno-poyasnichnyi sindrom (patogenez, diagnostika, printsipy lecheniya) : dis....d-ra med. nauk. Khar'kov; 2002: 114-119 (in Russian).
2. Negreeva M.B., Larionov S.N., Sorokovikov V.A., Shenderov V.A. Biomekhanicheskie aspekty issledovaniy degenerativno-distroficheskikh zabolevaniy poyasnichnogo otdela pozvonochnika i tazobedrennykh sustavov (obzor literatury). Byulleten' VSTsN SO RAMN. 2013; 5 (93): 187-190 (in Russian).
3. Vakulenko V.M., Klimovitskii V.G., Bublik L.A. Osobennosti diagnostiki i lecheniya koksartroza na fone distroficheskikh izmenenii v poyasnichno-kresttsovom otdela pozvonochnika. Original'ni doslidzhennya. 2008; 9 (2): 15-19 (in Russian).
4. Offierski C.M., MacNab I. Hip-spine syndrome. Spine. 1983; 8 (3): 316-321. doi: 10.1097/00007632-198304000-00014.
5. Kavalerskii G.M., Cherepanov V.G., Korkunov A.L., Lychagin A.L., Sereda A.P. Degenerativno-distroficheskie porazheniya poyasnichno-kresttsovogo otdela pozvonochnika pri HIP-SPINE syndrome: khirurgicheskoe lechenie. Kafedra travmatologii i ortopedii. 2013; 3 (7): 4-10 (in Russian).
6. Denisov A.O., Shil'nikov V.A., Barns S.A. Kokso-vertebral'nyi sindrom i ego znachenie pri endoprotezirovaniy tazobedrennogo sustava (obzor literatury). Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2012; 1 (63): 121-127 (in Russian).
7. Makirov S.K. Khirurgicheskoe lechenie strukturno-funktsional'nykh narushenii pri osteokhondroze pozvonochnika: dis....d-ra med. nauk. M; 2006: 72-79 (in Russian).
8. Russouly P., Gollogly S., Berthonnaud E. et al. Classification of the normal variation in the sagittal alignment of the human lumbar spine and pelvis in the standing position. Spine. 2005; 30: 346-353.
9. Denisov A.O., Shil'nikov V.A., Barns S.A. Kokso-vertebral'nyi sindrom i ego znachenie pri endoprotezirovaniy tazobedrennogo sustava (obzor literatury). Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2012; 1 (63): 121-127 (in Russian).
10. Kotel'nikov A.O. Differentsirovannyi podkhod k lecheniyu patsientov s degenerativnoi patologiei kompleksa «poyasnichnyi otdel-taz-tazobedrennye sustavy» s pozitsiiy otsenki sagittal'nogo balansa tulovishcha: dis....k-ta med. nauk. Kurgan; 2021: 6-23 (in Russian).
11. Rajnics P., Templier A., Skalli W. The association of sagittal spinal and pelvic parameters in asymptomatic persons

- Tech. 2002; 15 (1): 24-30.
12. Zhou S., Sun Z. The standing and sitting sagittal spinopelvic alignment of Chinese young and elderly population: does age influence the differences between the two positions? *European Spine Journal*. 2020; 29: 405-412.
 13. Мураби З., Пташников Д.А., Масевнин С.В., Михайлов Д.А., Заборовский Н.С., Волков И.В., Лэ Ян. Сегментарная нестабильность поясничного отдела позвоночника. Обзор зарубежной литературы. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. 2017; 9 (4): 59-65.
 14. Михайлов Д.А., Пташников Д.А., Усиков В.Д., Масевнин С.В., Хао Мэн. Актуальные вопросы лечения дегенеративного сколиоза на современном этапе (обзор зарубежной литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2014; 4 (74): 127-134.
 15. Картавых Р.А., Борщенко И.А., Чмутин Г.Е., Басков А.В. Хирургическое лечение пациентов с дегенеративным спондилolistезом I степени и спинальным стенозом методом мини-инвазивной двусторонней декомпрессии. *Хирургия позвоночника*. 2020; 17 (4): 33-42.
 16. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957; 16 (4): 494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494.
 17. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г. *Прикладная медицинская статистика*. СПб: Фолиант; 2006. 432.
- and patients with isthmic spondylolisthesis. *J Spin Disord Tech*. 2002; 15 (1): 24-30.
 12. Zhou S., Sun Z. The standing and sitting sagittal spinopelvic alignment of Chinese young and elderly population: does age influence the differences between the two positions? *European Spine Journal*. 2020; 29: 405-412.
 13. Murabi Z., Ptashnikov D.A., Masevnin S.V., Mikhailov D.A., Zaborovskii N.S., Volkov I.V., Le Yan. Segmentarnaya nestabil'nost' poyasnichnogo otdela pozvonochnika. Obzor zarubezhnoi literatury. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2017; 9 (4): 59-65.
 14. Mikhailov D.A., Ptashnikov D.A., Usikov V.D., Masevnin S.V., Khao Men. Aktual'nye voprosy lecheniya degenerativnogo skolioza na sovremennom etape (obzor zarubezhnoi literatury). *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2014; 4 (74): 127-134 (in Russian).
 15. Kartavykh R.A., Borshchenko I.A., Chmutin G.E., Baskov A.V. Khirurgicheskoe lechenie patsientov s degenerativnym spondilolistezom I stepeni i spinal'nym stenozom metodom mini-invazivnoi dvustoronnei dekompressii. *Khirurgiya pozvonochnika*. 2020; 17 (4): 33-42 (in Russian).
 16. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957; 16 (4): 494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494.
 17. Zaitsev V.M., Lifyandskii V.G. *Prikladnaya meditsinskaya statistika*. SPb: Foliant; 2006. 432 (in Russian).

УДК 616.314.163-08

А.П. Педорец, С.И. Максютенко, А.Г. Пиляев, И.А. Юровская, О.В. Шабанов

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА И ИХ СВЯЗЬ С СОДЕРЖАНИЕМ IL-1 β В ПЕРИАПИКАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ

Периапикальное воспаление представляет собой локальный иммунный ответ на инфекцию пульпы и может рассматриваться как линия защиты, целью которой является локализация инфекции в пределах корневого канала и недопущение ее распространения в периапикальные ткани [1, 2]. Это показывает, что патологическое влияние инфекции обеспечивается путем вовлечения различных клеток (макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов), эффекторных молекул, гуморальных антител и межклеточных медиаторов воспалительного ответа. Интерлейкин-1 β (IL-1 β) рассматривается как ключевой медиатор, регулирующий воспалительный процесс и стимулирующий костную резорбцию [3, 4]. Хотя интерлейкины IL-1 β синтезируются преимущественно макрофагами периапикальной гранулемы, их активность на разных стадиях развития гранулемы существенно различается [5, 6], поскольку рост гранулемы не является постоянным процессом, а происходит дискретно в периоды клинического обострения воспалительного процесса.

Наиболее ранние периапикальные изменения в периодонте включают миграцию полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов. Прямое исследование роли цитокинов в периапикальном воспалении и резорбции кости было проведено Wang X.. Было показано, что высокий уровень интерлейкинов определяется во время обострения процессов, а низкий – в хронической фазе [7]. В то же время, как показали многочисленные исследования, клиническое течение апикального периодонтита не всегда отражает характер патоморфологических изменений в периодонте [8, 9].

Деструкция костной ткани не является перманентным процессом, а проявляется дискретно и связана с активацией тех или иных функций иммунокомпетентных клеток. В связи с этим понятно, что как гистологические проявления, так и иммунологические в клинических наблюдениях отражают только изменения, име-

ющиеся на данный момент, и зависят от промежутка времени от возникновения и течения периодонтита. Современные исследования показывают, что в активную продукцию интерлейкинов вовлекается только небольшое количество макрофагов, которое при хроническом течении периодонтита не превышает 2-3% от всех макрофагов, присутствующих в периапикальной гранулеме [10]. Становится понятным, что характер связи между содержанием интерлейкинов и клиническими проявлениями не может оцениваться только на материалах клинических исследований. В экспериментальных исследованиях возможно воспроизвести периодонтит с острой (быстрой) фазой воспаления и хронической (стационарной) фазой, с четко определяемыми временными промежутками от момента исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить характер связи между содержанием IL-1 β в периапикальном экссудате и характером периапикального воспаления в зубах с экспериментально вызванным апикальным периодонтитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование, отраженное в этой работе, выполнено согласно правилам Европейской Конвенции о защите животных, которые используются в экспериментальных исследованиях, действующему законодательству и полностью отвечает всем этическим требованиям [11]. Для решения поставленной задачи были использованы 24 корня в 12 премолярах нижней челюсти у 6 беспородных собак возрастом 1,5–2 года с полностью сформированными верхушками корней. Обезболивание проводилось введением 5% раствора тионембутала

натрия (10 мг на кг веса). Полость зуба вскрывалась при помощи шаровидного карборундового бора. После удаления пульпы и раскрытия устьев корневые каналы были инструментально обработаны с последовательным применением Handstrom-файлов №15-25. В 12 каналах апикальное отверстие было искусственно сформировано для моделирования острой фазы воспаления при помощи К-файлов последовательно до 40 размера, до появления кровотечения из корневого канала. При помощи корневой иглы из пришеечной области зубов собак был собран налет и введен в каждый корневой канал. Зубы были оставлены открытыми на 90 дней. Через 90 дней оценивали рентгенологические изменения в периапикальной области.

Получение периапикального экссудата. Забор периапикального экссудата проводили через 90 дней после инфицирования содержимого корневых каналов. После инструментальной обработки корневого канала без применения антисептиков и высушивания корневого канала стерильными бумажными штифтами стерильный бумажный штифт 35 размера вводили в корневой канал на установленную рабочую длину и удерживали в течение 60 секунд. Если извлеченный из канала бумажный штифт был сухим, то для поступления экссудата из периапикальной области в корневой канал файлом 10 размера осторожно проникали через верхушечное отверстие. Бумажный штифт помещали в контейнер, содержащий 250 мкл фосфатно-солевого буферного раствора, перемешивали в течение 1 мин при 5000 об/мин и хранили в морозильной камере до времени анализа. Объем жидкости рассчитывали по стандартной кривой и выражали в мкл.

Определение содержания интерлейкина проводили с помощью иммуноферментного анализа. Количественное определение IL-1 β проводили с использованием тест-систем «Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ» производства АО «Вектор-БЕСТ» (Россия). При выполнении

анализа использовался принцип двусайтового иммуноферментного анализа. Интенсивность окраски продуктов реакции, которая прямо зависела от содержания определяемого вещества в исследуемом материале, измеряли на планшетном ридере «Multiscan EX» (Thermo Electron Corp., Финляндия) при длине волны 450 нм. Концентрацию рассчитывали по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания веществ в стандартных пробах. Концентрацию IL-1 β определяли в пкг/мл.

Патоморфологическое исследование гранулем. Зубы удаляли и фиксировали в 10-процентном нейтральном формалине. Затем мягкие ткани, связанные с корнем зуба, были тщательно отделены и залиты в парафин по стандартной методике [12, 13]. Декальцинация проводилась в муравьиной кислоте с применением электролиза в течение 6-8 часов. Образцы были помещены на 6 часов в 70-процентный этиловый спирт, на 6 часов – в 80-процентный этиловый спирт и на 24 часа – в 96-процентный этиловый спирт. После этого они выдерживались в течение 2 часов в эфире, а затем заливались парафином на 3 суток. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм, полученные на микротоме «Microtome МПС-2», были окрашены гематоксилином и эозином. Гистологические препараты были изучены под светооптическим микроскопом «Olympus BX-40» с использованием объективов x10, x20, x40, x100. Микрофотографирование произведено цифровой фотокамерой «Olympus U-TV1X» с программным обеспечением «Olympus DP-Soft». Исследования проводились на кафедре патологической анатомии ДонНМУ.

Для **количественной оценки характера воспалительного инфильтрата** использовали индексную оценку J.M. Tanomagu [14]: 1 – одиночные полиморфноядерные клетки (инфильтрат представлен преимущественно лимфоцитами и макрофагами); 2 – в инфильтрате, представленном мононуклеарными клетками, множе-

Таблица 1.

Распределение зубов с сохраненным и искусственно сформированным апикальным отверстием по степени выраженности воспалительной реакции

Апикальное отверстие	Всего, n	Степень воспалительной реакции			
		1	2	3	4
		количество зубов, n	количество зубов, n	количество зубов, n	количество зубов, n
Сохраненное	12	3	3	6	0
Искусственно сформированное	12	0	3	3	6
Всего, n	24	3	6	9	6

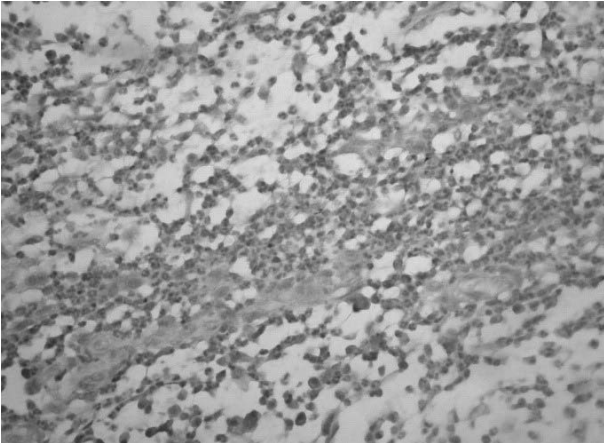


Рис. 1. Микрофотография очага скопления полиморфноядерных клеток в виде однородного инфильтрата. Окраска гематоксилином и эозином. ×400.

ство полиморфноядерных клеток, которые не образуют скопления; 3 – инфильтрат представлен скоплениями полиморфноядерных клеток; 4 – наличие полостей и абсцессов, окруженных полиморфноядерными клетками.

Статистика. Статистический анализ полученных данных был проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica. Средние величины определяли с использованием критерия Стьюдента. Связь между содержанием интерлейкина и характером воспаления проанализирована с использованием критерия Хи-квадрат. Все вычисления были выполнены с $p < 0,05$, который рассматривался как статистически значимый.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При патоморфологическом изучении периапикальных тканей, полученных от 12 корней зубов, апикальное отверстие которых было искусственно сформировано, во всех случаях отмечалось наличие признаков выраженного обострения апикального процесса, и клеточный инфильтрат был представлен макрофагами, лимфоцитами, плазматическими клетками, при этом полиморфноядерные клетки доминировали, образуя скопления нейтрофилов. На рисунке 1 представлена микрофотография очага со скоплением полиморфноядерных клеток в виде однородного инфильтрата.

Полиморфноядерные лейкоциты во всех случаях располагались диффузно, образуя скопления и формируя абсцессы рядом с апикальным отверстием. На рисунке 2 представлена микрофотография со сформированными абсцессами, окруженными полиморфноядерными клетками.

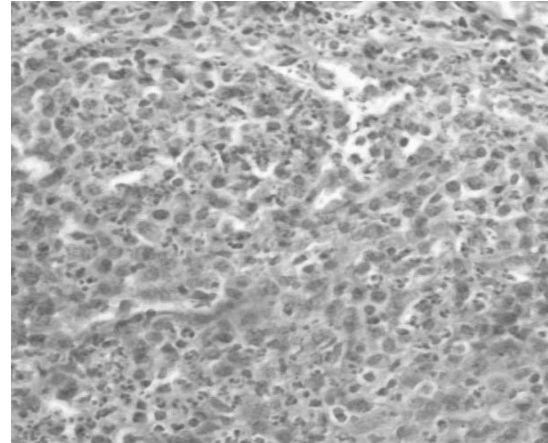


Рис. 2. Микрофотография абсцессов и полостей, окруженных полиморфноядерным экссудатом. Окраска гематоксилином и эозином. ×400.

При экспериментальном воспроизведении периодонтита с разрушением апикального отверстия во всех случаях воспаление имело или тяжелую, или среднюю степень тяжести, согласно критериям J.M. Tanomaru [15].

Из 12 корней зубов с сохраненным апикальным отверстием в большинстве случаев в очаге воспаления доминировали мононуклеарные клетки с наличием одиночных и рассеянных полиморфноядерных лейкоцитов, при этом, несмотря на наличие в ряде случаев скоплений полиморфноядерных лейкоцитов, ни в одном случае формирование абсцессов не было отмечено.

Анализ гистологических проявлений в периапикальной ткани позволяет сделать вывод, что в зубах с искусственно сформированным апикальным отверстием периапикальная реакция во всех случаях сопровождалась доминированием полиморфноядерных клеток, что указывает на обострение воспалительного процесса. Эти данные подтверждают результаты, полученные Leonardo M.R., что перфорированная верхушка корня зуба связана с более активным течением воспаления в периапикальной области [16].

Распределение зубов в зависимости от выраженности воспалительной реакции в зубах с сохраненным и искусственно сформированным апикальным отверстием представлено в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, в зубах с сохраненным апикальным отверстием в 3 случаях препараты представлены мононуклеарными клетками с одиночными включениями полиморфноядерных клеток, в 3 случаях было обнаружено множество не образующих скопления полиморфноядерных клеток, и в 6 случаях инфильтрат был представлен скоплениями полиморфноядерных клеток, но ни в одном случае воспа-

ление не принимало абсцедирующего характера. Напротив, в зубах с искусственно разрушенным апикальным отверстием воспаление первой степени не было отмечено, а тяжелое воспаление наблюдалось в 6 случаях из 12.

В дальнейшем эти данные были сгруппированы в соответствии с выраженностью воспалительной реакции и проанализированы с помощью критерия Хи-квадрат (табл. 2.).

Из данных таблицы 2 видно, что воспалительная реакция разной степени выраженности была отмечена в зубах как с сохраненным, так и разрушенным апикальным отверстием. Данные анализа показывают отсутствие связи между степенью тяжести воспаления и состоянием апикального отверстия ($p=0,4$). В то же время представляет интерес тот факт, что при искусственно сформированном апикальном отверстии в большинстве случаев гистологически определяется более выраженное обострение воспалительного процесса. В 75% случаев воспаление приобретало тяжелый характер. Несмотря на то, что разрушение апикального отверстия в большинстве случаев сопровождалось обострением воспалительного процесса, при сохраненном апикальном отверстии почти в половине случаев воспаление приобретало тяжелый характер. Поэтому мы выделили группы в зависимости от патоморфологических проявлений воспалительной реакции и изучили содержание ИЛ-1 β в экссудате корневых каналов зубов. Данные представлены в таблице 3.

Из данных таблицы 3 видно, что при обостренном течении периодонтита содержание



Рис. 3. Диаграмма распределения показателей содержания интерлейкина в зубах с различными патоморфологическими проявлениями апикального периодонтита.

ИЛ-1 β существенно выше ($t=3,06$, $p<0,05$), чем при хроническом течении.

В то же время, несмотря на статистически определяемые различия средних показателей, видно (рис. 3.), что уровень содержания ИЛ-1 β не может отражать патоморфологический характер течения периодонтита, поскольку один и тот же уровень ИЛ-1 β может определяться в зубах как с хроническим, так и обострившимся течением апикального периодонтита.

Становится понятным, что диффузное хроническое воспаление является активной формой периапикального поражения со значительной активностью гранулематозной ткани и на стадии развития характеризуется высокой секрецией провоспалительных интерлейкинов. Это может быть причиной того, что даже при хроническом течении отмечается, хоть и не в большом количестве, секреция интерлейкинов.

Таблица 2. Связь выраженности воспаления с состоянием апикального отверстия

Состояние апикального отверстия	Всего, n	Степень воспаления		P
		легкая	тяжелая	
Сохраненное	12	6	6	0,4
Искусственно сформированное	12	3	9	
Всего, n	24	9	15	-

Таблица 3. Средний уровень концентрации ИЛ-1 β в экссудате корневых каналов при различных патоморфологических проявлениях апикального периодонтита

Патоморфологическое проявление	Количество наблюдений	Среднее значение, пг/мл	Ошибка среднего	Критерий достоверности (t)	Максимальное значение, пг/мл	Минимальное значение, пг/мл
Хроническое	8	3,71	0,68	3,06	6,49	1,48
Обострение	16	6,24	0,59	$P<0,05$	10,27	3,05

Проведенный анализ убедительно показывает, что определяется корреляция достоверная средней силы между характером течения и содержанием интерлейкина в обследуемых группах ($r = 0,536$, $t = 2,91$, $p = 0,008$).

Согласно современной концепции патогенеза периодонтитов ограниченное скопление полиморфноядерных клеток прямо указывает на наличие сформированной микробной биопленки, которое характеризует неэффективность иммунных механизмов очищения. Полученные данные показывают, что IL-1 β преимуществен-

но действует как медиатор острого системного ответа, который обеспечивает рекрутирование моноцитов, полиморфноядерных клеток, стимулирующих продукцию IL-1 β .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наивысший уровень интерлейкина соответствует стадии обострения и стадии развития гранулемы. Полученные данные подтверждают, что различия в количестве IL-1 β могут быть одним из индикаторов активности воспалительного процесса.

А.П. Педорец, С.И. Максютенко, А.Г. Пиляев, И.А. Юровская, О.В. Шабанов

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА И ИХ СВЯЗЬ С СОДЕРЖАНИЕМ ИЛ-1 β В ПЕРИАПИКАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ

Целью исследования было изучить характер связи между содержанием ИЛ-1 β в периапикальном экссудате и характером периапикального воспаления в зубах с экспериментально вызванным апикальным периодонтитом. Экспериментально апикальный периодонтит воспроизведен в 24 каналах 12 премоляров нижней челюсти. Гистологические препараты были изучены под светоптический микроскопом «Olympus BX – 40». Определение содержания интерлейки-

на проводили с помощью иммуноферментного анализа. Было установлено, что наивысший уровень интерлейкина соответствует стадии обострения и роста гранулемы. Полученные данные подтверждают, что различия в количестве ИЛ-1 β могут быть одним из индикаторов активности воспалительного процесса.

Ключевые слова: экспериментальная модель периодонтита, интерлейкин-1 β , периапикальное воспаление.

A.P. Pedorets, S.I. Maksyutenko, A.G. Piliaiev, I.A. Iurovskaia, O.V. Shabanov

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

PATHOMORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF EXPERIMENTAL APICAL PERIODONTITIS AND THEIR RELATIONSHIP WITH THE CONTENT OF IL-1 β IN PERIAPICAL EXUDATE

The aim of the study was to investigate the association between the morphological features in periodontitis with the pathomorphological manifestation of experimental apical periodontitis. For the experimental purposes apical periodontitis has been reproduced in 24 root canals in 12 premolars of the mandible. Histological slices were investigated under the light optical microscope Olympus BX- 40. IL-1 β was measured by enzyme-linked immunosorbent essays.

It has been found out that the highest level of IL-1 β corresponded to chronic lesion in the stages of acute exacerbation and granulomas in early developing stages. The study results suggest that the differences in quantity in IL-1 β may be an indicator of activity of inflammation in apical periodontitis.

Key words: experimental model of periodontitis, interleukin-1 β , periapical inflammation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karamifar K., Tondari A., Saghiri M.A. Endodontic Periapical Lesion: An Overview on the Etiology, Diagnosis and Current Treatment Modalities. *Eur Endod J.* 2020; 5 (2): 54-67.
2. Colic M. et al. Proinflammatory and immunoregulatory mechanisms in periapical lesions. *Mol. Immunol.* 2009; 47: 101-113. doi: 10.1016/j.molimm.2009.01.011.
3. Jakovljevic A., Knezevic A., Karalic D., Soldatovic I., Popovic B., Milasin J. et al. Pro-inflammatory cytokine lev-

REFERENCES

1. Karamifar K., Tondari A., Saghiri M.A. Endodontic Periapical Lesion: An Overview on the Etiology, Diagnosis and Current Treatment Modalities. *Eur Endod J.* 2020; 5 (2): 54-67.
2. Colic M. et al. Proinflammatory and immunoregulatory mechanisms in periapical lesions. *Mol. Immunol.* 2009; 47: 101-113. doi: 10.1016/j.molimm.2009.01.011.
3. Jakovljevic A., Knezevic A., Karalic D., Soldatovic I., Popovic B., Milasin J. et al. Pro-inflammatory cytokine lev-

- els in human apical periodontitis: correlation with clinical and histological findings. *Aust Endod J.* 2015; 41 (2): 72-77.
4. Vier F.V.; Figueiredo J.A.P.; Lima A.A.S. Morphologic analysis of apical resorption on human teeth with periapical lesions. *Ecler Endodontics.* 2000; V. 2, 3: 2-5.
 5. Braz-Silva P.H. et al. Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: A literature review. *Acta Odontol. Scand.* 2019; 77: 173-180. doi: 10.1080/00016357.2018.1521005.
 6. Wang C.Y., Stashenko P. Characterization of bone-resorbing activity in human periapical lesions. *Endod.* 1993; 19: 107-111.
 7. Wang X., Thibodeau B., Trope M. et al. Histologic Characterization of Regenerated Tissues in Canal Space after the Revitalization/Revascularization Procedure of Immature Dog Teeth with Apical Periodontitis. *J Endod.* 2010; 36: 5663.
 8. Юровская И.А., Педорец А.П., Пиляев А.Г. и др. Периапикальная резорбция цемента корня и ее связь с патогистологическими проявлениями хронического периодонтита. *Архів клінічної та експериментальної медицини.* 2011; Т. 20, 1: 78-84.
 9. Педорец А.П., Пиляев А.Г., Юровская И.А. и др. Патоморфологический анализ апикальных и периапикальных тканей зубов с хроническим периодонтитом. *Эндодонтист.* 2011; 1: 3-6.
 10. Ihan Hren N., Ihan A. T-lymphocyte activation and cytokine expression in periapical granulomas and radicular cysts. *Arch Oral Biol.* 2009; 54: 156-161.
 11. Белоус А.П., Педорец А.П., Исакова Н.А., Пиляев А.Г. Патоморфологические проявления экспериментального апикального периодонтита у собак. *Архів клінічної та експериментальної медицини.* 2012; 1: 62-67.
 12. Гасюк А.П., Шепітько В.І., Ждан В.М. Морфо- та гістогенез основних стоматологічних захворювань. *Полтава, 2008.* 94.
 13. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. С-Пб: СпецЛит, 2010. 95.
 14. Tanomaru J.M.G., Leonardo M.R., Silva L.A.B., Poliselino Neto A., Tanomaru-Filho M. Histopathological Evaluation of Different Methods of Experimental Induction of Periapical Periodontitis. *Braz. Dent. J.* 2008; 19 (3): 238-244.
 15. Tanomaru-Filho M., Poliselino Neto A., Leonardo M.R., Silva L.A.B., Tanomaru J.M.G., Ito I.Y. Methods of experimental induction of periapical inflammation. Microbiological and radiographic evaluation. *International Endodontic Journal.* 2005; 38: 477-482.
 16. Leonardo M.R., Rossi M.A., Bonifácio K.C. Scanning Electron Microscopy of the Apical Structure of Human Teeth. *Journal of Endodontics.* 2007; V. 31, 4: 321-325.
4. Vier F.V.; Figueiredo J.A.P.; Lima A.A.S. Morphologic analysis of apical resorption on human teeth with periapical lesions. *Ecler Endodontics.* 2000; V. 2, 3: 2-5.
 5. Braz-Silva P.H. et al. Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: A literature review. *Acta Odontol. Scand.* 2019; 77: 173-180. doi: 10.1080/00016357.2018.1521005.
 6. Wang C.Y., Stashenko P. Characterization of bone-resorbing activity in human periapical lesions. *Endod.* 1993; 19: 107-111.
 7. Wang X., Thibodeau B., Trope M. et al. Histologic Characterization of Regenerated Tissues in Canal Space after the Revitalization/Revascularization Procedure of Immature Dog Teeth with Apical Periodontitis. *J Endod.* 2010; 36: 5663.
 8. Yurovskaya I.A., Pedorets A.P., Pilyaev A.G. i dr. Periapikal'naya rezorbtitsiya tsementa kornya i ee svyaz' s patogistologicheskimi proyavleniyami khronicheskogo periodontita. *Arkhiv klinichnoï ta eksperimental'noï meditsini.* 2011; T. 20, 1: 78-84 (in Russian).
 9. Pedorets A.P., Pilyaev A.G., Yurovskaya I.A. i dr. Patomorfologicheskii analiz apikal'nykh i periapikal'nykh tkanei zubov s khronicheskim periodontitom. *Endodontist.* 2011; 1: 3-6 (in Russian).
 10. Ihan Hren N., Ihan A. T-lymphocyte activation and cytokine expression in periapical granulomas and radicular cysts. *Arch Oral Biol.* 2009; 54: 156-161.
 11. Belous A.P., Pedorets A.P., Isakova N.A., Pilyaev A.G. Patomorfologicheskie proyavleniya eksperimental'nogo apikal'nogo periodontita u sobak. *Arkhiv klinichnoï ta eksperimental'noï meditsini.* 2012; 1: 62-67 (in Russian).
 12. Gasyuk A.P., Shepit'ko V.I., Zhdan V.M. Morfo- ta gistogenez osnovnikh stomatologichnikh zakhvoryuvan'. *Poltava, 2008.* 94 (in Ukrainian).
 13. Korzhevskii D.E., Gilyarov A.V. Osnovy gistologicheskoi tekhniki. S-Pb: SpetsLit, 2010. 95 (in Russian).
 14. Tanomaru J.M.G., Leonardo M.R., Silva L.A.B., Poliselino Neto A., Tanomaru-Filho M. Histopathological Evaluation of Different Methods of Experimental Induction of Periapical Periodontitis. *Braz. Dent. J.* 2008; 19 (3): 238-244.
 15. Tanomaru-Filho M., Poliselino Neto A., Leonardo M.R., Silva L.A.B., Tanomaru J.M.G., Ito I.Y. Methods of experimental induction of periapical inflammation. Microbiological and radiographic evaluation. *International Endodontic Journal.* 2005; 38: 477-482.
 16. Leonardo M.R., Rossi M.A., Bonifácio K.C. Scanning Electron Microscopy of the Apical Structure of Human Teeth. *Journal of Endodontics.* 2007; V. 31, 4: 321-325.

УДК 616.341-008.87

О.В. Томаш, Е.В. Щукина, Б.А. Пивнев, Л.А. Томаш, П.А. Алёшечкин, А.В. Сибилёв

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Определение, эпидемиология

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР; англ. small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) – патологическое состояние, характеризующееся количественными и качественными нарушениями состава тонкокишечной микрофлоры с возможным развитием мальабсорбции ряда нутриентов и соответствующих клинических симптомов. В соответствии с рекомендациями American College of Gastroenterology 2020 года СИБР определяется как клинический синдром с гастроинтестинальными проявлениями, в основе которых лежит избыточное количество бактерий в тонкой кишке [22].

Распространённость СИБР в общей популяции составляет примерно 6%, увеличиваясь пропорционально возрасту вследствие идиопатических нарушений моторики кишечника у пожилых (Parlesak A. и соавт., 2003). Среди пациентов с сахарным диабетом (СД) эта патология встречается значительно чаще – до 43%, в том числе у 40% больных с сочетанием СД и диареи [21].

Тонкокишечная микробиота в норме

У здорового человека содержимое тонкого кишечника можно считать условно стерильным. Начальные отделы 12-перстной кишки содержат менее 10^3 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл содержимого, при этом нормальная микрофлора представлена преимущественно грамположительными аэробами. К терминальному отделу подвздошной кишки количество бактерий увеличивается и составляет менее 10^{5-6} КОЕ в 1 мл. Бактериальная обсеменённость толстой кишки выражена гораздо больше – 10^{10-12} КОЕ и более в 1 мл толстокишечного содержимого.

Низкое содержание бактерий в тонком кишечнике обеспечивается адекватной секрецией соляной кислоты в желудке (деконтаминационная функция), нормальной перистальтической активностью (мигрирующий моторный комплекс способствует очищению тонкого кишечника от продуктов распада, образующихся в процессе пищеварения), а также достаточной выработкой слизи и Ig A (иммунитет важен для

стабильного состояния тонкокишечной микробиоты) и сохранённой функцией илеоцекального клапана (препятствует транслокации микрофлоры из толстой кишки). Панкреатические ферменты при сохранённой экзокринной (пищеварительной) функции поджелудочной железы обеспечивают полостное пищеварение, оставляя тем самым меньше пищевого субстрата для бактерий; кроме того, эти ферменты могут расщеплять продукты жизнедеятельности бактерий. Жёлчные кислоты способны оказывать детергентное действие на бактериальные мембраны, тем самым препятствуя избыточному росту бактерий.

Понятие нормального количественного и качественного состава тонко- и толстокишечной микрофлоры продолжает оставаться объектом дискуссий и широко варьирует, по данным различных авторов. Однако принципиальным является положение о том, что в норме микробная колонизация тонкой кишки должна быть значительно ниже, чем толстой.

При СИБР нормальный (прежде всего количественный) баланс тонкокишечной микробиоты в значительной степени нарушается в сторону увеличения количества КОЕ в 1 мл тонкокишечного содержимого, что может сопровождаться соответствующей клинической симптоматикой. Как правило, при этом происходит увеличение количества грамотрицательных аэробов и анаэробов (стрептококки, кишечная палочка, лактобактерии, бактероиды).

Этиопатогенез

Наиболее значимыми факторами этиопатогенеза СИБР являются: значительное снижение уровня солянокислой секреции желудка, что приводит к нарушению деконтаминационной (обеззараживающей) функции желудочного сока (аутоиммунный гастрит; атрофический гастрит любой этиологии; резекция желудка; га-

стрэктомия; длительная антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) повышает риск в 3 раза [28]); нарушение моторики желудка и кишечника (гастропарез любой этиологии, особенно в сочетании с гипо-/ахлоргидрией; гипомоторика тонкой кишки вследствие диабетической висцеральной нейропатии, гипотиреоза, амилоидоза, системной склеродермии, кишечной псевдообструкции); анатомические нарушения желудка и/или тонкой кишки (резекция желудка по Бильрот-II с формированием приводящей петли; хирургически сформированные слепые петли; стриктуры; частичная кишечная непроходимость).

СИБР нередко сочетается с воспалительными (болезнь Крона, БК) и функциональными (синдром раздражённой кишки, СРК) заболеваниями кишечника. Так, он был выявлен у 16,8% пациентов с БК в стадии эндоскопической ремиссии и у 78% пациентов с СРК (Shah E.D. и соавт., 2010; Sanchez-Montes C. и соавт., 2014). Продемонстрирована связь СИБР с сахарным диабетом [17], целиакией [4, 26], циррозом печени и спонтанным бактериальным перитонитом [11], хроническим панкреатитом [29], муковисцидозом [8], алкоголизмом [9], фибромиалгией [7], рассеянным склерозом [16], общим переменным иммунодефицитом. Однако возможные механизмы этой взаимосвязи неясны и продолжают оставаться объектом исследований.

Бактерии, находясь в тонкой кишке в избыточном количестве, чрезмерно поглощают нутриенты, в том числе углеводы и витамин В12, что приводит к дефициту энергии, но редко сопровождается недостатком В12 вследствие избыточной продукции фолатов бактериями. Бактериальная деконъюгация жёлчных кислот нарушает образование мицелл и может сопровождаться мальабсорбцией жиров. Кроме того, деконъюгированные жёлчные кислоты, как и сам избыточный рост бактерий, могут непосредственно повреждать слизистую оболочку тонкой кишки. Мальабсорбция жиров и повреждение слизистой оболочки обуславливают возникновение стеатореи (Boland B.S. и соавт., 2013).

Клинические проявления

Симптоматика СИБР связана с мальабсорбцией нутриентов, нарушением проницаемости кишечной стенки, воспалением, иммунной активацией, которые являются следствием патологической бактериальной ферментации пищевого субстрата в просвете тонкой кишки [12].

Основными клиническими проявлениями СИБР являются тошнота, вздутие живота, флатуленция, чувство растяжения в животе, абдоминальная боль, диарея и/или запор [22]. У большинства пациентов преобладают чрезмер-

ное газообразование, метеоризм, флатуленция, абдоминальная боль и диарея [5]. В отдельных тяжёлых случаях (постхирургический синдром слепой петли, склеродермия) могут отмечаться стеаторея, снижение массы тела, анемия, дефицит жирорастворимых витаминов и/или воспаление слизистой оболочки тонкой кишки [23]. Некоторые пациенты жалуются на немотивированную усталость и снижение концентрации внимания [24].

Запор как один из симптомов СИБР отражает весьма интересный аспект его этиопатогенеза. Нарушения микробиоты тонкой кишки при этом ассоциированы с избыточным ростом метан-продуцирующих микроорганизмов, причём уровень выделяемого метана прямо пропорционален выраженности запора (Chatterjee S. и соавт., 2007). Однако продуцентами метана являются не бактерии, а археи (лат. Archaea). У последних, как и у бактерий, нет клеточного ядра и мембранных органелл. Но при этом археи имеют метаболические и генетические особенности, принципиально отличающие их от бактерий, в связи с чем относительно недавно они были выделены в отдельный третий домен (первый – эукариоты, второй – бактерии) (Woese C.R. и соавт., 1990). Поскольку избыточная продукция метана вызвана не бактериями, термин «СИБР» в данном случае некорректен; следует говорить о «синдроме избыточного метаногенного роста» (СИМР; англ. intestinal methanogen overgrowth, IMO) [22]. Тем не менее в медицинской литературе археи нередко продолжают называть метанопродуцирующими бактериями. Основным продуцентом избытка метана у людей является *Methanobrevibacter smithii* [15].

Поскольку ни один из симптомов не является патогномичным для СИБР, последний часто «маскируется» такими диагнозами, как СРК, функциональная диарея, функциональная диспепсия и функциональное вздутие живота. Кроме того, при сочетании СИБР с другими заболеваниями крайне сложно определить «вклад» каждого из них в общую клиническую картину. Так, при СИБР на фоне хронического гипоферментного панкреатита практически невозможно определить, является ли диарея результатом внешнесекреторной панкреатической недостаточности или сопутствующего СИБР и в какой степени симптомы связаны с каждым из этих заболеваний. Точно так же при болезни Крона, особенно после резекции илеоцекального клапана, боль в животе, метеоризм и диарея могут быть как следствием СИБР, так и результатом активного воспаления, мальабсорбции жёлчных кислот или послеоперационных стриктур.

Диагностика

В связи с неспецифичностью симптомов СИБР должен быть верифицирован при помощи дополнительных методов диагностики, в качестве которых используются культуральное исследование содержимого тонкой кишки и дыхательные тесты.

Культуральное исследование (посев) аспирата тонкой кишки считается «золотым стандартом» диагностики СИБР. Однако на сегодняшний день не существует общепринятой методики проведения этого исследования. Прежде всего это касается правил асептического сбора образцов тонкокишечного аспирата. На результаты теста в значительной степени влияют уровень взятия материала и его количество. Кроме того, всегда существует вероятность перекрёстной контаминации тонкокишечного аспирата микрофлорой вышележащих отделов пищеварительного канала (полость рта, желудок). Чаще всего проводится аспирация 3-5 мл содержимого дистального отдела 12-перстной кишки. Аспират необходимо поместить в стерильную пробирку и по возможности быстро произвести посев на среды для аэробов и анаэробов. Результат культурального исследования должен быть представлен не в качественном (рост есть/роста нет), а в количественном виде – с указанием точного количества КОЕ в 1 мл. Пороговой является величина, превышающая 10³ КОЕ в 1 мл материала, что позволяет говорить о наличии СИБР [22, 25].

В настоящее время изучается возможность диагностики СИБР (в частности, у пациентов с СРК) путём генетического секвенирования 16S-рибосомальной РНК в дуоденальном аспириате [13].

Недостатками культуральной методики являются её инвазивность (требуется проведение эндоскопического исследования), длительность и высокая стоимость, хотя технически она относительно несложная. Кроме того, соответствие её результатов результатам дыхательных тестов (см. далее) составляет всего 65% [6]. В связи с этим некоторые исследователи считают, что результаты одного метода исследования могут быть недостаточными для окончательного вывода о наличии или тем более отсутствии СИБР, особенно у пациентов со стойкими симптомами и его высокой вероятностью. Для этого необходимо дополнительное обследование с помощью дыхательных тестов.

Дыхательные тесты (ДТ) распространены в диагностике СИБР, поскольку они являются неинвазивными, относительно недорогими и достаточно несложными с точки зрения методики выполнения. Их суть заключается в количе-

ственном определении водорода и/или метана в выдыхаемом воздухе. Клетки человеческого организма не вырабатывают данные газы; источником последних являются кишечные бактерии, ферментирующие пищевой субстрат, в частности углеводы. Поэтому при поступлении в тонкий кишечник углеводных субстратов (глюкоза, лактулоза) происходит их быстрая бактериальная ферментация с образованием водорода, который всасывается в кровь и начинает определяться в выдыхаемом воздухе. При этом степень микробной обсеменённости кишки прямо пропорциональна количеству выделяемого с дыханием газа. Повышение уровня водорода в выдыхаемом воздухе на 20 и более ppm в течение 90 мин после перорального приёма 75 г глюкозы или 10 г лактулозы свидетельствует о наличии СИБР [25].

Метаногенные археи используют водород для синтеза метана (СН₄). Увеличение уровня метана в выдыхаемом воздухе на 10 и более ppm характерно для избыточного роста метанпродуцирующих архей, или синдрома избыточного метаногенного роста (СИМР) [25].

Обязательные условия для проведения ДТ: отсутствие приёма антибиотиков в течение 1 мес., приёма прокинетики и слабительных в течение 1 недели; исключение ферментируемой пищи за сутки до исследования; исключение приёма пищи за 8-12 часов до исследования; исключение курения и двигательной активности во время проведения ДТ.

К недостаткам ДТ относятся их относительно невысокая чувствительность и специфичность. Так, для ДТ с лактулозой чувствительность составляет 31-68%, специфичность – 44-100%, для ДТ с глюкозой – 20-93% и 30-86% соответственно (Khoshini R. и соавт., 2008). Лактулозный ДТ вследствие ускоренного транзита и ферментации лактулозы у некоторых людей может давать ложноположительные результаты. Глюкозный ДТ, напротив, имеет низкую чувствительность в диагностике так называемого «дистального» СИБР из-за всасывания глюкозы в проксимальных отделах 12-перстной кишки (Romagnuolo J. и соавт., 2002).

У больных с СД ДТ с 75 г глюкозы может вызвать острую гипергликемию, которая приводит к нарушению моторики кишечника и тем самым искажает результаты исследования, а также негативно влияет на основное заболевание. Безопасной альтернативой является ДТ с фруктозой. В диагностике СИБР у пациентов с СД он продемонстрировал чувствительность, специфичность и диагностическую точность, сопоставимые с таковыми при использовании глюкоз-

ного ДТ у лиц без СД (48%, 71% и 58% соответственно) [2].

В настоящее время водородные ДТ официально рекомендованы для диагностики СИБР у пациентов с СРК, предполагаемыми нарушениями моторики и у больных с симптомами в виде абдоминальной боли, метеоризма, флатуленции и/или диареи после абдоминальных оперативных вмешательств. Симптомным пациентам с запорами рекомендовано проведение метанового ДТ для верификации СИМР. Не рекомендовано проведение ДТ у бессимптомных лиц, принимающих ИПП [22].

Ещё одним газом, вырабатываемым бактериями, является сероводород (H₂S). Его пороговые величины и практическая значимость для диагностики СИБР являются объектом изучения [19]. Коммерческие тест-системы для определения H₂S в выдыхаемом воздухе на сегодняшний день отсутствуют.

Ведётся разработка новых диагностических методик, в частности пероральных капсул, способных *in vivo* измерять концентрацию водорода и углекислого газа после приёма углеводной пищи, что может быть лучшей альтернативой существующим ДТ [14]. Кроме того, разрабатываются капсульные методики, позволяющие отбирать образцы тонкокишечных бактерий (small bowel capsule detection system). Предполагается, что эти технологии смогут обеспечить более прямую и точную диагностику СИБР [27].

Лечение

Целью лечения СИБР является эрадикация избыточного бактериального роста и купирование клинических симптомов.

Основой медикаментозной терапии является использование антибиотиков. Их широкое эмпирическое применение у пациентов с фактора-

ми риска или клиническими симптомами, позволяющими заподозрить наличие СИБР, началось задолго до получения доказательств эффективности антибиотиков в исследованиях с надлежащим дизайном. Неизбежными последствиями такого подхода стали побочные лекарственные реакции, рост резистентной микрофлоры и оппортунистические инфекции (включая *C. difficile*). Взвешенный подход требует предварительной верификации диагноза с помощью диагностических тестов. В небольших исследованиях низкого/умеренного качества изучалась эффективность амоксициллина-клавуланата, тетрациклина и хлортетрациклина, доксициклина, норфлоксацина, ципрофлоксацина, неомицина, метронидазола, триметоприма/сульфаметоксазола (см. табл.) [22].

Одним из наиболее эффективных и безопасных антибиотиков для лечения СИБР считается рифаксимин, что подтвердил метаанализ 32 исследований (включая 7 рандомизированных контролируемых) с участием 1331 пациента [10]. Рифаксимин является полусинтетическим производным рифамицина, обладает широким спектром действия, при неповреждённой слизистой оболочке практически не всасывается в кишечнике. При продолжительности лечения от 5 до 28 дней в суточной дозе от 600 до 1600 мг общая эффективность лечения составила 70,8% при частоте побочных эффектов – 4,6%. В настоящее время рифаксимин признан антибиотиком первой линии в лечении СИБР (Boland V.S. и соавт., 2013).

При СИМР продемонстрирована эффективность терапии неомицином в дозе 500 мг 2 раза в день у 20-33% пациентов, рифаксимином в дозе 400 мг трижды в день - у 28%, при сочетании не-

Антибиотики, применяющиеся для лечения СИБР

Таблица.

Антибиотик	Рекомендуемая доза	Эффективность (по данным контрольных ДТ)
Амоксициллин-клавуланат	875 мг 2 р/д	61-78%
Доксициклин	100 мг 2 р/д	Только клиническая оценка эффективности
Метронидазол	250 мг 3 р/д	43-87%
Неомицин	500 мг 2 р/д	33-50%
Норфлоксацин	400 мг 3 р/д	30-100%
Рифаксимин	550 мг 3 р/д	61-78%
Тетрациклин	250 мг 4 р/д	87,5%
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 р/д	95%
Ципрофлоксацин	500 мг 2 р/д	43-100%

омицина и рифабутина - у 87% больных (Pimentel M. и соавт., 2003; Low K. и соавт., 2010).

Диета при СИБР предусматривает уменьшение в рационе ферментируемых продуктов, прежде всего клетчатки, а также сахара, его заменителей (как правило, многоатомных спиртов, или полиолов: ксилита, сорбита, маннита) и пробиотика инулина. В англоязычной литературе подобное питание носит название low FODMAP (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols) diet, или диета с ограничением ферментируемых олиго-, ди-, моносахаров и полиолов. Несмотря на то, что такие рекомендации во многом носят эмпирический характер (с экстраполяцией на СИБР данных по питанию при СРК), отдельные исследования продемонстрировали более низкие уровни водорода в выдыхаемом воздухе у лиц, придерживающихся диеты с ограничением FODMAP [20].

Использование пробиотиков при исходно избыточном количестве бактерий в тонкой кишке на первый взгляд выглядит нелогичным. В экспериментальных моделях на животных было продемонстрировано положительное влияние пробиотиков на гастроинтестинальную моторику, что может способствовать нормализации кишечной микробиоты (Husebye E. и соавт., 2001). Однако данные об их роли в лечении СИБР у пациентов противоречивы: уменьшение выраженности клинической симптоматики на 70% у пациентов с СРК с СИБР по сравнению с пациентами с СРК без СИБР; отсутствие влияния на уровень выделяемого водорода и даже возникновение СИБР на фоне применения пробиотиков с последующей нормализацией после их отмены и антибиотикотерапии [16, 18, 24]. Метаанализ, изучавший профилактическую и лечебную роль пробиотиков при СИБР, продемонстрировал снижение выработки водорода на фоне их

применения в среднем в 1,6 раза, однако включенные в него исследования были низкого методологического уровня [32].

Немногочисленные сообщения о последствиях трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ; англ. fecal microbiota transplant, FMT) при СИБР носят скорее негативный характер. Так, у пациентов с инфекцией *C. difficile*, получивших ТФМ от доноров с положительным лактулозным ДТ, в последующем уровень гастроинтестинальных симптомов был выше, чем у больных, доноры которых имели отрицательный ДТ [1]. Описан случай тяжёлого запора у пациента после ТФМ, проведённой по поводу инфекции *C. difficile*; последующий метановый ДТ выявил СИМР, вызванный донорской метаногенной микрофлорой [3]. Кроме того, следует помнить о предупреждении Food and Drug Administration (США): при ТФМ реципиенты могут получить микрофлору с множественной лекарственной устойчивостью [30].

Выводы

Таким образом, существует множество клинических ситуаций, в том числе ятрогенных, которые предрасполагают к возникновению СИБР. Неспецифичность его клинических проявлений делает целесообразным проведение дыхательных водородных тестов, особенно при наличии у пациента факторов риска СИБР и/или соответствующей симптоматики, резистентной к проводимой по поводу альтернативных диагнозов терапии. При подтверждении диагноза необходимы курсовое лечение антибиотиками, прежде всего рифаксимин, а также диета с ограничением FODMAP и по возможности – коррекция основного заболевания, которое привело к СИБР.

О.В. Томаш, Е.В. Шукина, Б.А. Пивнев, Л.А. Томаш, П.А. Алёшечкин, А.В. Сибилёв

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В обзорной статье представлены обобщённые современные данные, касающиеся дефиниций, этиологии, патогенеза и клинических проявлений синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Приведены сведения о нормальном составе микрофлоры тонкой кишки и различных патологических состояниях, приводящих к её нарушениям. Рассмотрены преимущества и недостатки предлагаемых диагностических (культуральное исследование дуо-

денального аспирата, водородные и метановый дыхательные тесты) и лечебных (антибиотики, пробиотики, диета с ограничением ферментируемых олиго-, ди-, моносахаров и полиолов, трансплантация фекальной микробиоты) подходов.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, метаногенные археи, водородные и метановый дыхательные тесты, рифаксимин.

O.V. Tomash, E.V. Schukina, B.A. Pivnev, L.A. Tomash, P.A. Alyoshechkin, A.V. Sibilyov

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

SMALL INTESTINE BACTERIAL OVERGROWTH: CURRENT STATE-OF-THE-ART

The review article presents summarized modern data on the definitions, etiology, pathogenesis and clinical manifestations of the small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). Information about the normal composition of the small intestine microflora and various pathological conditions leading to its disorders are presented. The benefits and limitations of proposed diagnostic (cultural test with duodenal aspirate, hydrogen and meth-

ane breath tests) and therapeutic (antibiotics, probiotics, low fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols diet, fecal microbiota transplant) approaches are considered.

Key words: small intestinal bacterial overgrowth, methanogenic archaea, hydrogen and methane breath tests, rifaximin.

ЛИТЕРАТУРА

- Allegretti J.R., Kassam Z., Chan W.W. Small intestinal bacterial overgrowth: Should screening be included in the pre-fecal microbiota transplantation evaluation? *Dig Dis Sci.* 2018; 63: 193-197. doi: 10.1007/s10620-017-4864-8.
- Bhagatwala J.S.A., Leelasinjaroen P., Tetangco E. et al. Investigation of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in diabetics using fructose breath test. *Gastroenterology.* 2018; 154: 53-54.
- Chang B.W., Rezaie A. Irritable bowel syndrome-like symptoms following fecal microbiota transplantation: A possible donor-dependent complication. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112: 186-187. doi: 10.1038/ajg.2016.472.
- Charlesworth R.P.G., Winter G. Small intestinal bacterial overgrowth and Celiac disease - coincidence or causation? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 May; 14(5): 305-306. doi: 10.1080/17474124.2020.1757428.
- Erdogan A., Rao S.S. Small intestinal fungal overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015; 17: 16. doi: 10.1007/s11894-015-0436-2.
- Erdogan A., Rao S.S., Gulley D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: Duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; 27: 481-489. doi: 10.1111/nmo.12516.
- Erdrich S., Hawrelak J.A., Myers S.P., Harnett J.E. Determining the association between fibromyalgia, the gut microbiome and its biomarkers: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Mar 20; 21(1): 181. doi: 10.1186/s12891-020-03201-9.
- Furnari M., De Alessandri A., Cresta F. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in cystic fibrosis: a randomized case-controlled clinical trial with rifaximin. *J Gastroenterol.* 2019 Mar; 54(3): 261-270. doi: 10.1007/s00535-018-1509-4.
- Gabbard S.L., Lacy B.E., Levine G.M. et al. The impact of alcohol consumption and cholecystectomy on small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci.* 2014; 59: 638-644. doi: 10.1007/s10620-013-2960-y.
- Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: Rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45: 604-616. doi: 10.1111/apt.13928.
- Ghosh G., Jesudian A.B. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2019 Mar-Apr; 9(2): 257-267. doi: 10.1016/j.jceh.2018.08.006.
- Ghoshal U.C., Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and other intestinal disorders. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017; 46: 103-120. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.008.
- Giamarellos-Bourboulis E., Tang J., Pylaris E. et al. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2015; 50: 1076-1087. doi: 10.3109/00365521.2015.1027261.
- Kalantar-Zadeh K., Berean K.J., Ha N. et al. A human pilot

REFERENCES

- Allegretti J.R., Kassam Z., Chan W.W. Small intestinal bacterial overgrowth: Should screening be included in the pre-fecal microbiota transplantation evaluation? *Dig Dis Sci.* 2018; 63: 193-197. doi: 10.1007/s10620-017-4864-8.
- Bhagatwala J.S.A., Leelasinjaroen P., Tetangco E. et al. Investigation of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in diabetics using fructose breath test. *Gastroenterology.* 2018; 154: 53-54.
- Chang B.W., Rezaie A. Irritable bowel syndrome-like symptoms following fecal microbiota transplantation: A possible donor-dependent complication. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112: 186-187. doi: 10.1038/ajg.2016.472.
- Charlesworth R.P.G., Winter G. Small intestinal bacterial overgrowth and Celiac disease - coincidence or causation? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 May; 14(5): 305-306. doi: 10.1080/17474124.2020.1757428.
- Erdogan A., Rao S.S. Small intestinal fungal overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015; 17: 16. doi: 10.1007/s11894-015-0436-2.
- Erdogan A., Rao S.S., Gulley D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: Duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; 27: 481-489. doi: 10.1111/nmo.12516.
- Erdrich S., Hawrelak J.A., Myers S.P., Harnett J.E. Determining the association between fibromyalgia, the gut microbiome and its biomarkers: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Mar 20; 21(1): 181. doi: 10.1186/s12891-020-03201-9.
- Furnari M., De Alessandri A., Cresta F. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in cystic fibrosis: a randomized case-controlled clinical trial with rifaximin. *J Gastroenterol.* 2019 Mar; 54(3): 261-270. doi: 10.1007/s00535-018-1509-4.
- Gabbard S.L., Lacy B.E., Levine G.M. et al. The impact of alcohol consumption and cholecystectomy on small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci.* 2014; 59: 638-644. doi: 10.1007/s10620-013-2960-y.
- Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: Rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45: 604-616. doi: 10.1111/apt.13928.
- Ghosh G., Jesudian A.B. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2019 Mar-Apr; 9(2): 257-267. doi: 10.1016/j.jceh.2018.08.006.
- Ghoshal U.C., Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and other intestinal disorders. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017; 46: 103-120. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.008.
- Giamarellos-Bourboulis E., Tang J., Pylaris E. et al. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2015; 50: 1076-1087. doi: 10.3109/00365521.2015.1027261.
- Kalantar-Zadeh K., Berean K.J., Ha N. et al. A human pilot

- trial of ingestible electronic capsules capable of sensing different gases in the gut. *Nat Electronics*. 2018; 1: 79–87.
15. Kim G., Deepinder F., Morales W. et al. Methanobrevibacter smithii the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. *Dig Dis Sci*. 2012; 57: 32–38. doi: 10.1007/s10620-012-2197-1.
 16. Kumar K., Saadi M., Ramsey F.V. et al. Effect of Bifidobacterium infantis 35624 (Align) on the lactulose breath test for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2018; 63: 989–995. doi: 10.1007/s10620-018-4945-3.
 17. Lee A.A., Baker J.R., Wamsteker E.J. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Common in Chronic Pancreatitis and Associates With Diabetes, Chronic Pancreatitis Severity, Low Zinc Levels, and Opiate Use. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jul; 114(7): 1163–1171. doi: 10.14309/ajg.000000000000200.
 18. Leventogiannis K., Gkolfakis P., Spithakis G. et al. Effect of a preparation of four probiotics on symptoms of patients with irritable bowel syndrome: Association with intestinal bacterial overgrowth. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019; 11: 627–634. doi: 10.1007/s12602-018-9401-3.
 19. Lin E.C.K., Pichetshote N., Rezaie A. et al. Measurement of hydrogen sulfide during breath testing correlates to patient symptoms. *Gastroenterology*. 2017; 152: 205–206.
 20. McIntosh K., Reed D.E., Schneider T. et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: A randomised controlled trial. *Gut*. 2017; 66: 1241–1251. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311339.
 21. Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan; 43 Suppl 1: 37–49. doi: 10.1111/apt.13437.
 22. Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.S.C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020 Feb; 115(2): 165–178. doi: 10.14309/ajg.000000000000501.
 23. Polkowska-Pruszyńska B., Gerkowicz A., Szczepanik-Kulak P. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: A review of the literature. *Arch Dermatol Res*. 2019; 311: 1–8. doi: 10.1007/s00403-018-1874-0.
 24. Rao S.S.C., Rehman A., Yu S. et al. Brain fogginess, gas and bloating: A link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018; 9: 162. doi: 10.1038/s41424-018-0030-7.
 25. Rezaie A., Buresi M., Lembo A. et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112: 775–784. doi: 10.1038/ajg.2017.46.
 26. Safi M.A., Jiman-Fatani A.A., Saadah O.I. Small intestinal bacterial overgrowth among patients with celiac disease unresponsive to a gluten free diet. *Turk J Gastroenterol*. 2020 Nov; 31(11): 767–774. doi: 10.5152/tjg.2020.19627.
 27. Singh S., Allan N., Wahl C. et al. Sa1717 - Development of a swallowable diagnostic capsule to monitor gastrointestinal health. *Gastroenterology*. 2019; 156: S-376.
 28. Su T., Lai S., Lee A. et al. Meta-analysis: Proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol*. 2018; 53: 27–36. doi: 10.1007/s00535-017-1371-9.
 29. Therrien A., Bouchard S., Sidani S. et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth among chronic pancreatitis patients: A case-control study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 2016: 7424831. DOI: 10.1155/2016/7424831.
 30. U.S. Food and Drug Administration. Important safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and risk of serious adverse reactions due to transmission of multi-drug resistant organisms. 2019. URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse> (дата обращения 09.10.2021).
 31. Zhang Y., Liu G., Duan Y. et al. Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Multiple Sclerosis: a Case-Control Study from China. *J Neuroimmunol*. 2016 Dec 15; 301: 83–87. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.11.004.
 - trial of ingestible electronic capsules capable of sensing different gases in the gut. *Nat Electronics*. 2018; 1: 79–87.
 15. Kim G., Deepinder F., Morales W. et al. Methanobrevibacter smithii the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. *Dig Dis Sci*. 2012; 57: 32–38. doi: 10.1007/s10620-012-2197-1.
 16. Kumar K., Saadi M., Ramsey F.V. et al. Effect of Bifidobacterium infantis 35624 (Align) on the lactulose breath test for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2018; 63: 989–995. doi: 10.1007/s10620-018-4945-3.
 17. Lee A.A., Baker J.R., Wamsteker E.J. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Common in Chronic Pancreatitis and Associates With Diabetes, Chronic Pancreatitis Severity, Low Zinc Levels, and Opiate Use. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jul; 114(7): 1163–1171. doi: 10.14309/ajg.000000000000200.
 18. Leventogiannis K., Gkolfakis P., Spithakis G. et al. Effect of a preparation of four probiotics on symptoms of patients with irritable bowel syndrome: Association with intestinal bacterial overgrowth. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019; 11: 627–634. doi: 10.1007/s12602-018-9401-3.
 19. Lin E.C.K., Pichetshote N., Rezaie A. et al. Measurement of hydrogen sulfide during breath testing correlates to patient symptoms. *Gastroenterology*. 2017; 152: 205–206.
 20. McIntosh K., Reed D.E., Schneider T. et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: A randomised controlled trial. *Gut*. 2017; 66: 1241–1251. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311339.
 21. Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan; 43 Suppl 1: 37–49. doi: 10.1111/apt.13437.
 22. Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.S.C. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020 Feb; 115(2): 165–178. doi: 10.14309/ajg.000000000000501.
 23. Polkowska-Pruszyńska B., Gerkowicz A., Szczepanik-Kulak P. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: A review of the literature. *Arch Dermatol Res*. 2019; 311: 1–8. doi: 10.1007/s00403-018-1874-0.
 24. Rao S.S.C., Rehman A., Yu S. et al. Brain fogginess, gas and bloating: A link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018; 9: 162. doi: 10.1038/s41424-018-0030-7.
 25. Rezaie A., Buresi M., Lembo A. et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112: 775–784. doi: 10.1038/ajg.2017.46.
 26. Safi M.A., Jiman-Fatani A.A., Saadah O.I. Small intestinal bacterial overgrowth among patients with celiac disease unresponsive to a gluten free diet. *Turk J Gastroenterol*. 2020 Nov; 31(11): 767–774. doi: 10.5152/tjg.2020.19627.
 27. Singh S., Allan N., Wahl C. et al. Sa1717 - Development of a swallowable diagnostic capsule to monitor gastrointestinal health. *Gastroenterology*. 2019; 156: S-376.
 28. Su T., Lai S., Lee A. et al. Meta-analysis: Proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol*. 2018; 53: 27–36. doi: 10.1007/s00535-017-1371-9.
 29. Therrien A., Bouchard S., Sidani S. et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth among chronic pancreatitis patients: A case-control study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 2016: 7424831. DOI: 10.1155/2016/7424831.
 30. U.S. Food and Drug Administration. Important safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and risk of serious adverse reactions due to transmission of multi-drug resistant organisms. 2019. URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse> (дата обращения 09.10.2021).
 31. Zhang Y., Liu G., Duan Y. et al. Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Multiple Sclerosis: a Case-Control Study from China. *J Neuroimmunol*. 2016 Dec 15; 301: 83–87. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.11.004.

32. Zhong C., Qu C., Wang B. et al. Probiotics for preventing and treating small intestinal bacterial overgrowth: A meta-analysis and systematic review of current evidence. *J Clin Gastroenterol.* 2017; 51: 300-311. doi: 10.1097/MCG.0000000000000814.

32. Zhong C., Qu C., Wang B. et al. Probiotics for preventing and treating small intestinal bacterial overgrowth: A meta-analysis and systematic review of current evidence. *J Clin Gastroenterol.* 2017; 51: 300-311. doi: 10.1097/MCG.0000000000000814.

УДК 616-092.19

А.А. Кривобок, С.Е. Золотухин, Ю.Ю. Малинин

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ЗНАЧЕНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В настоящее время международные медицинские организации обеспокоены ростом онкологической заболеваемости населения планеты. Согласно данным Европейской комиссии, озвученным на очередном заседании 22 июля 2020 г., рак предстательной железы (ПЖ) занял 3-е место среди онкологических заболеваний после рака молочной железы и колоректального рака [1]. Многочисленные мировые исследования патогенеза развития онкологических заболеваний, выявили необходимость определения качественного и количественного состава иммунных клеток в организме больного для прогнозирования течения онкологического процесса и контроля эффективности противоопухолевой терапии [2]. Выявлено, что опухолевая ткань инфильтрируется преимущественно Т-лимфоцитами [3]. Также определена взаимосвязь между снижением качества иммунного ответа организма и повышением частоты встречаемости злокачественных опухолей. Частота развития онкологических заболеваний у пациентов на фоне имеющегося иммунодефицита почти в 200 раз выше, чем у пациентов с нормальным иммунологическим статусом. Ведущую роль в патогенезе онкологических заболеваний ПЖ играет изменение гормонального статуса мужчины [4], тем не менее, этиопатогенез онкологических заболеваний всегда включает в себя развитие иммунодефицитных состояний [5], что обуславливает необходимость дальнейшего изучения данного явления.

Возникновение онкологического образования в любой ткани человеческого организма предполагает сбой в работе иммунной системы. Следовательно, иммунодиагностика и иммунотерапия при онкологических заболеваниях ПЖ будет приобретать все большее значение как один из базовых методов диагностики и лечения таких пациентов. Для выявления онкологических заболеваний ПЖ на ранних стадиях «золотым стандартом» признано определение простат-специфического антигена и его фракций. Однако, более достоверным методом является гистологическое исследование ее биопсий-

ного материала [6]. Вместе с тем, при гистологическом исследовании тканей ПЖ причиной диагностических ошибок может быть сходство морфологической картины злокачественной опухоли ПЖ с таковой при других формах патологии, обусловленных воспалительными изменениями или гиперплазией ткани органа [7]. Поэтому дополнительное использование иммуногистохимического метода в ходе анализа морфологической картины биопсийного материала ПЖ с применением специфических антител позволяет более точно осуществлять раннюю диагностику онкологического заболевания. При этом сокращается количество биопсий ПЖ на одного пациента, и появляется возможность начать своевременное лечение пациента [8].

Снижение функциональной активности иммунологического статуса проявляется на ранних стадиях онкологических заболеваний ПЖ и усиливается по мере прогрессирования процесса [9]. При злокачественном течении заболевания ведущими изменениями иммунологических показателей будут: снижение антигензависимой активности Т-лимфоцитов, уменьшение функциональной активности естественных клеток-киллеров. На более поздних стадиях онкологических заболеваний ПЖ происходит активация гуморального звена иммунитета, что может быть обусловлено прорастанием опухоли в соседние ткани и появлением метастазов [10]. Следовательно, количественные изменения активированных Т-лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов могут отражать начало экстракапсулярного роста опухоли ПЖ [11]. На ранних и локализованных стадиях онкологического процесса количественные характеристики компонентов иммунной системы могут демонстрировать абсолютную норму. Поэтому при обследовании пациентов с подозрением на первичную опухоль ПЖ современными учеными рекомендуется исследовать функци-

ональную активность компонентов иммунной системы и комплиментарность их работы относительно друг друга [12].

Следует отметить, что стандартные методы лечения больных с онкологическими заболеваниями ПЖ (гормональная терапия, лучевая терапия, химиотерапия) сами по себе усугубляют имеющуюся иммунодепрессию у пациентов могут снижать ожидаемую эффективность терапии и выживаемость [13]. Так, в российских исследованиях выявлено, что использование иммуномодулирующих препаратов у больных локализованной формой рака ПЖ после проведенной радикальной простатэктомии позволило увеличить трёхлетнюю безрецидивную выживаемость на 25% [14]. В ходе использования гормонотерапии при раке ПЖ происходит снижения уровня тестостерона ниже посткастрационного уровня, что обуславливает невозможность обеспечения организмом пациента противоопухолевого иммунитета [15]. Использование лучевой терапии у больных с раком ПЖ способствует значительному снижению количества Т-лимфоцитов, а при химиотерапии Т- и В-лимфоцитов [5]. При этом, комплексные методы лечения больных с онкологическими заболеваниями ПЖ вызывают более глубокую иммуносупрессию, чем использование каждого метода в отдельности. Данный факт также следует учитывать при проведении исследований, касающихся участия иммунной системы в развитии и прогрессировании опухолевого процесса в организме человека.

Снижение иммунного ответа организма при появлении первичной опухоли любой локализации обусловлено, в том числе, инфильтрацией неопластической и паранеопластической зоны специфическими регуляторными Т-лимфоцитами (РТЛ), которые в здоровом организме препятствуют развитию аллергических и аутоиммунных реакций, регулируют Т-клеточный гемостаз. Они имеют фенотип CD3+, CD4+, CD25+, CD45R0+, CD95+ и определяются при помощи маркера скурфин (FoxP3), содержащегося внутри РТЛ [16]. В недавних исследованиях выявлено, что РТЛ блокируют противоопухолевые иммунные реакции в организме пациента, активизируя ряд провоспалительных цитокинов, или при непосредственном осуществлении ими межклеточного взаимодействия. Также РТЛ способствуют развитию иммунологической толерантности, которая является ведущим фактором в возникновении и прогрессировании опухолевого процесса в ПЖ [17]. Исследования, изучавшие изменение уровня иммунологической толерантности при прогрессировании опухолевого процесса в ПЖ, выявили корреляционную зависимость между высоким

количественным уровнем РТЛ и скоростью разрастания опухолевой ткани [18]. Другое исследование, посвященное изучению уровня РТЛ (фенотип CD4+, CD25high) в опухолевой ткани и периферической крови при онкологическом процессе ПЖ, доказало, что их максимально высокий уровень отмечался у пациентов при злокачественном течении, минимальный – у здоровых добровольцев, а промежуточные значения уровня РТЛ соответствовали доброкачественному поражению ПЖ. При этом все супернатанты из культивированных образцов опухолевых тканей ПЖ содержали регуляторный Т-клеточный хемотаксин, а так же вызывали миграцию РТЛ. Полученные данные могут дополнить имеющиеся представления об этиопатогенезе опухолей ПЖ и повысить эффективность их ранней диагностики и специфического лечения [19]. Для комплексного понимания участия иммунной системы в возникновении и развитии онкологических заболеваний ПЖ исследовалось взаимодействие М2-макрофагов и РТЛ в неопластических тканях, а также определялась комплиментарность их взаимодействия. Несмотря на то, что между степенью инфильтрации опухолевой ткани ПЖ М2-макрофагами и РТЛ была выявлена достоверная корреляция, их функциональное взаимодействие обнаружено не было. Вместе с тем авторы пришли к заключению, что с повышением уровня М2-макрофагов повышается риск неблагоприятного исхода заболевания ПЖ, поскольку они могут усугублять вызванную РТЛ иммуносупрессию [20].

Для усовершенствования методов дифференциальной диагностики онкологических заболеваний ПЖ было проведено проспективное исследование, в котором проводилось сравнение иммунологических показателей (CD4-, CD8- и FoxP3-положительных клеток) у пациентов с доброкачественными и злокачественными поражениями органа. Исследовались здоровые, опухолевые ткани, ткани переходной зоны и участки атрофии, полученные в результате проведенной радикальной простатэктомии. Выявлено, что уровень инфильтрации РТЛ при раке ПЖ в целом был выше, чем при доброкачественном поражении. Однако количество и инфильтрация РТЛ тканей ПЖ была значительно выше при злокачественном поражении, чем при доброкачественном неатрофическом, а при атрофическом доброкачественном поражении ПЖ уровень РТЛ достоверно не отличался от такового при злокачественном процессе. При этом CD4- и FoxP3-положительные клетки встречались преимущественно в периферических и переходных зонах тканей ПЖ [18].

Большой практический интерес представляет исследование иммунологических показателей у пациентов со случайно обнаруженным раком ПЖ в ходе проведения ее трансуретральной резекции. Наблюдение за такими пациентами показало, что в группе, продемонстрировавшей десятилетнюю выживаемость, уровень РТЛ с фенотипом CD4+ был в 2 раза ниже, чем у умерших от рака ПЖ за этот период. Авторы исследования считают, что данный факт может быть использован как диагностический критерий при определении прогноза течения заболевания, поскольку выявленная инфильтрация в опухолевых тканях Т-хелперами или Т-цитотоксическими клетками диагностировалась в обеих группах и не влияла на выживаемость [21]. Сделанные авторами выводы подтверждаются еще одним исследованием, посвященным определению клинического значения количества и плотности инфильтрации РТЛ клетками в опухолевой ткани и периферической зоне при раке ПЖ. Установлено, что более высокая степень инфильтрации РТЛ опухолевой и периферической зоны ПЖ связана рецидивом заболевания и с увеличением его неблагоприятного исхода, при этом с ростом стадии онкологического заболевания ПЖ происходит рост численности РТЛ в опухолевых тканях. Следует отметить тот факт, что выраженность инфильтрации и количество РТЛ не выявило корреляционной зависимости с показателем Глисона и уровнем простат-специфического антигена у пациентов и может рассматриваться как независимый фактор, отражающий прогрессирование онкологического процесса в ПЖ [22].

Таким образом, к настоящему времени получены убедительные доказательства взаимосвязи между выраженностью качественных и ко-

личественных изменений иммунной системы и тяжестью прогноза онкологических заболеваний ПЖ. Повышение количества РТЛ в периферической крови и тканях ПЖ следует рассматривать как предиктор агрессивности течения опухолевого процесса. Несмотря на выявленную в многочисленных исследованиях корреляционную зависимость между иммуносупрессией и развитием и скоростью прогрессирования онкологических заболеваний ПЖ, четких критериев качественных и количественных изменений компонентов иммунной системы при различных стадиях ее доброкачественного и злокачественного поражения нет [5]. Также не сформировано комплексное понимание происходящих изменений в иммунной системе при возникновении и дальнейшем развитии в организме онкологической патологии, что требует проведения дальнейших исследований в данном направлении. Очевидным является факт, что возможности иммунной системы на поздних стадиях онкологического заболевания не позволяют обеспечить адекватный противоопухолевый иммунитет даже на фоне иммунокоррекции. Тем не менее, более глубокое изучение иммунологических нарушений при различных стадиях онкологического поражения ПЖ позволит обеспечить раннюю диагностику заболевания и прогнозировать его течение. Комплексное понимание патогенеза иммунодепрессии, развивающейся у пациентов с опухолевым поражением ПЖ позволит разрабатывать персонализированные методы лечения, что позволит управлять течением онкологического заболевания (снижать риск рецидивов и метастазирования, улучшать качество жизни пациентов и её продолжительность).

А.А. Кривобок, С.Е. Золотухин, Ю.Ю. Малинин

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ЗНАЧЕНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Опухоли предстательной железы являются одной из ведущих причин смертности у мужчин среди всех онкологических заболеваний. Одной из ведущих причин таких опухолей является возникновение иммунологической толерантности организма к опухолевой ткани. Выявлено, что определение наличия взаимосвязи между качественными и количественными изменениями иммунной системы и показателями стадийности течения онкологических заболеваний предстательной железы позволит разработать систему критериев прогнозирования течения заболевания у пациентов. Следовательно, выявление спец-

ифических для онкологического заболевания предстательной железы маркеров нарушения функционирования системы противоопухолевой иммунологической защиты позволит обеспечить раннюю и точную диагностику заболевания, индивидуальный подбор специфической терапии и улучшить прогноз течения заболевания.

Ключевые слова: иммунологическая диагностика, иммунотерапия опухолей, опухоль предстательной железы, иммунный статус, иммунологическая толерантность, прогноз заболевания.

A.A. Krivobok, S.E. Zolotukhin, Yu.Yu. Malinin

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

VALUE OF IMMUNE STATUS IN DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PREDICTION OF PROSTATE TUMORS

Tumors of the prostate gland are one of the leading causes of death in men among all cancers. One of the leading causes of such tumors is the emergence of the body's immunological tolerance to tumor tissue. It was revealed that the determination of the presence of a relationship between qualitative and quantitative changes in the immune system and indicators of the staging of the course of prostate cancer will make it possible to develop a system of criteria for predicting the course of the dis-

ease in patients. Therefore, the identification of markers of dysfunction of the antitumor immunological defense system, specific for prostate cancer, will provide early and accurate diagnosis of the disease, individual selection of specific therapy, and improve the prognosis of the course of the disease.

Key words: immunological diagnostics, immunotherapy of tumors, prostate tumor, immune status, immunological tolerance, disease forecast.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Commission. Cancer incidence and mortality in EU-27 countries, 22 July 2020. URL: <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/2020-cancer-incidence-and-mortality-eu-27-countries>.
2. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тотолян Арег А., Черешнев В.А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа). Медицинская иммунология. 2009; 11 (2-3): 227-238.
3. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F.; IM-PACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (5): 411-422.
4. Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е., Амосов А.В., Григорян В.А., Безруков Е.А., Чалый М.Е. Рак простаты и HIFU-терапия. Урология. 2007; 6: 32-38.
5. Торопова Н.Е., Сидоров И.Т. Иммунологические и иммуногенетические аспекты патогенеза, диагностики и прогноза рака предстательной железы. Вестник СамГУ Естественнаучная серия. 2007; 8 (58): 239-251.
6. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Рыбалов М. А. Ошибки диагностики и стадирования рака предстательной железы. Урологические ведомости. 2013; 3 (1): 23-27.
7. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Орлов И.Н., Протошак В.В., Скрябин О.Н., Бабкин П.А., Багров Ф.А., Катунин А.С., Мартов А.Г., Шукин В.Л. Иммунологические аспекты диагностики рака предстательной железы. Вестник урологии. 2018; 6 (4): 42-48.
8. Kalantari MR, Anvari K, Jabbari H, Tabrizi FV. p63 is more sensitive and specific than 34βE12 to differentiate adenocarcinoma of prostate from cancer mimickers. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2014; 17 (7): 497-501.
9. Топузов М.Э., Прудухин А.Е., Гайкова Л.Б. Иммунопоказатели в ранней диагностики рака предстательной железы: материалы II конгресса российского общества онкоурологов. 4-5 октября 2007. Москва; 2007: 60-61.
10. Матвеев Б.П., Катагидзе З.Г. Влияние распространенности процесса и лечения на фенотип лимфоцитов периферической крови больных раком предстательной железы. Урология и нефрология. 1995; 6: 36-38.
11. Лубенников А.Е., Григорян В.А., Шпотъ Е.В. Современные представления об иммунопатогенезе рака предстательной железы. Естественные и технические науки. 2008; 5 (37): 119-120.
12. Berlyn K.A. et al. Generation of CD4 (+) and CD8 (+) T lymphocyte responses by dendritic cells armed with PSA/anti-PSA (antigen/antibody) complexes. *Clin. Immunol.* 2001; 101 (3): 276-283.

REFERENCES

1. European Commission. Cancer incidence and mortality in EU-27 countries, 22 July 2020. Available at: <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/2020-cancer-incidence-and-mortality-eu-27-countries>.
2. Hajdukov S.V., Zurochka A.V., Totoljan Areg A., Chereshevnev V.A. Osnovnye i malye populjaccii limfocitov perifericheskoj krovi cheloveka i ih normativnye znachenija (metodom mnogocvetnogo citometricheskogo analiza). *Medicinskaja immunologija* [Basic and small populations of human peripheral blood lymphocytes and their normative values (by the method of multicolor cytometric analysis)]. *Medicinskaja immunologija.* 2009; 11 (2-3): 227-238 (in Russian).
3. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F.; IM-PACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (5): 411-422.
4. Aljaev Ju.G., Krupinov G.E., Amosov A.B., Grigorjan V.A., Bezrukov E.A., Chalaj M.E. Rak prostaty i HIFU-terapija. *Urologija.* 2007; 6: 32-38 (in Russian).
5. Toropova N.E., Sidorov I.T. Immunologicheskie i immunogeneticheskie aspekty patogeneza, diagnostiki i prognoza raka predstatel'noj zhelezy. *Vestnik SamGU Estestvennonauchnaja serija.* 2007; 8(58): 239-251 (in Russian).
6. Al'-Shukri S.H., Borovec S.Ju., Rybalov M. A. Oshibki diagnostiki i stadirov anija raka predstatel'noj zhelezy. *Urologicheskie vedomosti.* 2013;3(1):23-27 (in Russian).
7. Popov S.V., Gusejnov R.G., Orlov I.N., Protoshhak V.V., Skryabin O.N., Babkin P.A., Bagrov F.A., Katunin A.S., Martov A.G., Shhukin V.L. Immunologicheskie aspekty diagnostiki raka predstatel'noj zhelezy. *Vestnik urologii. Vestnik urologii.* 2018; 6 (4):42-48 (in Russian).
8. Kalantari MR, Anvari K, Jabbari H, Tabrizi FV. p63 is more sensitive and specific than 34βE12 to differentiate adenocarcinoma of prostate from cancer mimickers. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2014; 17 (7): 497-501.
9. Topuzov M.Je., Prjaduhin A.E., Gajkova L.B. Immunopokazateli v rannej diagnostiki raka predstatel'noj zhelezy: materialy II kongressa rossijskogo obshhestva onkourologov 2007 October 4-5. Moscow; 2007: 60-61 (in Russian).
10. Matveev B.P., Katagidze Z.G. Vlijanie rasprostranennosti processa i lechenija na fenotip limfocitov perifericheskoj krovi bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy. *Urologija i nefrologija.* 1995; 6: 36-38 (in Russian).
11. Lubennikov A.E., Grigorjan V.A., Shpot' E.V. Sovremennye predstavlenija ob immunopatogeneze raka predstatel'noj zhelezy. *Estestvennye i tehnicheckie nauki.* 2008; 5(37): 119-120 (in Russian).
12. Berlyn K.A. et al. Generation of CD4 (+) and CD8 (+) T lymphocyte responses by dendritic cells armed with PSA/

13. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Атауллаханов Р.И., Шпотъ Е.В., Лубенников А.Е. Иммуноterapia больных раком предстательной железы: вчера, сегодня, завтра. *Врач.* 2007; 11: 37-39.
14. Лубенников А.Е., Григорян В.А., Атауллаханов Р.И., Пичугин А.В. Результаты комплексного лечения больных раком предстательной железы с применением иммуномакса: материалы III конгресса Российского Общества Онкоурологов. 2-3 октября 2008. Москва; 2008: 53-54.
15. Berruti I.A. et. al. Independent prognostic role of circulating chromogranin A in prostatic cancer patients with hormone-refractory disease. *Endocrine relative Cancer.* 2005; 12: 109-117.
16. Schubert L.A., Jeffery E., Zhang Y., Ramsdell F., Ziegler S.F. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (40): 37672-37679.
17. Kuniwa Y., Miyahara Y., Wang H.Y., Peng W., Peng G., Wheeler T.M., Thompson T.C., Old L.J., Wang R.F. CD8+Foxp3+ regulatory T cells mediate immunosuppression in prostate cancer. *Clin. Cancer. Res.* 2007; 13: 6947-6958.
18. Valdman A., Jaraj S.J., Comperat E., Charlotte F., Roupert M., Pisa P., Egevad L. Distribution of Foxp3-, CD4-, and CD8-positive lymphocytic cells in benign and malignant prostate tissue. *APMIS.* 2010; 118: 360-365.
19. Miller A.M., Lundberg K., Ozenci V., Banham A.H., Hellström M., Egevad L., Pisa P. CD4+CD25high T cells are enriched in the tumor and peripheral blood of prostate cancer patients. *J. Immunol.* 2006; 177 (10): 7398-7405.
20. Erlandsson A., Carlsson J., Lundholm M., Fält A., Andersson S.O., Andrén O., Davidsson S. M2 macrophages and regulatory T cells in lethal prostate cancer. *Prostate.* 2019; Vol. 79, 4: 363-369.
21. Davidsson S., Ohlson A.L., Andersson S.O., Fall K., Meisner A., Fiorentino M., Andrén O., Rider J.R. CD4 helper T cells, CD8 cytotoxic T cells, and FOXP3(+) regulatory T cells with respect to lethal prostate cancer. *Mod. Pathol.* 2013; 26: 448-455.
22. Flammiger A., Weisbach L., Huland H. Tennstedt P., Simon R., Minner S., Bokemeyer C., Sauter G., Schlomm T., Trepel M. High tissue density of FOXP3+ T cells is associated with clinical outcome in prostate cancer. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49: 1273-1279.
- anti-PSA (antigen/antibody) complexes. *Clin. Immunol.* 2001; 101 (3): 276-283.
13. Aljaev Ju.G., Grigorjan V.A., Ataullahanov R.I., Shpot' E.V., Lubennikov A.E. Immunoterapija bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy: vchera, segodnja, zavtra. *Vrach.* 2007; 11: 37-39 (in Russian).
14. Lubennikov A.E., Grigorjan V.A., Ataullahanov R.I., Pichugin A.V. Rezul'taty kompleksnogo lechenija bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy s primeneniem immunomaksa: materialy III kongressa Rossijskogo Obshhestva Onkourologov 2008 October 2-3. Moscow; 2008: 53-54 (in Russian).
15. Berruti I.A. et. al. Independent prognostic role of circulating chromogranin A in prostatic cancer patients with hormone-refractory disease. *Endocrine relative Cancer.* 2005; 12: 109-117.
16. Schubert L.A., Jeffery E., Zhang Y., Ramsdell F., Ziegler S.F. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (40): 37672-37679.
17. Kuniwa Y., Miyahara Y., Wang H.Y., Peng W., Peng G., Wheeler T.M., Thompson T.C., Old L.J., Wang R.F. CD8+Foxp3+ regulatory T cells mediate immunosuppression in prostate cancer. *Clin. Cancer. Res.* 2007; 13: 6947-6958.
18. Valdman A., Jaraj S.J., Comperat E., Charlotte F., Roupert M., Pisa P., Egevad L. Distribution of Foxp3-, CD4-, and CD8-positive lymphocytic cells in benign and malignant prostate tissue. *APMIS.* 2010; 118: 360-365.
19. Miller A.M., Lundberg K., Ozenci V., Banham A.H., Hellström M., Egevad L., Pisa P. CD4+CD25high T cells are enriched in the tumor and peripheral blood of prostate cancer patients. *J. Immunol.* 2006; 177 (10): 7398-7405.
20. Erlandsson A., Carlsson J., Lundholm M., Fält A., Andersson S.O., Andrén O., Davidsson S. M2 macrophages and regulatory T cells in lethal prostate cancer. *Prostate.* 2019; Vol. 79, 4: 363-369.
21. Davidsson S., Ohlson A.L., Andersson S.O., Fall K., Meisner A., Fiorentino M., Andrén O., Rider J.R. CD4 helper T cells, CD8 cytotoxic T cells, and FOXP3(+) regulatory T cells with respect to lethal prostate cancer. *Mod. Pathol.* 2013; 26: 448-455.
22. Flammiger A., Weisbach L., Huland H. Tennstedt P., Simon R., Minner S., Bokemeyer C., Sauter G., Schlomm T., Trepel M. High tissue density of FOXP3+ T cells is associated with clinical outcome in prostate cancer. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49: 1273-1279.

УДК 616-053.2-007.45-079:575

Г.А. Игнатенко¹, Е.В. Бордюгова¹, А.В. Дубовая¹, З.Л. Шматько²¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк, ДНР

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЗИВЕРТА-КАРТАГЕНЕРА

Первичная цилиарная дискинезия (синдром неподвижных ресничек) – гетерогенная группа заболеваний из числа орфанных (ОМIM: 242630, 242670, 242680, 244400), встречается с частотой 1:15 000-1:68 000 живорожденных [3, 24]. Характеризуется поражением подвижных структур клеток (реснички и жгутики), координированные движения которых необходимы для нормального функционирования многих органов и тканей [24]. Движение ресничек определяет право-левую ось во время эмбрионального развития [4, 16]. Атипичные реснички с хаотичным разнонаправленным движением способствуют развитию декстрокардии, situs viscerum inversus, формированию сиамских близнецов [10, 11].

Одним из проявлений первичной цилиарной дискинезии является синдром Зиверта-Картагенера (МКБ-Х: Q33.8/Q89.3/J98.0) [3]. Синонимы: синдром Картагенера (Kartagener syndrome; Siewert syndrome; Зиверта-Картагенера), синдром неподвижных ресничек (immotile cilia syndrome), двигательная цилиопатия (the motile ciliopathy). Гендерного преимущества не наблюдается [2, 3].

Приоритет в описании клинических проявлений принадлежит российскому терапевту и физиологу немецкого происхождения Альфонсу Карловичу фон Зиверту (1902 г.) [22]. Подробное изложение и выделение клинической триады в отдельный синдром в 1933 г. – швейцарскому врачу Манесу Картагенеру [16].

Синдром Зиверта-Картагенера (СЗК) представляет собой генетически обусловленное патологическое состояние, включающее в себя триаду главных признаков: бронхоэктазы или хроническую обструктивную болезнь легких; хронический синусит с назальным полипозом и ринореей [20]; обратное расположение внутренних органов, которое может быть полным – все внутренние органы имеют обратное расположение, или неполным – только декстрокардия [3, 4]. Достаточно часто отмечается мужское и женское бесплодие, описаны случаи внематочной беременности [5, 9]. Спонтанно беременность

наступает крайне редко, эффективность экстракорпорального оплодотворения не превышает 30-40% [16]. Реже регистрируют средний отит [7], поликистоз почек [10, 25], внутреннюю гидроцефалию, пигментную ретинопатию, билиарный цирроз печени и др. [3].

В основе патогенеза СЗК лежит генетически детерминированный дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта (число клеток с подвижными ресничками составляет не более 30%) и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпендимы желудочков мозга и др.), приводящий к их частичной или полной неподвижности. [19, 21]. Причина аномального строения и нарушения двигательной активности ресничек – дислокация тубулярных структур, отсутствие динеиновых ручек, в которых расположена АТФаза, обеспечивающая их движение. Белки внутренней структуры двигательных ресничек кодируются генами, мутации в которых лежат в основе заболевания. Несколько сотен различных генов участвуют в построении ресничек, и каждый из них может быть дефектным [24]. Наиболее часто СЗК вызывают мутации в генах DNAI1 (2-9%) и DNAH5 (15-20%) [16]. Генетическая неоднородность данного заболевания обуславливает вариабельность клинической картины. Наиболее частое проявление СЗК у детей – рецидивирующие воспалительные заболевания дыхательных путей, которые констатируют у большинства пациентов, особенно у детей раннего возраста [3], в дальнейшем с формированием бронхоэктазов [19]. Основными возбудителями обострения бронхолегочного процесса при СЗК являются Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, реже – Branchamella catarrhalis [12]. У пациентов с СЗК в 50% случаев выявляют декстрокардию либо обратное расположение внутренних органов, возможны различные варианты гетеротаксии [5, 25], в сочета-

© Г.А. Игнатенко, Е.В. Бордюгова, А.В. Дубовая, З.Л. Шматько, 2022

© Университетская Клиника, 2022

нии с врожденными пороками сердца (дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок, двойное отхождение сосудов от правого желудочка и др.) [7, 8, 14, 18]. Нарушение формирования право-левой оси во внутриутробный период служит предпосылкой для возникновения многочисленных вариантов мальротации и аномалий фиксации кишечника [1], что создает проблемы при проведении фиброгастро-дуоденоскопии в связи с правосторонним расположением желудка [23], в хирургии при диагностике аппендицита и калькулезного холецистита. В случае выявления показаний к оперативному лечению требуется нестандартное индивидуальное планирование операции [15, 17]. Описаны редкие варианты СЗК, сочетающиеся с наследственным синдромом геморрагической мезенхимальной дисплазии [13], развитием фокально-сегментарного гломерулосклероза [6].

Доказательно обоснованных методов лечения больных с СЗК нет. Основное внимание уделяется противовоспалительной терапии и поддержанию дренажной функции бронхов (постуральный дренаж, массаж грудной клетки, ингаляции муколитиков) [3, 26]. Прогноз заболевания определяется характером и распространенностью бронхолегочных изменений.

Приводим собственное клиническое наблюдение поздней диагностики синдрома Зиверта-Картагенера.

Пациент Вадим К., 12 лет, житель села, поступил в стационар с жалобами на утомляемость при физической нагрузке, затрудненное дыхание через нос, периодически кашель. Подросток наблюдался кардиологом и кардиохирургом с первых дней жизни. Шум в сердце выслушан сразу после рождения, при эхокардиографии (ЭхоКГ) в 6 месяцев выявлена мезокардия, корригированная транспозиция магистральных сосудов (КТМС). Левый желудочек (ЛЖ) расположен справа. Правый желудочек (ПЖ) расположен слева. Из ЛЖ выходит легочная артерия (ЛА), диаметром (d) 10 мм, градиент давления (Др) ЛА – 9 мм рт. ст. Из ПЖ выходит аорта (Ао), d 10/13/10 мм. Аорта проходит спереди и слева, ЛА – позади и справа. Данных в пользу коарктации Ао нет, Др нисходящей Ао – 7 мм рт. ст. Диагноз подтвержден в Институте неотложной и восстановительной хирургии (ИНВХ) им. В.К. Гусака (Донецк) и Национальном институте сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова (Киев), рекомендовано динамическое наблюдение.

При плановой госпитализации в ИНВХ в 10 лет диагностирована очаговая внегоспитальная правосторонняя среднедолевая бронхопневмония. Консультирован фтизиатром, диагноз подтвержден. Получал цефтриаксон, амикацин, сумамед. На ЭхоКГ – мезокардия, КТМС; недостаточность трехстворчатого

клапана (ТК) (леворасположенного) II-III ст.; Ao d 1,22/1,4/1,76 см.; ЛА d 1,68 см. Обструкции клапанов ЛА и Ао не выявлено. Выписан с улучшением. В 12-летнем возрасте опять при плановом поступлении в стационар диагностирована правосторонняя среднедолевая пневмония. На ЭхоКГ – мезокардия, КТМС, недостаточность МК I ст; недостаточность ТК I-II ст; давление в ЛА – 27,3 мм рт.ст; конечный диастолический объем левого желудочка (КДО) – 80 мл; фракция выброса (ФВ) – 72,3%. Сократимость миокарда хорошая.

Из анамнеза жизни: от II беременности, протекавшей на фоне субфебрилитета в I триместре, бронхита. Роды II в срок, нормальные. Масса тела при рождении 4400,0 г. Рост 56 см. На грудном вскармливании до 2-х мес. Привит по календарю профилактических прививок. Детскими инфекционными заболеваниями не болел. В анамнезе частые ОРВИ, обструктивный бронхит, ежегодно пневмония. С первых месяцев жизни отмечалось «сопение» носом, рецидивирующие ринит и отит. С 2-х-летнего возраста рецидивирующий гайморит и этмоидит.

Мальчик из многодетной семьи (5 детей). Врожденный порок сердца (ВПС) в семье выявлен у одного ребенка. В семейном анамнезе ВПС установлен у дяди матери. Мама мальчика часто и длительно кашляет, не обследована, считает себя здоровой.

Объективно: пациент астенического телосложения, пониженного питания. Физическое развитие среднее (рост – 150,1 см, масса тела – 36,0 кг, окружность грудной клетки – 66,0 см, окружность головы – 53,0 см) с отставанием параметров окружности грудной клетки. Отмечается бледность кожных покровов, при нагрузке появляется «серость» носогубного треугольника. Равномерно истончен подкожно-жировой слой. Кожные покровы суховаты. Обращает внимание деформация пальцев в виде колбовидного утолщения концевых фаланг пальцев кистей и стоп, ногтевых пластинок в виде «часовых стекол». Слизистая полости рта розовая, язык обложен белым налетом. Дыхание через нос затруднено за счет отека слизистой, отделяемого нет. Установлено снижение слуха, заложенность ушей. Слизистая полости рта розовая, задняя стенка глотки зернистая, небные миндалины разрыхлены. Пальпируются подчелюстные лимфатические узлы до 1,0 см, мягко-эластичной консистенции, заднешейные – до 0,5 см. Грудная клетка асимметричная за счет преобладания левой половины. Частота дыхания в покое – 20-22 в мин., сатурация кислорода – 95%. Над легкими перкуторно – легочный звук, аускультативно – ниже углов лопаток, преимущественно справа, разнокалиберные влажные и единичные сухие свистящие хрипы. Границы сердца: справа – на 1 см кнаружи от правого края грудины, верхняя – II ребро, слева – на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений – 96-104 в мин. Систолический шум средней интенсивности над об-

ластью сердца. Живот мягкий, печень на 1,5 см ниже реберной дуги по среднеключичной линии. Стул регулярный, моча светлая.

В отделении обследован. Клинический анализ крови при поступлении: эр.-4,45 Т/л, Нв-116 г/л, Нт-40%, Тр-382 Г/л, ЦП-0,8, Л.-6,1 г/л, п.-3, с.-46, л.-42, э-1, б.-4, м-2, пл. кл.-2, СОЭ – 30 мм/час; при выписке: эр.-4,56 Т/л, Нв-122 г/л, ЦП-0,8, Л.-4,8 г/л, п.-2, с.-50, л.-47, м-1, СОЭ – 17 мм/час. Уровень билирубина (общий – 14,0 мкмоль/л; прямой – 3,5 мкмоль/л; непрямой – 10,5 мкмоль/л); трансаминаз (АСТ – 6,3 Е/г, АЛТ – 7,4 Е/г); общего белка (87 г/л), мочевины (3,18 ммоль/л), креатинина (64 мкмоль/л), глюкозы (5,0 ммоль/л.), острофазовые показатели (АСЛО, СРБ, показатели гемостаза (ПТИ-82%, фибриноген – 2,5 г/л) в пределах нормы. При бактериологическом исследовании слизи с миндалин выделен *S. aureus* – 105, чувствительный к оксацилину; слизи из носа – *S. aureus* – 105, чувствительный к ванкомицину и офлоксацину. Уровень гормонов щитовидной железы – в норме (тиреотропный гормон – 0,83 мкМЕ/мл; Т4 свободный – 18,28 пмоль/л). В анализе мочи – фосфатурия. Анализ кала на яйца гельминтов – отрицательный.

На электрокардиограмме: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 72 ударов в мин., снижение вольтажа, нарушение процессов ранней реполяризации в миокарде желудочков.

На рентгенограмме органов грудной клетки легочные поля обычной прозрачности. Справа в средней доле затемнение легочной ткани, без четких контуров. Слева – без особенностей. Синусы свободные. Границы сердца не расширены. Для уточнения диагноза выполнена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки. Выявлен пневмоцирроз средней доли правого легкого, бронхоэктазы S7 нижней доли правого легкого, наиболее вероятно, поствоспалительного генеза.

Осмотрен оториноларингологом: двусторонний острый гнойный риносинусит, хронический аденоидит, двусторонний экссудативный отит. Выполнена эндориноскопия: в носовых ходах прозрачная слизь, в преддверии носа сухие корочки. Слизистая оболочка носовых раковин резко отечна, носоглотка свободна, аденоидов нет. Рекомендовано выполнить спиральную компьютерную томографию (СКТ) околоносовых пазух. С помощью СКТ дополнительных пазух носа выявлены изменения в верхнечелюстных пазухах с обеих сторон воспалительного генеза. Умеренные воспалительные изменения в основных пазухах, в клетках решетчатого лабиринта и в носовых ходах с обеих сторон. Гипоплазия левой лобной пазухи. Изменения костной ткани лицевого черепа по типу ячеистого остеопороза.

Консультирован сурдологом. На аудиограмме поражение звукопроводящего аппарата – двусторонняя кондуктивная тугоухость.

Проведенное ультразвуковое исследование органов брюшной полости, щитовидной железы патоло-

гии не выявило. Осмотрен окулистом: среды, глазное дно без патологии.

Неврологом установлена асимметрия глазные щели, D < S и носогубных складок. Сухожильные рефлексы симметричные. Статика и координация не нарушены. На фоновой электроэнцефалограмме: регуляторные изменения, дисфункция неспецифических вегетативных структур головного мозга. Проведение дуплексного сканирования магистральных сосудов констатировало умеренную экстравазальную компрессию позвоночной артерии справа. По мозговым сосудам кровотоков в норме. Вышеизложенное позволило сформулировать клинический диагноз: «Синдром Картагенера. Врожденный порок сердца: аномалия расположения сердца первичная, правостороннее срединнорасположенное сердце с нормальным расположением внутренних органов. Корригированная транспозиция магистральных сосудов. Недостаточность митрального клапана I степени. Недостаточность трикуспидального клапана I-II степени. Легочная гипертензия I степени. ХСН I.

Хронический бронхит. Пневмосклероз средней доли правого легкого, бронхоэктазы S7 нижней доли правого легкого. ДН I.

Хронический риносинусит. Двусторонний экссудативный отит. Двусторонняя кондуктивная тугоухость. Хронический аденоидит.

Гипоплазия левой лобной пазухи. Ячеистый остеопороз костей лицевого черепа. Остеохондроз, спондилоартроз, деформирующий спондилез грудного отдела позвоночника.

Лечение: палатный режим, диета № 5, азитромицин 10 мг/кг 1 раз в день, цефтриаксон в/м 1 г 2 раза в день, амброксол по 1 таблетке 3 раза в день, ингаляции декасана через небулайзер, электрофорез с хлористым кальцием на грудную клетку, щелочные ингаляции, рыбий жир 1 по капсуле 2 раза в день, массаж межреберных мышц, дыхательная лечебная физкультура, промывание пазух носа. Состояние мальчика в результате проводимой терапии улучшилось, уменьшился кашель, исчезла одышка, выросла активность, улучшился аппетит, восстановилось дыхание через нос, в легких исчезли хрипы. Ребенок выписан с рекомендациями продолжить лечение амбулаторно.

Таким образом, врачи разных специальностей (детские кардиологи, кардиохирурги, оториноларингологи, пульмонологи и др.), а особенно врачи первого контакта (педиатры, врачи общей практики) должны быть информированными об особенностях клинической картины, диагностики и лечения синдрома Зиверта-Картагенера. Особенностью описанного клинического случая является поздняя диагностика СЗК (12 лет), в то время как в мире в среднем диагноз устанавливается до 5-летнего возраста. Несмотря на наличие аномалии положения сердца (мезокардия) в сочетании с врожденным пороком – корригированной транспо-

зицией магистральных сосудов, выявленных с первых дней жизни, ранней манифестации хронического синусита (до 2-х лет), рецидивирующему отиту, рекуррентному течению бронхита и пневмонии не предавалось должного значения со стороны медработников. Этому способствовала редкая обращаемость за медицинской помощью в силу удаленности проживания (сельская местность), занятости матери (много-

детная семья), недооценка тяжести состояния ребенка со стороны матери, которая сама часто, длительно страдает от кашля и не видит в этом ни чего особенного. Поздняя диагностика СЗК у данного ребенка сопровождается прогрессирующим пневмосклерозом средней доли, развитием бронхоэктазов в нижней доле правого легкого, формированием двусторонней кондуктивной тугоухости.

Г.А. Игнатенко¹, Е.В. Бордюгова¹, А.В. Дубовая¹, З.Л. Шматько²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк, ДНР

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЗИВЕРТА-КАРТАГЕНЕРА

В статье приведены особенности клинической картины, диагностики и лечения синдрома Зиверта-Картагенера. Приведенный клинический случай демонстрирует тяжесть клинического течения заболевания. Обращает внимание отягощенный семейный анамнез – периоды затяжного кашля у матери, врожденный порок сердца у дяди матери. При проведении инструментальных методов исследования выявлены мезокардия, врожденный порок сердца (корригированная транспозиция магистральных сосудов), фи-

броз средней доли правого легкого; бронхоэктазы; хронический синусит; кондуктивная тугоухость. Несвоевременная диагностика и лечение пациентов с синдромом Зиверта-Картагенера способствуют ранней инвалидизации. Представленный случай имеет важное практическое значение.

Ключевые слова: синдром Зиверта-Картагенера, дети, декстрокардия, бронхоэктазы, синусит, тугоухость.

Г.А. Ignatenko¹, E.V. Bordyugova¹, A.V. Dubovaya¹, Z.L. Shmatko²

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

²SI «V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery», Donetsk, DPR

A CASE OF LATE DIAGNOSIS OF SIEVERT-KARTAGENER SYNDROME

The features of the clinical picture, diagnosis and treatment of a patient with Sievert-Kartagener syndrome are presented. The given clinical case demonstrates the severity of the clinical course of the disease. Attention is drawn to the burdened family history – periods of lingering cough in the mother, congenital heart disease in the mother's uncle. When carrying out instrumental research methods revealed mesocardia, congenital heart disease

(corrected transposition of the great vessels), fibrosis of the middle lobe of the right lung; bronchiectasis; chronic sinusitis; conductive hearing loss. Untimely diagnosis and treatment of patients with Sievert-Kartagener syndrome contribute to early disability. The presented case is of clinical and practical importance.

Key words: Sievert-Kartagener syndrome, children, dextrocardia, bronchiectasis, sinusitis, hearing loss.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахпаров Н.Н., Сулейманова С.Б., Аширбай К.С. Клинический случай синдрома мальротации у ребенка с полной инверсией внутренних органов. Детская хирургия. 2017; 6: 322-325.
2. Белозеров Ю.М. Детская кардиология (наследственные синдромы). Элиста : ЗАОр НПП «Джангар»; 2008. 400.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Симонова Л.И. и др. Современные подходы к диагностике и ведению детей с первичной цилиарной дискинезией. Педиатрическая фармакология. 2017; 1: 43-48.
4. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия современные подходы к

REFERENCES

1. Ahparov N.N., Sulejmanova S.B., Ashirbaj K.S. Klinicheskij sluchaj sindroma mal'rotacii u rebenka s polnoj inversiej vnutrennih organov. Detskaya hirurgiya. 2017; 6: 322-325 (in Russian).
2. Belozerov Yu.M. Detskaya kardiologiya (nasledstvennyye sindromy). Elista : ZAOOr NPP «Dzhangar»; 2008. 400 (in Russian).
3. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Selimzyanova L.R., Simonova L.I. i dr. Sovremennyye podhody k diagnostike i vedeniyu detej s pervichnoj ciliarnoj diskineziej. Pediatricheskaya farmakologiya. 2017; 1: 43-48 (in Russian).
4. Bogorad A.E., D'yakova S.E., Mizernickij YU.L. Pervichnaya

- диагностике и терапии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 5: 123-133.
5. Брагина Е.Е., Адамян Л.В., Гришина Е. М., Сорокина Т.М., Шилейко Л.В. и др. Первичная дискинезия ресничек как причина женского и мужского бесплодия. Проблемы репродукции. 2006; 2: 11-16.
 6. Бурдейная Е.В., Непомнящий В.Н., Колесник Н.А. Сочетание синдрома Картагенера с фокально-сегментарным гломерулосклерозом: клинический случай. Український журнал нефрології та діалізу. 2015; 4 (48): 64-68.
 7. Габриэлов И.Б., Пец И.Д., Сaitгареев Р.Ш. Хирургическая коррекция митрального порока сердца у больной с синдромом Картагенера. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2002; 4: 77-78.
 8. Гончарова Е.О., Я.В. Бурлуцкая, М.Г. Абаджян. Случай синдрома Картагенера у новорожденного ребёнка. Сборник материалов. ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Ростов н/Д: изд-во РостГМУ; 2015. 41-43.
 9. Гордиенко А.В., Тупицын В.В., Григорьева Т.В., Кузьмичев В.Л., Есиев В.И. Случай диагностики синдрома Зиверта-Картагенера. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2011; 3: 78-80.
 10. Игнатова М.С. Значение цилиопатий в развитии нефронофтиза и аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013; 3: 69-73.
 11. Каплунова О.А., Суханова О.П., Блинов И.М., Саркисян А.В. Врожденные аномалии положения органов и сосудов грудной и брюшной полостей. Международный студенческий научный вестник. 2016; 2. URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=15142>.
 12. Катосова Л.К., Волков И.К., Платонова М.М., Середя Е.В., Зейгарник М.В. и др. Этиологические аспекты воспалительного бронхолегочного процесса и терапевтическая тактика при синдроме Картагенера у детей. Вопросы современной педиатрии. 2002; 3: 1-11.
 13. Колесникова О.И., Латышев Д.Ю., Сероклинов В.Н., Шахова Н.В. Синдром Картагенера и геморрагическая мезенхимальная дисплазия у ребенка 13 лет. Педиатрия. 2003; 2: 75-76.
 14. Лебеденко А.А., Козырева Т.Б., Шокарев А.В., Тараканова Т.Д., Касьян М.С. и др. Случай синдрома Картагенера у новорожденного ребёнка. Журнал фундаментальной ме-дицины и биологии. 2013; 4: 58-61.
 15. Луцевич О.Э., Толстых М.П., Вторенко В.И., Розумный А.П., Ширинский В.Г. и др. Хронический калькулезный холецистит у больных при полном обратном расположении органов. Хирургия. 2017; 3: 97-101.
 16. Мравян С.Р., Шугинин О.И. Случай спонтанно наступившей беременности у пациентки с синдромом Зиверта-Картагенера. РМЖ. 2017; 12: 900-905.
 17. Медведев А.М., Рудь В.В. Острый аппендицит при синдроме Зиверта-Картагенера. Хирургия. 2001; 8: 69-69.
 18. Реймер Т.В., Мурсалимова В.Ф., Метелева А.В. Семейный случай синдрома Картагенера. Вестник ОГУ. 2011; 16 (135): 331-332.
 19. Розина Н.Н., Захаров П.П., Сухоруков В.С., Ружицкая Е.А., Смирнова М.О. Диагностика первичной цилиарной дискинезии. Российский вестник перинатологии и педи-атрии. 2006; 1: 23-26.
 20. Туровский А.Б., Бондарева Г.П., Семкина О.В. Формирование полипозного синусита: значимость эозинофильного воспаления. Consilium medicum. 2014; 3: 63-67.
 21. Царева Ю.А. Зрячкин Н.И., Кузнецова М.А. Первичная цилиарная дискинезия – синдром неподвижных ресничек. Российский педиатрический журнал. 2017; 4 : 237-245.
 22. Чурилов Л.П. Эпонимизированные, но более не анонимные: трудная жизнь и долгая слава российских врачей. Сообщение 1. Кто был доктор Зиверт? Вестник СПбГУ. Сер. 11. Медицина. 2016; 2: 82-90.
 23. Шевченко А.Д., Чернова А.Н., Волкова Н.И., Давиденко И.Ю. Полная инверсия органов: патология или вариант нормы? Сборник материалов III Терапевтического конгресса «Актуальные вопросы современной педиатрии и перинатологии». 2019; 5: 123-133 (in Russian).
 5. Bragina E.E., Adamyan L.V., Grishina E. M., Sorokina T.M., SHilejko L.V. i dr. Pervichnaya diskinezija resnichek kak prichina zhenskogo i muzhskogo besplodiya. Problemy reprodukcii. 2006; 2: 11-16 (in Russian).
 6. Burdejnaya E.V., Nepomnyashchij V.N., Kolesnik N.A. Sochetanie sindroma Kartagenera s fokal'no-segmentarnym glomerulosklerozom: klinicheskij sluchaj. Ukraïnskij zhurnal nefrologii ta dializu. 2015; 4 (48): 64-68 (in Russian).
 7. Gabriélov I.B., Pec I.D., Saitgareev R.Sh. Hirurgicheskaya korrekciya mitral'nogo poroka serdca u bol'noj s sindromom Kartagenera. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2002; 4: 77-78 (in Russian).
 8. Goncharova E.O., Ya.V. Burluckaya, M.G. Abadzhyan. Sluchaj sindroma Kartagenera u novorozhdyonnogo rebyonka. Sbornik materialov. GBOU VPO RostGMU Minzdrava Rossii. Rostov n/D: izd-vo RostGMU; 2015. 41-43 (in Russian).
 9. Gordienko A.V., Tupicyn V.V., Grigor'eva T.V. Kuz'michev V.L. Esiev V.I Sluchaj diagnostiki sindroma Ziverta-Kartagenera. Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti. 2011; 3: 78-80 (in Russian).
 10. Ignatova M.S. Znachenie ciliopatij v razvitii nefronoftiza i autosomno-dominantnoj polikistoznoj bolezni pochek. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2013; 3: 69-73 (in Russian).
 11. Kaplunova O.A., Suhanova O.P., Blinov I.M., Sarkisyan A.V. Vrozhdennye anomalii polozheniya organov i osudov grudnoj i bryushnoj polostej . Mezhdunarodnyj studentcheskij nauchnyj vestnik. 2016; 2. URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=15142> (in Russian).
 12. Katosova L.K., Volkov I.K., Platonova M.M., Sereda E.V., Zeygarnik M.V. i dr. Etiologicheskie aspekty vospalitel'nogo bronholegocnogo processa i terapevicheskaya takтика pri sindrome Kartagenera u detej. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2002; 3: 1-11 (in Russian).
 13. Kolesnikova O.I., Latyshev D.YU., Seroklinov V.N., SHAhova N.V. Sindrom Kartagenera i gemorragicheskaya mezenhimal'naya displaziya u rebenka 13 let. Pediatriya. 2003; 2: 75-76 (in Russian).
 14. Lebedenko A.A., Kozyreva T.B., Shokarev A.V., Tarakanova T.D., Kas'yan M.S. i dr. Sluchaj sindroma Kartagenera u novorozhdyonnogo rebyonka. Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii. 2013; 4: 58-61 (in Russian).
 15. Lucevich O.E., Tolstyh M.P., Vtorenko V.I., Rozumnyj A.P., SHirinskij V.G. i dr. Hronicheskij kal'kuleznyj holecistit u bol'nyh pri polnom obratnom raspolozhenii organov. Hirurgiya. 2017; 3: 97-101 (in Russian).
 16. Mravyan S.R., SHuginin O.I. Sluchaj spontanno nastupivshej beremennosti u pacientki s sindromom Ziverta-Kartagenera. RMZh. 2017; 12: 900-905 (in Russian).
 17. Medvedev A.M., Rud' V.V. Ostryj appendicit pri sindrome Ziverta-Kartagenera. Hirurgiya. 2001; 8: 69-69 (in Russian).
 18. Rejmer T.V., Mursalimova V.F., Meteleva A.V. Semejnij sluchaj sindroma Kartagenera. Vestnik OGU. 2011; 16 (135): 331-332 (in Russian).
 19. Rozinova N.N., Zaharov P.P., Suhorukov V.S., Ruzhickaya E.A., Smirnova M.O. Diag-nostika pervichnoj ciliarnoj diskinezii. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2006; 1: 23-26 (in Russian).
 20. Turovskij A.B., Bondareva G.P., Semkina O.V. Formirovanie polipoznogo sinusita: znachimost' eozinofil'nogo vospaleniya. Consilium medicum. 2014; 3: 63-67 (in Russian).
 21. Careva YU.A. Zryachkin N.I., Kuznecova M.A. Pervichnaya ciliarnaya diskinezija – sindrom nepodviznyh resnichek. Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2017; 4 : 237-245 (in Russian).
 22. Churilov L.P. Eponimizirovannye, no bolee ne anonimnye: trudnaya zhizn' i dolgaya slava rossijskih vrachej. Soobshchenie 1. Kto byl doktor Zivert? Vestnik SPbGU. Ser. 11. Medicina. 2016; 2: 82-90 (in Russian).

- форума «Мультидисциплинарный больной», III Всероссийской конференции молодых терапевтов. 28-29 мая 2019 г. Москва; 2019: 108-109.
24. Afzelius B.A. Immotile cilia syndrome: past, present, and prospects for the future. *Thorax* 1998; 53: 894-897.
25. Margaret W Leigh, Jessica E Pittman, Johnny L Carson, Thomas W Ferkol, Sharon D Dell et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. *Genet Med.* 2009; 11(7): 473-487.
26. Munir A.A., Amir Suleman, Naseer Ahmed, Haidar Zaman. Kartagener syndrome: a not rare phenomenon. *J. Ayub. Med.Coll. Abottabat.* 2014; 26: 598-601.
23. Shevchenko A.D., Chernova A.N., Volkova N.I., Davidenko I.Yu. Polnaya inversiya or-ganov: patologiya ili variant normy? Sbornik materialov III Terapevticheskogo foruma «Mul'tidisciplinarnyj bol'noj», III Vserossijskoj konferencii molodyh terapevtov. 28-29 maya 2019 g. Moskva; 2019: 108-109 (in Russian).
24. Afzelius B.A. Immotile cilia syndrome: past, present, and prospects for the future. *Thorax* 1998; 53: 894-897.
25. Margaret W Leigh, Jessica E Pittman, Johnny L Carson, Thomas W Ferkol, Sharon D Dell et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. *Genet Med.* 2009; 11(7): 473-487.
27. Munir A.A., Amir Suleman, Naseer Ahmed, Haidar Zaman. Kartagener syndrome: a not rare phenomenon. *J. Ayub. Med.Coll. Abottabat.* 2014; 26: 598-601.

УДК 616.344-002-007.272-003.292-053.2-056.7:575

**О.А. Курышева¹, А.В. Налетов¹, Л.Ф. Чалая¹, Д.И. Масюта¹, Т.Т. Бораева³,
Н.И. Мацынина², Н.В. Якимчук², А.А. Михеева²**¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», Донецк, ДНР²«Городская детская киническая больница №1 г. Донецка», Донецк, ДНР³ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ, Россия

МЕКОНИАЛЬНЫЙ ИЛЕУС: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Муковисцидоз (МВ) представляет собой системное моногенное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе патофизиологических механизмов которого лежат нарушения ионного транспорта в эпителии экзокринных желез [1]. МВ характеризуется полиорганным поражением, клиническим полиморфизмом и считается одним из самых частых наследственных заболеваний человека. Дефектный ген МВ широко распространен в человеческой популяции (встречается у каждого 25-го жителя Земли). По оценкам генетиков, вероятность носительства двумя партнерами рецессивного гена составляет приблизительно 1:625. Отсюда ожидаемая частота рождения больного ребенка должна составлять 1:2500 новорожденных, хотя в действительности показатели заболеваемости несколько меньше [1,2].

МВ как самостоятельная нозологическая форма впервые был описан в 1936 г. G. Fanconi и соавт. В 1953 г. обнаружено повышение концентрации Na^+ и Cl^- в поте больных, а в 1959 г. предложен пилокарпиновый тест для диагностики МВ. В 1989 г. идентифицирован сам ген, охарактеризован белковый продукт данного гена, получивший название белка трансмембранного регулятора муковисцидоза (ТРМ). В классических работах M. Knowles и R. Boucher, исследовавших клетки дыхательных путей, доказано, что первичным физиологическим дефектом при МВ является изменение транспорта ионов Cl^- и Na^+ – снижение проводимости для ионов Cl^- и ее повышение для ионов Na^+ , причем дефект локализуется на апикальной поверхности эпителиальных клеток [3]. Белок ТРМ пронизывает апикальную мембрану, являясь транспортным каналом для ионов Cl^- . Он состоит из 2 мембраносвязывающих доменов, 2 нуклеотидсвязывающих доменов и центрального, внутриклеточного связывающего домена (R-домен) с многочисленными сайтами фосфорилирования. Определен биохимизм действия «хлорно-

го» канала. Аденозинтрифосфат (АТФ) гидролизуется на АТФ-связывающих доменах ТРМ с помощью циклической аденозинмонофосфат (цАМФ)-зависимой протеинкиназы, что дает возможность конформационных изменений белка МВ за счет высвобождения энергии. R-домен делает пору доступной для потока ионов Cl^- . Роль поршня (клапана), открывающего и запирающего канал, выполняет центральный R-домен, при наличии мутаций нормального гена его функция не реализуется. Исследования позволили обнаружить, что среднее число «хлорных» каналов на апикальных мембранах клеток у больных МВ и у здоровых примерно одинаковое. Однако при МВ «хлорные» каналы остаются функционально неполноценными. При нарушении транспорта ионов Cl^- через апикальную мембрану клеток эпителия увеличивается реабсорбция ионов Na^+ железистыми клетками, нарушается электролитный состав секрета и выделяется секрет повышенной вязкости. В настоящее время известно около 2000 мутаций гена ТРМ [3,4]. Таким образом, первичным физиологическим дефектом при МВ является снижение проводимости ионов Cl^- на апикальной поверхности эпителия. В протоках потовых желез данное снижение выражается в недостаточной реабсорбции ионов Cl^- при движении пота вдоль протоков, что обуславливает увеличение концентрации Cl^- в поте. Этот факт получил применение в диагностике МВ – определении хлоридов потовой жидкости.

В эпителии дыхательных путей, как и в других экзокринных железах организма, при МВ наблюдается нарушение (снижение или отсутствие) секреции ионов Cl^- . Нарушение транспорта ионов Cl^- приводит к изменению проницаемости мембраны для молекул воды и, как след-

© О.А. Курышева, А.В. Налетов, Л.Ф. Чалая, Д.И. Масюта, Т.Т. Бораева, Н.И. Мацынина, Н.В. Якимчук, А.А. Михеева, 2022

© Университетская Клиника, 2022

стве, к дегидратации – сгущению выделяемого секрета. Значительное количество белка ТРМ найдено в поджелудочной железе и субмукозных железах бронхиального дерева, это показывает, что в наибольшей мере страдают дыхательная система и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [1,3,4].

Для ранней диагностики МВ используют неонатальный скрининг [5]. На первом этапе в высушенном пятне крови оценивают содержание иммунореактивного трипсина (ИРТ). Образцы с повышенным содержанием ИРТ направляют на ДНК-типирование с целью обнаружения мутаций в гене ТРМ. При выявлении 1 или 2 мутаций результаты скрининга считаются положительными. Если мутации не выявлены, а содержание ИРТ в крови высокое, проводят потовую пробу. Положительный потовый тест у таких лиц также расценивают как положительный результат скрининга [5-7].

Диагноз МВ подтверждается при наличии одного или более характерных фенотипических проявлений МВ в сочетании с доказательством наличия мутации гена ТРМ: выявление мутаций гена ТРМ при генотипировании или увеличение уровня хлоридов в секрете потовых желез больного.

Классический метод пилокарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959) – «золотой стандарт» диагностики МВ, проводится трижды. Пограничные значения хлора – 40-59 ммоль/л, патология – 60 ммоль/л и более (при навеске пота не менее 100 мг) [1,6].

Потовый тест с помощью специальных потовых анализаторов позволяет получить результат электролитов в течение 30 минут с минимальной навеской 3-10 мкг. При определении проводимости положительным результатом для МВ считается показатель выше 80 ммоль/л, пограничным – 50-80 ммоль/л, нормальным – до 50 ммоль/л [6].

Исследование разности назальных потенциалов используется в качестве дополнительного теста. В норме пределы разности потенциалов колеблются от -5 до -40 mV, у больных МВ составляют от -40 до -90 mV.

При отсутствии фенотипических проявлений диагноз МВ может считаться установленным в тех случаях, когда: у обследуемого выявлена мутация гена ТРМ и/или положительные результаты потовой пробы, а у его родных братьев или сестер подтвержден диагноз МВ; мутация гена ТРМ и/или положительные результаты потовой пробы были выявлены у новорожденного [1].

Мекониальный илеус (МИ) является одной из клинических форм МВ. Заболевание развивается на фоне отсутствия фермента поджелудоч-

ной железы – трипсина. Дефицит данной гидролазы становится причиной чрезмерной вязкости физиологического секрета ЖКТ. В результате на фоне скопления большого количества мекониальных масс в дистальном отделе тонкой кишки (подвздошная кишка) еще в утробе матери возникает кишечная непроходимость [2,4]. Помимо этого наблюдаются и другие патологические изменения данного отдела ЖКТ: выраженная атрофия слизистой оболочки, расширение просвета выводящих протоков слизистых желез, увеличение лимфатических щелей [1,3]. Петли кишечника, находящиеся дистальнее места обтурации, полностью или практически полностью лишаются первородного кала и уменьшаются в размере. Данное явление носит название микроколон. МИ встречается у детей периода новорожденности. Заболевание характеризуется появлением у ребенка на 2-3-й день беспокония, вздутия живота, срыгиваний, рвоты после первых 4-6 кормлений, отсутствием мекония. При пальпации живота в кишечнике определяются каловые массы, выражен сосудистый рисунок на коже живота, при перкуссии – тимпанит, при аускультации – отсутствие перистальтики. Развивается токсикоз с эксикозом, адинамией.

В диагностике МИ, наряду с клинической симптоматикой, имеют значение данные рентгенологического исследования ЖКТ: определяется уровень жидкости в расширенной кишечной петле с медленным изменением его (при смене положения тела ребенка). При рентгеноконтрастном исследовании толстой кишки выявляется симптом тонкой толстой кишки, то есть уменьшение толстой кишки в диаметре. Окончательный диагноз МВ ставится при обнаружении высокой концентрации хлоридов пота [3].

Приводим случай наблюдения пациента с МИ на основании обследования ребенка, изучения его истории болезни и амбулаторной карты.

Девочка, 2 месяцев поступила в педиатрическое отделение ГБУ «ГДКБ №1 г. Донецка» в декабре 2020 года с жалобами на водянистый стул из илеостомы, срыгивания во время и после кормления свежей и створоженной молочной смесью, отсутствие прибавки массы тела.

Ребенок от второй беременности, срок гестации 40 недель. Мать ребенка во время беременности дважды обследована в Республиканском специализированном центре медицинской генетики и перинатальной диагностики МЗ ДНР (РСЦМГиПД), патология плода не выявлена. Роды первые, срочные, ягодичное предлежание, было выполнено пособие по Цовьянову. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Масса тела при рождении 3000 г. Со вторых суток жизни у ребенка отмечалось резкое вздутие живота, рвота, от-

сутствие стула. Ребенок консультирован детским хирургом, установлен диагноз: полная врожденная низкая кишечная непроходимость. Ребенок переведен в Республиканскую детскую клиническую больницу МЗ ДНР (РДКБ), проведено оперативное лечение: лапаротомия, наложение илеостомы.

Девочка консультирована в РСЦМГиПД. У ребенка отмечались изменения при неонатальном скрининге (повышен уровень ИРТ в первичном скрининге и при повторном исследовании). Рекомендована консультация педиатра РДКБ для проведения дополнительных исследований («потовая проба»), ДНК-диагностика. Проведено исследование хлоридов пота, данный показатель составил 130 ммоль/л (норма у детей до 1 года 40 ммоль/л). Ребенок консультирован педиатром РДКБ, установлен диагноз: МВ с панкреатической недостаточностью. По настоянию родителей ребенок выписан на дом под наблюдение детского хирурга, педиатра. Амбулаторно исследованы уровень липазы – 24,4 ммоль/л (норма 0-8 ммоль/л), амилазы – 13,7 ммоль/л (норма 5-65 ммоль/л). В копроцитограмме выявлено большое количество нейтрального жира.

Общее состояние ребенка при поступлении в ГБУ «ГДКБ №1 г. Донецка» тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена основным заболеванием, метаболическими нарушениями на фоне белково-энергетической недостаточности. Самочувствие не нарушено. Не лихорадит. Сознание ясное. Активна. Реагирует на осмотр адекватно, взгляд фиксирует, улыбается, гулит. Большой родничок 1,5x1,5 см, на уровне костей черепа. Аппетит сохранен. Вскармливание искусственное – смесь «NAN Opti PRO», 90-120 мл через 2,5-3 часа. Срыгивает во время и после кормления свежей и створоженной молочной смесью (около 30-40мл). Вес при поступлении 2850 г (дефицит массы тела 35 %). На передней брюшной стенке по срединной линии – послеоперационный рубец 10 см без признаков воспаления, справа в подвздошной области функционирует илеостома без признаков воспаления. Видимые слизистые бледные, влажные, чистые. Тургор и эластичность кожи снижены. Подкожно-жировой слой истончен на туловище, конечностях, лице. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими перкуторно легочный звук, аускультативно – жесткое дыхание, хрипы не выслушиваются. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны приглушены, ритмичные, систолический шум над всей областью сердца. Живот мягкий, доступен пальпации, симметричный, несколько увеличен в объеме, диастаз прямых мышц живота, слева в подвздошной области контурируются петли кишечника. Перистальтика активная. Печень на 2,0 см ниже края реберной дуги. Почки, селезенка – не пальпируются. Стул до 8-10 раз в сутки, желтый, водянистый. Мочеиспускания свободные, безболезненные.

Ребенок обследован в отделении. В клиническом анализе крови выявлена анемия средней степени тяжести, которая сохранялась в динамике.

Уровень сывороточного железа – 18,4 мкмоль/л (норма 7,2-30 мкмоль/л). В биохимическом анализе крови регистрировались гипокальциемия, гипопроteinемия, показатели амилазы составили 42 Е/л (норма < 100 Е/л).

В копроцитограмме при поступлении отмечалось значительное количество нейтрального жира, в динамике на фоне заместительной терапии ферментными препаратами – единичный нейтральный жир в кале.

Бактериологическое исследование кала – патогенные и условно-патогенные микроорганизмы не выявлены.

Исследование эластазы кала не было проведено из-за технических сложностей (отсутствие реагентов).

ЭКГ: частота сердечных сокращений 150 ударов в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца, усиление электрической активности правого желудочка.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек – нормальная эхокартина печени, поджелудочной железы, селезенки, эхопризнаки пиелонефрита слева.

Нейросонографическое исследование – нормальная эхокартина структур головного мозга, увеличение скорости кровотока в вене Галена.

Эхокардиографическое исследование – открытое овальное окно (3,6 мм).

УЗИ тимуса – нормальная эхокартина вилочковой железы.

Ребенок осмотрен неврологом, окулистом, детским хирургом – даны рекомендации.

После проведенных исследований установлен диагноз: МВ с панкреатической недостаточностью. Состояние после операции: мекониальный илеус, лапаротомия, наложение илеостомы. Белково-энергетическая недостаточность III степени (дефицит массы тела 34 %). Перинатальное гипоксическое поражение ЦНС, синдром угнетения, ранний восстановительный период. Открытое овальное окно. Анемия средней степени тяжести.

В отделении ребенок получал терапию: смесь «NAN Opti PRO», заместительная ферментотерапия (Микразим) в дозе 2500 ЕД на кормление, витамины А, Е, Д, препараты урсодезоксихолиевой кислоты, гигиенический уход за стомой.

На фоне проводимого лечения состояние девочки улучшилось, уменьшились срыгивания, нормализовалась консистенция стула. За 11 дней пребывания в отделении ребенок прибавил в весе 440 г. Выписан под наблюдение педиатра, узких специалистов, даны рекомендации. В 6 месяце показана консультация детского хирурга для решения вопроса о закрытии илеостомы.

Таким образом, пациенты, перенесшие МИ при рождении, продолжают оставаться сложной категорией больных, несмотря на разработанную и успешную терапию МВ при ранней диа-

гностике заболевания по неонатальному скринингу. Такие дети нуждаются в расширенном, пролонгированном наблюдении.

О.А. Курьшева¹, А.В. Налетов¹, Л.Ф. Чалая¹, Д.И. Масюта¹, Т.Т. Бораева³, Н.И. Мацынина², Н.В. Якимчук², А.А. Михеева²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

²«Городская детская киническая больница № 1 г. Донецка», Донецк, ДНР

³ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ, Россия

МЕКОНИАЛЬНЫЙ ИЛЕУС: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

В статье представлено собственное наблюдение клинического случая мекониального илеуса у ребенка. Диагноз установлен на основании клинической картины, и подтвержден результатами неонатального скрининга, при котором было выявлено повышенное содержание иммунореактивного трипсина, а так-

же повышения уровня хлоридов пота. Пациенты, перенесшие мекониальный илеус, продолжают оставаться сложной категорией больных и нуждаются в расширенном, пролонгированном наблюдении.

Ключевые слова: ребенок, мекониальный илеус, ферменты.

O.A. Kuryshcheva¹, A.V. Nalyotov¹, L.F. Chalaya¹, D.I. Masyuta¹, T.T. Boraeva³, N.I. Matsynina², N.V. Yakimchuk², A.A. Mikheeva²

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

²SBI «Donetsk City Pediatric Hospital № 1», Donetsk, DPR

³FSBI HPE «North Ossetia State Medical Academy» MOH Russia, Vladikavkaz, Russia

MECONIAL ILEUS: A CASE FROM PRACTICE

The article presents the results of our own observation of a clinical case of meconium ileus in a child. The diagnosis was established on the basis of the clinical picture, and confirmed by the results of neonatal screening, which revealed an increased content of immunoreactive

trypsin, as well as an increase in the level of sweat chlorides. Patients who underwent meconial ileus continue to be a difficult category of patients and require extended, prolonged follow-up.

Key words: child, meconium ileus, enzymes.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Симонова О.И. и др. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология. 2015; 12: 5: 589-604.
2. Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Амелина Е.Л. и соавт. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 6: 77-81.
3. Гембицкая Т.И., Черменский А.В., Бойцова Е.В. Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этипатогенетической терапии. Врач. 2012; 2: 5-8.
4. Zybert K., Mierzejewska E., Sands D. Clinical status and somatic development of patients with or without meconium ileus diagnosed through neonatal screening for cystic fibrosis. Dev Period Med. 2015; 19: 1: 41-49.
5. Sherman V., Kashirskaya N., Kapranov N. et al. The significance of a neonatal screening program in the early diagnosis of cystic fibrosis. J Cystic Fibrosis. 2015; 14: S 22.
6. Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Капранов Н.И. и соавт. Актуальные вопросы диагностики муковисцидоза. Практика педиатра. 2015; 3: 20-27.
7. Малиновская Ю.В., Шагиахметова Д.С., Храмова Л.В. и др. Муковисцидоз – проблема ранней диагностики, современные методы лечения. Практическая медицина. 2012; № 7-2(63): 60.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Simonova O.I. et al. Sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii detej s mukoviscidozom. Pediatric Pharmacology. 2015; 12: 5: 589-604 (in Russian).
2. Kondratyeva E.I., Sherman V.D., Amelina E.L. et al. Kliniko-geneticheskaya kharakteristika i iskhody mekonievogo ileusa pri mukoviscidoze. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2016; 6: 77-81 (in Russian).
3. Gembitskaya T.I., Chermensky A.V., Boytsova E.V. Mukoviscidoz segodnya: dostizheniya i problemy, perspektivy etipatogeneticheskoy terapii. Doctor. 2012; 2: 5-8 (in Russian).
4. Zybert K., Mierzejewska E., Sands D. Clinical status and somatic development of patients with or without meconium ileus diagnosed through neonatal screening for cystic fibrosis. Dev Period Med. 2015; 19: 1: 41-49.
5. Sherman V., Kashirskaya N., Kapranov N. et al. The significance of a neonatal screening program in the early diagnosis of cystic fibrosis. J Cystic Fibrosis. 2015; 14: S 22.
6. Kondratyeva E.I., Sherman V.D., Kapranov N.I. et al. Aktual'nye voprosy diagnostiki mukoviscidoza. Pediatrician practice. 2015; 3: 20-27 (in Russian).
7. Malinovskaja Ju.V., Shagiahmetova D.S., Hramova L.V. et al. Mukoviscidoz – problema rannej diagnostiki, sovremennye metody lechenija. Prakticheskaja medicina. 2012; № 7-2(63): 60 (in Russian).

УДК 616.62-008.222

Ю.Н. Сорокин

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, РФ

СИНДРОМ НЕЙРОГЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ЧАСТЬ 1. РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИХ НАРУШЕНИЙ

Под термином «нейрогенный мочевой пузырь» подразумеваются расстройства, связанные с нарушением накопления и удержания мочи (резервуарной функции) и опорожнения (эвакуаторной функции) мочевого пузыря (МП), поэтому корректнее говорить о синдроме нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей (НМП). Это состояние развивается вторично вследствие неврологического заболевания или травмы структур периферической или центральной нервной системы, обеспечивающих и регулирующих функции НМП – МП и уретры.

Вариабельность локализации и степени выраженности неврологических нарушений обуславливает разнообразие выявляемой симптоматики дисфункции НМП – от полного недержания мочи до ее задержки. Важность своевременной диагностики этого синдрома определяется высоким риском развития осложнений – повреждение верхних мочевых путей и почек с формированием в дальнейшем почечной недостаточности [1].

При этом вероятность развития отдаленных осложнений не коррелирует с выраженностью клинической симптоматики, что определяет необходимость ранней диагностики дисфункции НМП с оценкой степени риска возможных осложнений. Основным фактором риска повреждения почек признано повышение внутрипузырного давления при наполненном МП (независимо от наличия или отсутствия пузырно-мочеточникового рефлюкса), что обусловлено, как правило, гиперактивностью детрузора в фазу накопления мочи и/или детрузорно-сфинктерной диссинергией.

Ведение пациента с нейрогенной дисфункцией НМП требует тесного взаимодействия невролога и уролога, а в некоторых случаях – и нейрохирурга. Неврологическое обследование необходимо дополнять исследованием уродинамики, что и обуславливает эффективность лечения.

1. Периферическая иннервация нижних мочевыводящих путей

Афферентные волокна системы иннервации НМП начинаются от рецепторов, реагирующих на пассивное растяжение и активное сокращение мышц МП, и идут в составе тазового, подчревного и срамного (полового) нервов в спинной мозг (СМ) на уровне T10-L2 и S2-S4 сегментов [2]. Далее часть афферентации по задним канатикам СМ поступает в мостовой центр мочеиспускания в стволе мозга (МЦМ, ядро Баррингтона), который размещается в ретикулярной формации вблизи от голубоватого места, в околородопроводное серое вещество (ОВСВ) и в гипоталамус, а затем, через таламус, – в заднюю часть островка Рейля, в парацентральную дольку на медиальной поверхности больших полушарий (в том числе – ипсилатерально) и к другим областям мозга – задней части поясной извилины и префронтальной коре лобной доли.

Другая часть афферентации по спино-ретикулярным путям поступает к нейронам мостового центра удержания мочи (сторожевой центр).

Преганглионарные симпатические эфферентные волокна начинаются от нейронов боковых рогов T10-L2 сегментов СМ (спинномозговой центр Якобсона). Постганглионарные волокна от клеток ганглиев нижнего брыжеечного (подчревного) сплетения в составе подчревного нерва достигают тазового сплетения, стенки МП, мышц уретры и шейки МП [3]. Выделение в их окончаниях норадреналина активирует β_3 -адренергические рецепторы с угнетением сокращения детрузора и α_1 -адренергические – с инициацией сокращения гладких мышц уретры и шейки МП и ингибированием парасимпатических интрамуральных ганглиев МП, что и обеспечивает удержание в нем мочи.

Преганглионарные парасимпатические эфферентные волокна берут начало от нейронов боковых рогов S2-S4 сегментов СМ (ядро Шеррингтона). Постганглионарные волокна начинаются от клеток ганглиев тазового сплетения и в составе тазового нерва направляются к интрамуральным ганглиям в стенке МП, аксоны которых иннервируют детрузор, обеспечивая его сокращение и опорожнение МП при выделении ацетилхолина и активации М3-холинорецепторов клеток детрузора, а также – к гладким мышцам уретры («внутренний сфинктер») с высвобождением оксида азота в парасимпатических терминалях и расслаблением мышц уретры.

Соматические мотонейроны системы иннервации НМП находятся в передних рогах S2-S4 сегментов СМ (ядро Онуфа). Их аксоны идут в составе полового нерва и иннервируют наружный сфинктер уретры. Выделение в их окончаниях ацетилхолина активирует Н-холинергические рецепторы, обуславливая сокращение наружного сфинктера уретры и удержание мочи в МП. Основная функция полового нерва – удержание мочи в ситуациях внезапного повышения внутрипузырного давления (напряжение во время физического труда, занятий спортом, при кашле, смехе). Корковое представительство мотонейронов ядра Онуфа расположено впереди от прецентральной извилины (центр Фёрстера-Клейста).

2. Центральная иннервация нижних мочевыводящих путей

МЦМ получает входные данные от ОВСВ, ядра одиночного пути и гипоталамуса и является командным центром мочеиспускания, обеспечивающим контроль последовательного переключения фазы расслабления наружного сфинктера уретры на фазу сокращения детрузора в начале акта мочеиспускания. Его нисходящие аксоны идут к парасимпатическим преганглионарным нейронам боковых рогов S2-S4 сегментов СМ (ядро Шеррингтона) [2, 4].

Мостовой центр удержания мочи расположен в области покрывки моста, вентролатеральнее центра мочеиспускания Баррингтона. Его нисходящие пути направляются к ядру Онуфа в S2-S4 сегментах СМ и обеспечивают определенный тонус наружного сфинктера уретры. Анатомические связи между самими мостовыми центрами не выявлено.

ОВСВ находится в покрывке среднего мозга и контролирует работу МЦМ с учетом влияния корковых центров – оно имеет множество афферентных и эфферентных связей не только с таламусом, островком и префронтальной корой, но и с другими высшими центрами [5].

К подкорковым образованиям, участвующим в регуляции функций НМП, относятся преоптическая и каудальная области гипоталамуса и дорсовентральное ядро таламуса. Передние отделы червя мозжечка обеспечивают регуляцию тонуса мускулатуры тазового дна и координацию между релаксацией наружного сфинктера уретры и сокращением детрузора МП. Мозжечку принадлежит определенная роль и в сенсорной обработке наполнения МП [5].

К основным корковым структурам регуляции функций НМП относят островок, парагиппокампальный комплекс, передние и задние отделы поясной извилины, парацентральные дольки, нижняя лобная извилина (медиальная и латеральная префронтальная кора лобной доли), первичная моторная кора (центр Клейста-Фёрстера), дополнительная моторная зона и сенсорная кора [6]. При этом определяют 4 корковых моторных центра МП – передняя долька островка, передняя часть поясной извилины, нижняя лобная и прецентральная (корковая проекция ядра Онуфа, центр Клейста-Фёрстера) извилины.

Префронтальная кора обеспечивает планирование сложного когнитивного и соответствующего социального поведения и играет важную роль в механизмах выбора внимания и реакции. При этом она определяет целесообразность мочеиспускания и принимает сознательное решение о возможности осуществления мочеиспускания в текущих условиях [7]. Нижняя лобная извилина анализирует информацию от ванилоидных рецепторов МП (TRPV1) о его наполнении и разрешает возникновение позыва к мочеиспусканию при оптимальном наполнении МП в 250-300 мл.

3. Регуляция функций нижних мочевыводящих путей

Нейронный контроль мочеиспускания организован в виде иерархической системы, которая является самой сложной в организме относительно обеспечения работы внутренних органов и опосредуется 12-ю рефлексамии. Спинальные центры являются исполнительными структурами, а церебральные – контролирующими и анализирующими. Нормальная функция НМП представлена фазой накопления и удержания мочи (наполнение МП) и фазой мочеиспускания (опорожнение МП), которые находятся под контролем переднего мозга, ствола мозга и СМ [8].

Непроизвольное осуществление акта мочеиспускания реализуется посредством сегментарных симпатических и парасимпатических механизмов. При этом только рефлекторно мочеиспускание происходит лишь у детей до 5-летнего возраста. Регуляция этих функций и произволь-

ное мочеиспускание осуществляются центральными механизмами головного мозга.

Периферический рефлекс опорожнения опосредуется миогенными и уротелиальными механизмами, вызывающими афферентную активность и нормальные ощущения наполнения МП. При достаточном наполнении МП интенсивная афферентная активность, сигнализирующая о степени напряжении его стенки, через тазовый нерв поступает в ОВСВ, а затем – в МЦМ в стволе мозга, связанный через ретикуло-спинальные тракты с парасимпатическими преганглионарными нейронами боковых рогов S2-S4 сегментов СМ (ядро Шеррингтона) и разрешающий инициацию парасимпатического сокращения детрузора посредством тазового нерва с переключением на соматическую релаксацию наружного сфинктера уретры посредством полового нерва [4].

Механизмы накопления и удержания мочи

Фаза наполнения обеспечивается симпатическим рефлексом накопления. Во время наполнения МП при растяжении его стенки одна часть афферентной информации поступает через тазовый нерв в симпатический центр СМ, другая – в мостовой центр удержания мочи, первый из

которых в ответ инициирует расслабление детрузора и сокращение мышц уретры и шейки МП, а второй – активирует нейроны ядер полового нерва с целью повышения тонуса наружного сфинктера уретры, что и обеспечивает накопление и удержание мочи.

При этом во время фазы наполнения МП ОВСВ отключает парасимпатический эфферентный путь к детрузору (включая МЦМ). Афферентная активность от рецепторов растяжения в стенке МП при критическом уровне ее растяжения переключает этот путь на максимальную активность. Однако структуры промежуточного мозга и коры головного мозга могут изменять своими тормозными и активирующими влияниями состояние этого рефлекса мочеиспускания. При неблагоприятных социально-гигиенических средовых условиях корковый ингибирующий центр в нижней лобной извилине подавляет активность нейронов коры переднего отдела поясной извилины, преоптической области гипоталамуса и ОВСВ, что и определяет откладывание мочеиспускания [7].

Механизмы опорожнения мочевого пузыря

Цикл рефлекса произвольного (сознательно-го) мочеиспускания состоит из 3-х последова-

Таблица 1.

Этиологические факторы развития нейрогенного мочевого пузыря вследствие расстройств периферической иннервации

Заболевания и состояния, которые могут приводить к развитию нейрогенного мочевого пузыря вследствие расстройств периферической иннервации
• травмы или опухоли симпатических и парасимпатических сплетений и нервных волокон, сакрального отдела спинного мозга и полового нерва
• медиальная грыжа поясничного межпозвонкового диска
• обширные хирургические операции в полости таза
• ишемия сакрального отдела спинного мозга
• люмбосакральная сирингомиелия
• полинейропатия (алкогольная, диабетическая, В12-дефицитная, парапротеинемическая)
• сифилитические нейропатии
• заболевания с повреждением мышечной стенки (детрузора) мочевого пузыря и его сморщиванием с повреждением нервных окончаний:
- интерстициальный цистит
- хронический цистит
- лейкоплакия мочевого пузыря
- туберкулез мочевого пузыря
- шистосомоз
- установка мочевого катетера на слишком длительное время
- сифилис
- злокачественная опухоль

тельных фаз, которые находятся под контролем различных центральных механизмов:

1) фаза реализации безопасной среды – для начала мочеиспускания необходимо осознание, что окружающая обстановка комфортна;

2) фаза релаксации наружного сфинктера уретры;

3) фаза сокращения детрузора.

Активация инсулы, поясной извилины и дополнительной моторной коры вызывает сильное желание мочеиспускания или императивный позыв, подобный парасимпатическому моторному эффекту в НМП, инициируя вследствие этого рефлекс мочеиспускания через ОВСВ и МЦМ. Однако у здорового взрослого осуществление рефлекса мочеиспускания находится под строгим волевым контролем коры головного мозга, что обусловлено необходимостью планировать опорожнение в социально приемлемых месте и времени.

Решение опорожнить МП является важным аспектом поведения человека и основано на сочетании факторов, включающих эмоциональное состояние, оценку социальной среды и сенсорные сигналы, исходящие из МП. Осознание того, насколько опорожнение МП социально комфортно и «безопасно», является центральным в этом процессе. При этом влияние на МЦМ оказывает и гипоталамус, посылая сигналы «безопасности» или «небезопасности» предполагаемого физиологического акта. Когда мочеиспускание осознается желательным и социально приемлемым, высшие центры головного

мозга (особенно префронтальная кора) позволяют МЦМ выполнить свою функцию [7, 8, 9].

Активация МЦМ является окончательным эфферентным эффектом головного мозга и активирует нисходящие пути, которые инициируют расслабление наружного сфинктера уретры и, через несколько секунд, – активацию парасимпатических эфферентов в крестцовых сегментах СМ, что приводит к сокращению детрузора МП, увеличению внутрипузырного давления и изгнанию мочи из МП [10].

4. Этиологические факторы дисфункции нижних мочевыводящих путей

Неврологические нарушения функций НМП в общем виде развиваются в результате расстройств периферической иннервации (нейрогенный гипорефлекторный, гипоактивный МП преимущественно со сниженной активностью детрузора в фазу опорожнения) и при поражении центральных структур, регулирующих удержание мочи и акт мочеиспускания (нейрогенный гиперрефлекторный, гиперактивный МП преимущественно с гиперактивностью детрузора в фазу накопления).

Заболевания и состояния, которые могут приводить к развитию нейрогенного МП вследствие расстройств периферической иннервации, представлены в таблице 1, а являющиеся причиной нарушений центральной иннервации – в таблице 2.

Таким образом, нейронный контроль мочеиспускания представляет собой иерархическую систему, самую сложную в организме в отноше-

Таблица 2.

Этиологические факторы развития нейрогенного мочевого пузыря вследствие нарушений центральной иннервации

Заболевания и состояния, которые могут приводить к развитию нейрогенного мочевого пузыря вследствие нарушений центральной иннервации
• болезнь Альцгеймера
• злокачественные опухоли
• энцефалит
• рассеянный склероз
• болезнь Паркинсона
• синдром дефицита внимания и гиперактивности
• грыжи межпозвоночных дисков
• стеноз позвоночного канала (хроническое сужение позвоночного канала)
• церебральный или спинальный инсульт
• травма головного мозга или спинного мозга
• врожденные дефекты головного мозга или спинного мозга
• миелодисплазия

нии обеспечения работы внутренних органов. Исполнительными структурами являются спинальные центры, а контролирующими и анализирующими – церебральные. Непроизвольный акт мочеиспускания опосредуется сегментарными симпатическими и парасимпатическими механизмами. Накопление и удержание мочи и произвольное мочеиспускание регулируются центральными механизмами головного мозга – осуществление рефлекса мочеиспускания находится под строгим волевым контролем, что по-

зволяет планировать опорожнение МП в социально приемлемых месте и времени.

Расстройства периферической иннервации обуславливают развитие гипорефлекторного, гипоактивного МП преимущественно со сниженной активностью детрузора в фазу опорожнения, а поражение центральных структур – гиперрефлекторного, гиперактивного МП преимущественно с гиперактивностью детрузора в фазу накопления.

Ю.Н. Сорокин

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

**СИНДРОМ НЕЙРОГЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ:
ЧАСТЬ 1. РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
И ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИХ НАРУШЕНИЙ**

В первой части лекции представлены сведения о центральных и периферических структурах, обеспечивающих иннервацию и регуляцию функций нижних мочевыводящих путей – мочевого пузыря и уретры. Показаны механизмы регуляции функций накопления и удержания мочи (резервуарная функция) и опорожнения мочевого пузыря (эвакуаторная функция).

Нейронный контроль мочеиспускания организован в виде иерархической системы, которая является самой сложной в организме относительно обеспечения работы внутренних органов. Спинальные центры являются исполнительными структурами, а церебральные – контролирующими и анализирующими. Непроизвольное осуществление акта мочеиспу-

скания происходит посредством сегментарных симпатических и парасимпатических механизмов. Регуляция этих функций и произвольное мочеиспускание осуществляются центральными механизмами головного мозга – срабатывание рефлекса мочеиспускания находится под строгим волевым контролем, что позволяет планировать опорожнение мочевого пузыря в социально приемлемых месте и времени.

Представлены этиологические факторы развития нейрогенного мочевого пузыря вследствие расстройств центральной и периферической иннервации.

Ключевые слова: нейрогенный мочевой пузырь, нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей.

Yu.N. Sorokin

FSBEE HE «Rostov State Medical University» MOH Russia, Rostov-on-Don, Russia

**NEUROGENIC BLADDER SYNDROME:
1. REGULATION OF THE LOWER URINARY TRACT FUNCTIONS
AND ETIOLOGICAL FACTORS OF THEIR DISORDERS**

The first part of the lecture presents information about the central and peripheral structures that provide innervation and regulation of the functions of the lower urinary tract - the bladder and urethra. The mechanisms of regulation of the functions of accumulation and retention of urine (reservoir function) and emptying of the bladder (evacuation function) are shown.

Neural control of urination is organized in the form of a hierarchical system, which is the most complex in the body in terms of ensuring the work of internal organs. The spinal centers are the executive structures, and the cerebral centers are the controlling and analyzing structures. Involuntary implementation of the act of uri-

nation occurs through segmental sympathetic and parasympathetic mechanisms. The regulation of these functions and voluntary urination are carried out by the central mechanisms of the brain - the actuation of the urination reflex is under strict volitional control, which makes it possible to plan the emptying of the bladder in a socially acceptable place and time.

The etiological factors of the development of neurogenic bladder due to disorders of the central and peripheral innervation are presented.

Key words: neurogenic bladder, neurogenic dysfunction of the lower urinary tract.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филиппова Е.С., Баженов И.В., Зырянов А.В., Журавлев В.Н. Эпидемиология нейрогенных нарушений мочеиспускания. Экспериментальная и клиническая урология. 2020; (3): 25-33. doi: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-25-33
2. Benarroch E.E. Neural control of the bladder *Neurology*. 2010; 75(20): 1839-1846. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181fdabba
3. Wit E., Horenblas S. Urological complications after treatment of cervical cancer. *Nat Rev Urol*. 2014; 11: 110-117. doi: 10.1038/nrurol.2013.323
4. de Groat W.C., Griffiths D., Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Compr Physiol*. 2015; 5: 327-396. doi: 10.1002/cphy.c130056
5. Arya N., Weissbart S., Xu S., Rao H. Brain activation in response to bladder filling in healthy adults: an activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging studies. *Neurourol Urodyn*. 2016; 36(4): 960-965. doi: 10.1002/nau.23058
6. Harvie C., Weissbart S.J., Priyanka K.A., Rao H., Arya L.A. Brain activation during the voiding phase of micturition in healthy adults: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Clin Anat*. 2019; 32(1): 13-19. doi: 10.1002/ca.23244
7. Arya N., Weissbart S. Central Control of Micturition in Women: Brain-Bladder Pathways in Continence and Urgency Urinary Incontinence. *Clin. Anat*. 2017; 30: 373-384. doi: 10.1002/ca.22840
8. Herms A., Herms A.M.R.D.G. Investigation of the Central Nervous System in Neurogenic Pelvic Dysfunctions by Imaging. In: Lamberti G., Giraudo D., Musco S. (eds) *Suprapontine Lesions and Neurogenic Pelvic Dysfunctions. Urodynamics, Neurourology and Pelvic Floor Dysfunctions*. Springer; 2020: 35-43. doi: 10.1007/978-3-030-29775-6_3
9. Lamberti G., Biroli A. The Bladder, the Rectum and the Sphincters: Neural Pathways and Peripheral Control. In: Lamberti G., Giraudo D., Musco S. (eds) *Suprapontine Lesions and Neurogenic Pelvic Dysfunctions. Urodynamics, Neurourology and Pelvic Floor Dysfunctions*. Springer; 2020: 1-21. doi: 10.1007/978-3-030-29775-6_1
10. Fowler C.J., Griffiths D., de Groat W.C. The neural control of micturition. *Nat Rev Neuro-sci*. 2008; 9 (6): 453-466. doi: 10.1038/nrn2401

REFERENCES

1. Filippova E.S., Bazhenov I.V., Zyryanov A.V., Zhuravlev V.N. The epidemiology of neurogenic urination disorders. *Experimental and clinical urology*. 2020; (3): 25-33 (in Russian). doi: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-25-33
2. Benarroch E.E. Neural control of the bladder *Neurology*. 2010; 75(20): 1839-1846. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181fdabba
3. Wit E., Horenblas S. Urological complications after treatment of cervical cancer. *Nat Rev Urol*. 2014; 11: 110-117. doi: 10.1038/nrurol.2013.323
4. de Groat W.C., Griffiths D., Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Compr Physiol*. 2015; 5: 327-396. doi: 10.1002/cphy.c130056
5. Arya N., Weissbart S., Xu S., Rao H. Brain activation in response to bladder filling in healthy adults: an activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging studies. *Neurourol Urodyn*. 2016; 36(4): 960-965. doi: 10.1002/nau.23058
6. Harvie C., Weissbart S.J., Priyanka K.A., Rao H., Arya L.A. Brain activation during the voiding phase of micturition in healthy adults: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Clin Anat*. 2019; 32(1): 13-19. doi: 10.1002/ca.23244
7. Arya N., Weissbart S. Central Control of Micturition in Women: Brain-Bladder Pathways in Continence and Urgency Urinary Incontinence. *Clin. Anat*. 2017; 30: 373-384. doi: 10.1002/ca.22840
8. Herms A., Herms A.M.R.D.G. Investigation of the Central Nervous System in Neurogenic Pelvic Dysfunctions by Imaging. In: Lamberti G., Giraudo D., Musco S. (eds) *Suprapontine Lesions and Neurogenic Pelvic Dysfunctions. Urodynamics, Neurourology and Pelvic Floor Dysfunctions*. Springer; 2020: 35-43. doi: 10.1007/978-3-030-29775-6_3
9. Lamberti G., Biroli A. The Bladder, the Rectum and the Sphincters: Neural Pathways and Peripheral Control. In: Lamberti G., Giraudo D., Musco S. (eds) *Suprapontine Lesions and Neurogenic Pelvic Dysfunctions. Urodynamics, Neurourology and Pelvic Floor Dysfunctions*. Springer; 2020: 1-21. doi: 10.1007/978-3-030-29775-6_1
10. Fowler C.J., Griffiths D., de Groat W.C. The neural control of micturition. *Nat Rev Neuro-sci*. 2008; 9(6): 453-466. doi: 10.1038/nrn2401