

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

№ 3 (44), 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

№ 3 (44), 2022

Учредитель журнала

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

**Свидетельство о регистрации
средства массовой информации**

ААА № 000167 от 16.10.2017 г.

Издатель журнала

ГОО 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 03.10.2022

Формат 60×84/8.

Гарнитура PT Serif, PT Sans

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

Содержание

Д.О. Ластков, А.В. Дубовая, М.И. Ежелева, В.В. Остренко ОЦЕНКА БИОМАРКЕРОВ КАК ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЛИЯНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА ЗДОРОВЬЕ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ 5	А.Д. Зубов, А.Г. Осипов, Г.Г. Пилюгин, Г.А. Осипов ОЦЕНКА ЛОКАЛИЗАЦИИ АБСЦЕССОВ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ ПО СЕГМЕНТАМ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ..... 50
Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, Е.С. Михайличенко, А.В. Приколота, А.Ю. Андрусяк ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИ- ЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА..... 13	В.В. Кубаренко, А.А. Ворожко, В.А. Клемин ГАЛЬВАНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ ЧАСТИЧНЫМИ СЪЕМНЫМИ ПРОТЕЗАМИ С МЕТАЛЛИЧЕСКИМ И ПЛАСТМАССОВЫМ БАЗИСОМ 57
Э.Ф. Баринов, Ю.Ю. Малинин, Х.В. Григорян, Д.И. Гиллер ФАРМАКОДИНАМИКА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОС- ПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛИТОКИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОЛИТИАЗОМ 20	Г.А. Игнатенко, О.Н. Домашенко, В.А. Гридасов, Е.А. Слюсарь, Е.Б. Скорик, Е.А. Гончарук LONG COVID: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ 61
Е.М. Бакурова, И.И. Пацкань ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД ОПУХОЛИ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА..... 27	Н.И. Морозова ИЗМЕНЕНИЯ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ГРУДНОГО МОЛОКА У РОДИЛЬНИЦ С ПОСЛЕРодовыми КРОВОТЕЧЕНИЯМИ ПРИ НАРУШЕННОЙ ЛАКТАЦИИ 67
Е.А. Статинова, Н.А. Кузьменко, В.С. Сохина, А.И. Шульженко, О.О. Кузьменко ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА..... 32	И.В. Мухин, Ю.С. Паламарчук, К.С. Зубрицкий РАЗЛИЧИЯ ТИРОИДНОГО И ДИАБЕТИЧЕСКОГО СИНДРОМОВ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ГИПОТИРЕОЗА..... 71
А.П. Педорец, О.В. Шабанов, А.Г. Пиляев, С.И. Максютенко, Л.П. Терпигорьева СОДЕРЖАНИЕ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПЕРИАПИКАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ В ЗУБАХ С РАЗЛИЧНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПЕРИОДОНТИТА 38	А.А. Музыкаина, И.А. Бугоркова, К.С. Тугова, Е.О. Кальней ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ РАСЩЕЛИНОЙ ГУБЫ И НЕБА В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ..... 77
А.Н. Лихолетов КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С HIP-SPINE СИНДРОМОМ ПРИ ДОМИНИРОВАНИИ ВЕРТЕБРАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА..... 43	А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, Е.С. Михайличенко, А.В. Приколота, И.А. Аршавская, Я.С. Совпель ВАРИАНТЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА..... 81
	Ю.И. Коценко НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ..... 88

Д.А. Госман, Д.О. Ластков, А.Е. Клочков
ВЛИЯНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ СВИНЦОМ И КАДМИЕМ
НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЁЗОМ НАСЕЛЕНИЯ,
ПРОЖИВАЮЩЕГО В ЭКОКРИЗИСНОМ РЕГИОНЕ..... 95

Ю.Г. Луценко, В.Б. Ахрамеев
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРАКТИВНЫХ ПЕРЕВЯЗОЧНЫХ
МАТЕРИАЛОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СА-
ХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ
ПОРАЖЕНИЯМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ..... 102

Г.А. Игнатенко, И.В. Ракитская, Г.Г. Тарадин,
А.Л. Христуленко, Т.Е. Куглер
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИСТЕМНОЙ
КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: АКЦЕНТЫ НА ДИАГНОСТИКУ
И ЛЕЧЕНИЕ..... 105

М.Р. Шаймурзин, И.С. Луцкий
ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ В ВОЗРАСТНОМ
АСПЕКТЕ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ..... 118

Р.А. Жиляев, Я.А. Кулебакина, Ю.И. Стрельченко,
М.В. Пальчик
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ..... 126

УДК 612.015:549.25:613.4]-053.8

Д.О. Ластков, А.В. Дубовая, М.И. Ежелева, В.В. Остренко

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

ОЦЕНКА БИОМАРКЕРОВ КАК ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЛИЯНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА ЗДОРОВЬЕ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ

В ранее выполненных исследованиях [1-4] были определены особенности и закономерности распространенности, заболеваемости и смертности населения экокризисного региона в условиях локального военного конфликта. Детально изучены указанные показатели состояния здоровья по болезням системы кровообращения, органов дыхания, репродуктивной системы, а также инфекционным и паразитарным болезням у взрослого контингента [5-9]. В качестве показателя экологического риска была выбрана концентрация тяжелых металлов (ТМ) в почве, являющейся наименее мигрирующим объектом окружающей среды [10]. Показатели загрязнения почвы минимально вариабельны, а уровни ТМ в почве отражают степень загрязнения атмосферного воздуха, воды и пищевых продуктов [11]. При сравнительной гигиенической оценке (ранжировании) районов г. Донецка учитывалась концентрация 8 ТМ и металлоидов (свинец, цинк, кадмий, медь, марганец, фосфор, мышьяк, таллий), рассчитывалась кратность превышения ПДК (в случае отсутствия таковой – кратность превышения фоновых показателей) – как наиболее информативный параметр [12]. Однако установления линейных корреляционных связей распространенности и заболеваемости различных болезней с концентрацией ТМ в почве недостаточно – необходимым этапом исследований является выявление таких связей с показателями содержания ТМ в организме (в биомаркерах – волосах, крови, моче) [10, 13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ взаимосвязей между превышением ПДК ТМ в почве и содержанием ТМ в биомаркерах как индикаторов влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ранее был выполнен анализ распространенности, заболеваемости и смертности от различных болезней среди взрослого населения (с учетом возрастных и гендерных отличий) по самым «грязному» (Б.) и «чистому» (В.) районам

(не пострадавшим от боевых действий) г. Донецка в сравнении с загрязненными районами К. и П., находившимися в зоне военного конфликта, и со среднегородскими показателями в течение 3-х временных периодов: довоенного, переходного – активных боевых действий (2014-2016 гг.) и стабильного военного. Для расчета интенсивных показателей состояния здоровья населения г. Донецка использовались официальные учетно-статистические документы, показатели среднегодовой численности различных групп населения, которое обслуживалось учреждениями здравоохранения по районам.

Содержание ТМ в волосах жителей указанных районов определяли методами атомно-эмиссионной спектроскопии в индуктивно-связанной плазме и атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией. Определялась доля лиц с превышением допустимого содержания токсичных ТМ (при их комбинациях), в т.ч. кадмия, бария, свинца, ртути, алюминия и таллия, потенциально токсичных ТМ (при их комбинациях), в т.ч. стронция и мышьяка.

Статистическая обработка проведена общепринятыми параметрическими и непараметрическими методами с помощью лицензионного пакета прикладных программ MedStat. Межрайонные различия оценивались методом множественных сравнений Шеффе. Рассчитаны коэффициенты ранговой корреляции между максимальной кратностью превышения концентрации ТМ в почве каждого района и процентом лиц с превышением допустимого содержания ТМ среди обследованных жителей каждого района.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сопоставительном ранжировании районов г. Донецка дополнительно проанализирова-

на концентрация еще 4-х ТМ (барий, ртуть, алюминий, стронций), рассчитана кратность превышения ПДК (фоновых показателей), которая представлена в таблице 1.

В ранее проведенных исследованиях было выявлено влияние ТМ на показатели здоровья взрослого населения при различных заболеваниях: наибольшие уровни заболеваемости и смертности отмечались в загрязненных районах, причем военный дистресс оказывает усугубляющее действие на неблагоприятные эффекты ТМ [5-9]. Так, в довоенный период наблюдалась сильная достоверная ($p < 0,05$) связь показателей заболеваемости инфарктом миокарда с содержанием в почве свинца ($r = 0,766$), кадмия ($r = 0,710$) и его антагониста цинка ($r = 0,722$), меди ($r = 0,732$) и фосфора ($r = 0,739$). Следует также отметить достоверные ($p < 0,01$) тау корреляции по свинцу (0,611) и меди (0,745). С началом боевых действий отмечаются максимальные коэффициенты корреляции ($p < 0,01$) между заболеваемостью инфарктом миокарда и концентрацией в почве кадмия ($r = 0,795$), цинка ($r = 0,797$) и меди ($r = 0,798$); сильная корреляция ($p < 0,05$) со-

храняется в отношении свинца ($r = 0,766$) и фосфора ($r = 0,710$). В последний анализируемый период определяется значимая связь со свинцом ($r = 0,698$), кадмием ($r = 0,726$), цинком ($r = 0,741$) и медью ($r = 0,728$).

В довоенный период наблюдалась слабая связь показателей смертности от инфаркта миокарда с содержанием свинца и сильная – его антагониста марганца ($r = 0,746$), слабая связь с концентрацией в почве меди. С началом боевых действий отмечается сильная связь смертности от инфаркта миокарда с содержанием свинца ($r = 0,748$), кадмия ($r = 0,790$) и его антагониста цинка ($r = 0,842$), меди ($r = 0,800$, во всех случаях $p < 0,05$) и слабая – с концентрацией в почве мышьяка. Видимо, неблагоприятное влияние свинца и кадмия на процесс сокращения сердечной мышцы усугубилось на фоне последствий стресс-индуцированных состояний. В последний анализируемый период определяется сильная связь со свинцом ($r = 0,882$) и слабая – с кадмием.

Анализ заболеваемости взрослого населения (с учетом возрастных и гендерных отличий) ин-

Таблица 1.
Кратность максимального превышения ПДК (фоновых показателей) ТМ в почве г. Донецк

Район / ТМ	Pb Свинец	Zn Цинк	Cd Кадмий	Cu Медь	P Фосфор	Mn Марганец
Б	112,5	2000	2815	133	32,3	2,5
В	0	19,6	0	0	4,8	2,5
Ка	28,1	19,6	0	2	16,1	2,5
Ки	56,2	19,6	8	0	8,1	2,5
Кир	56	391	10	0	8,1	0
Ку	28	195,7	0	2	4,8	2,5
Л	93,8	9,8	10	0	4,8	5
П	3,4	19,6	140	0	8,1	0
Пр	5,6	9,8	0	0	8,1	1,5
Район / ТМ	As Мышьяк	Tl Таллий	Hg Ртуть	Ba Барий	Sr Стронций	Al Алюминий
Б	75	12,8	1	5	3,3	2
В	0	6	3,5	3	0	0,4
Ка	31,5	10	0,5	1,7	3,3	0,4
Ки	50	6	3,5	3	0	0,5
Кир	75	48	3,5	3	1,7	1,5
Ку	40	12,8	0,5	8,5	0	1,5
Л	31,5	10	3,5	1,7	3,3	0,5
П	125	12,8	3,5	8,5	0	1,5
Пр	50	6	3,5	3	0	3

фекционными и паразитарными болезнями показал наличие корреляции с содержанием в почве бария у мужчин в оба военных периода: во II периоде – $r = 0,683$ ($p < 0,002$), в III – $r = 0,650$ ($p < 0,02$).

При анализе распространенности и заболеваемости болезнями органов дыхания необходимо отметить отсутствие каких-либо линейных корреляционных связей в группе лиц пенсионного возраста. У взрослого населения в довоенный период отмечена сильная отрицательная связь показателей заболеваемости с содержанием марганца ($R = -0,697$, $p = 0,002$), в военный переходный – сильная отрицательная связь показателей распространенности с содержанием антагониста свинца – марганца ($R = -0,655$, $p = 0,044$), что может косвенно свидетельствовать о возможном влиянии свинца. У женщин в стабильном военном периоде отмечена сильная отрицательная связь показателей распространенности болезней органов дыхания и максимальной кратностью превышения содержания свинца, кадмия, меди, фосфора и цинка ($R = (-0,652) - (-0,694)$, $p < 0,005-0,048$). У мужчин в оба военных периода сильная отрицательная связь показателей распространенности с содержанием марганца ($R = (-0,665) - (-0,603)$, $p < 0,007-0,035$).

Для решения поставленной цели исследования выполнен анализ содержания ТМ в биомаркерах. В таблицах 2-5 представлена доля лиц (%) с превышением допустимого содержания ТМ среди обследованного взрослого населения по районам проживания и городу (всем 4-м районам) в целом.

В случае превышения допустимого содержания нескольких (комбинации) токсичных ТМ в волосах взрослых жителей (табл. 2.) процент таких лиц в самом «грязном» районе Б. достоверно больше, чем в контрольном районе В. ($p < 0,01$). Подобные достоверные межрайонные различия и закономерности сохраняются в отношении кадмия, бария, свинца и ртути, причем доля лиц с повышенной концентрацией кадмия в волосах в «грязном» районе максимально больше, чем в «чистом» ($p < 0,001$). По всем токсичным ТМ кроме алюминия доля лиц в районе Б. превышает таковую по городу в целом. По частоте обнаружения превышения содержания комбинаций потенциально токсичных ТМ превалирует взрослое население района Б., однако различия недостоверны, а доля лиц меньше среднего-родской. В связи с малочисленностью лиц с повышенной концентрацией таллия и мышьяка в волосах среди жителей «грязного» района и отсутствием таковых в «чистом» межрайонные отличия не определялись.

В случае превышения допустимого содержания кадмия в волосах взрослых жителей (табл. 3.) процент таких лиц в «грязном» районе П., пострадавшем от боевых действий, достоверно больше, чем в контрольном районе В. ($p < 0,05$). Аналогичные различия отмечаются и в отношении доли лиц с повышенной концентрацией ртути в районах К. и П. из зоны военного конфликта по сравнению с «чистым» районом, в отношении содержания алюминия – между районами К. и В. По частоте обнаружения превышения содержания комбинаций потенциально токсичных ТМ превалирует взрослое население

Таблица 2.

Доля лиц с превышением допустимого содержания тяжелых металлов среди всего обследованного взрослого населения и в районах, не пострадавших от боевых действий (%)

Тяжелые металлы	Район Б. (67 чел.), M±m	Район В. (75 чел.), M±m	Всего (260 чел.), M±m
Токсичные (комбинации), в т.ч.	47,8±6,1 ^{*B}	18,7±4,5	30,4±2,9
- кадмий	65,7±5,8 ^{#B}	13,3±3,9	32,3±2,9
- барий	41,8±6,0 ^{*B}	16,0±4,2	24,2±2,7
- свинец	37,3±5,9 ^{*B}	12,0±3,8	21,9±2,6
- ртуть	23,9±5,2 ^{*B}	4,0±2,3	15,8±2,3
- алюминий	17,9±4,7	13,3±3,9	18,8±2,4
- таллий	1,5±1,5	0,0	0,8±0,5
Потенциально токсичные (комбинации), в т.ч.	23,9±5,2	16,0±4,2	28,1±2,8
- стронций	23,9±5,2	16,0±4,2	27,7±2,8
- мышьяк	3,0±2,1	0,0	1,5±0,8

Примечание: межрайонные различия достоверны: * – $p < 0,01$, # – $p < 0,001$

района К., преимущественно за счет стронция; различия с районами В. и П. значимы. В связи с малочисленностью лиц с повышенной концентрацией таллия и мышьяка в волосах межрайонные отличия не определялись.

По сверхнормативным комбинациям токсичных ТМ, кадмию, барию и свинцу доля лиц в районах К. и П. меньше среднегородских показателей, а по ртути и алюминию – больше (табл. 4.). По частоте обнаружения превышения содержания комбинаций потенциально токсичных ТМ превалирует взрослое население района К., преимущественно за счет стронция; различия с районом П. (ниже, чем по городу в целом) достоверны. В связи с малочисленностью лиц с повышенной концентрацией таллия и мышьяка в волосах межрайонные отличия не определялись.

В случае превышения допустимого содержания нескольких (комбинации) токсичных ТМ в волосах взрослых жителей процент таких лиц в самом «грязном» районе Б. достоверно больше аналогичных показателей в остальных загрязненных районах, пострадавших от боевых действий (табл. 5.). Подобные значимые межрайонные различия и закономерности сохраняются в отношении кадмия, бария и свинца. По частоте обнаружения превышения содержания комбинаций потенциально токсичных ТМ превалирует взрослое население района К., преимущественно за счет стронция; различия с районами Б. и П. достоверны. В связи с малочисленностью лиц с повышенной концентрацией таллия и мышьяка в волосах межрайонные отличия не определялись.

Таким образом, в случае превышения допустимого содержания нескольких (комбинации) токсичных ТМ в волосах взрослых жителей процент таких лиц в самом «грязном» районе Б. достоверно больше аналогичных показателей в остальных районах, в контрольном районе В. – значительно ($p < 0,01$). Только в районе Б. этот показатель значимо выше, чем в среднем по всем районам. Подобные достоверные межрайонные различия и закономерности сохраняются в отношении кадмия, бария и свинца, причем доля лиц с повышенной концентрацией кадмия в волосах в «грязном» районе максимально больше, чем в «чистом» ($p < 0,001$), разница между районами П. и В. (контрольный) также значима. Процент жителей всех 3-х загрязненных районов со сверхнормативным содержанием ртути значимо выше, чем в «чистом». Такое же соотношение сохраняется в отношении алюминия между районами К. и В. По частоте обнаружения превышения содержания комбинаций потенциально токсичных ТМ превалирует взрослое население района К., преимущественно за счет стронция; различия с остальными районами достоверны. В связи с малочисленностью лиц с повышенной концентрацией таллия и мышьяка в волосах межрайонные отличия не выявлены.

Сильная достоверная связь установлена между максимальной кратностью превышения концентрации кадмия в почве каждого района и процентом лиц с превышением допустимого содержания данного ТМ среди обследованных взрослых жителей каждого района ($R = 0,756$, $p < 0,05$), что подтверждает данные ранее проведенных исследований. Слабая связь отмечена в

Таблица 3.

Доля лиц с превышением допустимого содержания тяжелых металлов среди обследованного взрослого населения в контрольном районе и районах, пострадавших от боевых действий (%)

Тяжелые металлы	Район В. (75 чел.), M±m	Район К. (62 чел.), M±m	Район П. (56 чел.), M±m
Токсичные (комбинации), в т.ч.	18,7±4,5	25,8±5,6	30,4±6,1
- кадмий	13,3±3,9	19,4±5,0	32,1±6,2* ^Б
- барий	16,0±4,2	16,1±4,7	23,2±5,6
- свинец	12,0±3,8	19,4±5,0	19,6±5,3
- ртуть	4,0±2,3	21,0±5,2* ^Б	16,1±4,9* ^Б
- алюминий	13,3±3,9	27,4±5,7* ^Б	17,9±5,1
- таллий	0,0	0,0	1,8±1,8
Потенциально токсичные (комбинации), в т.ч.	16,0±4,2	56,5±6,3* ^{ПАВ}	17,9±5,1
- стронций	16,0±4,2	54,8±6,3* ^{ПАВ}	17,9±5,1
- мышьяк	0,0	1,6±1,6	1,8±1,8

Примечание: межрайонные различия достоверны: * – $p < 0,05$, # – $p < 0,01$, ^А – $p < 0,001$

отношении свинца. В отношении остальных ТМ корреляционная связь не выявлена.

Проведенный анализ подтверждает выдвинутое ранее положение о том, что внедрение превентивного питания [14-15] для населения экокризисного региона позволит превратить алиментарные факторы риска (некачественный рацион, экологически «грязные» продукты) в факторы оздоровления (детоксикация тяжелых металлов, повышение резистентности организма к последствиям стресс-индуцированных состояний из-за боевых действий, эпидемических вспышек и др.).

ВЫВОДЫ

1. Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами – кадмием, свинцом и др. – является важным фактором или индикатором риска различных соматических, в т.ч. инфекционных, заболеваний взрослого населения. Последствия стресс-индуцированных состояний отягощают неблагоприятное действие ТМ.

2. Биомаркеры как показатели влияния тяжелых металлов на здоровье взрослых лиц высокоинформативны в отношении кадмия, информативны в отношении свинца.

Таблица 4.

Доля лиц с превышением допустимого содержания тяжелых металлов среди всего обследованного взрослого населения и в районах, пострадавших от боевых действий (%)

Тяжелые металлы	Район К. (62 чел), M±m	Район П. (56 чел), M±m	Всего (260 чел), M±m
Токсичные (комбинации), в т.ч.	25,8±5,6	30,4±6,1	30,4±2,9
- кадмий	19,4±5,0	32,1±6,2	32,3±2,9
- барий	16,1±4,7	23,2±5,6	24,2±2,7
- свинец	19,4±5,0	19,6±5,3	21,9±2,6
- ртуть	21,0±5,2	16,1±4,9	15,8±2,3
- алюминий	27,4±5,7	17,9±5,1	18,8±2,4
- таллий	0,0	1,8±1,8	0,8±0,5
Потенциально токсичные (комбинации), в т.ч.	56,5±6,3*П	17,9±5,1	28,1±2,8
- стронций	54,8±6,3*П	17,9±5,1	27,7±2,8
- мышьяк	1,6±1,6	1,8±1,8	1,5±0,8

Примечание: межрайонные различия достоверны: * – p<0,05

Таблица 5.

Доля лиц с превышением допустимого содержания тяжелых металлов среди обследованного взрослого населения в загрязненных районах (%)

Тяжелые металлы	Район Б.(67 чел), M±m	Район К. (62 чел), M±m	Район П. (56 чел), M±m
Токсичные (комбинации), в т.ч.	47,8±6,1*к,п	25,8±5,6	30,4±6,1
- кадмий	65,7±5,8 ^{Δк,п}	19,4±5,0	32,1±6,2
- барий	41,8±6,0 ^{#к,*п}	16,1±4,7	23,2±5,6
- свинец	37,3±5,9*к,п	19,4±5,0	19,6±5,3
- ртуть	23,9±5,2	21,0±5,2	16,1±4,9
- алюминий	17,9±4,7	27,4±5,7	17,9±5,1
- таллий	1,5±1,5	0,0	1,8±1,8
Потенциально токсичные (комбинации), в т.ч.	23,9±5,2	56,5±6,3 ^{#б,*п}	17,9±5,1
- стронций	23,9±5,2	54,8±6,3 ^{#б,*п}	17,9±5,1
- мышьяк	3,0±2,1	1,6±1,6	1,8±1,8

Примечание: межрайонные различия достоверны: * – p<0,05, # – p<0,01, ^Δ – p<0,001

3. Для предупреждения неблагоприятного влияния тяжелых металлов на показатели здоровья населения техногенного региона наиболее перспективным путем представляется внедрение превентивного питания.

более перспективным путем представляется внедрение превентивного питания.

Д.О. Ластков, А.В. Дубовая, М.И. Ежелева, В.В. Остренко

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

ОЦЕНКА БИОМАРКЕРОВ КАК ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЛИЯНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА ЗДОРОВЬЕ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ

Целью исследования был анализ взаимосвязей между превышением предельно допустимых концентраций тяжелых металлов в почве и содержанием тяжелых металлов в биомаркерах как индикаторов влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения. Выполнен анализ распространенности, заболеваемости и смертности от различных болезней среди взрослого населения (с учетом возрастных и гендерных отличий) по самым «грязному» (Б.) и «чистому» (В.) районам (не пострадавшим от боевых действий) г. Донецка в сравнении с загрязненными районами К. и П., находившимися в зоне военного конфликта, и со среднегородскими показателями в течение 3-х временных периодов: довоенного (2010-2013 гг.), переходного – начала боевых действий (2014-2016 гг.) и стабильного военного (2017-2019 гг.). Определялась доля лиц с превышением допустимого содержания токсичных тяжелых металлов (при их комбинациях), в т.ч. кадмия, бария, свинца, ртути, алюминия и таллия, потенциально токсичных тяжелых металлов (при их комбинациях), в т.ч. стронция и мышьяка. Сильная достоверная связь установ-

лена между максимальной кратностью превышения концентрации кадмия в почве всех выделенных районов и процентом лиц с превышением допустимого содержания данного тяжелого металла среди обследованных взрослых жителей каждого района, что подтверждает данные ранее проведенных исследований. Слабая связь отмечена в отношении свинца. В отношении остальных тяжелых металлов корреляционная связь не выявлена. Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами – кадмием, свинцом и др. – является важным фактором или индикатором риска различных соматических, в т.ч. инфекционных, заболеваний взрослого населения. Биомаркеры как показатели влияния тяжелых металлов на здоровье взрослых лиц высокоинформативны в отношении кадмия, информативны в отношении свинца. Для предупреждения неблагоприятного влияния тяжелых металлов на показатели здоровья населения техногенного региона наиболее перспективным путем представляется внедрение превентивного питания.

Ключевые слова: тяжелые металлы, заболеваемость взрослого населения, биомаркеры.

D.O. Lastkov, A.V. Dubovaya, M.I. Ezheleva, V.V. Ostrenko

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

ASSESSMENT OF BIOMARKERS AS INDICATORS OF HEAVY METALS' INFLUENCE ON THE HEALTH OF THE ADULT POPULATION

The aim of the study was to analyze the relationship between the excess of the maximum permissible concentration of heavy metals in the soil and the content of heavy metals in biomarkers as indicators of the impact of environmental pollution on public health. The analysis of the prevalence, morbidity and mortality from various diseases among the adult population (taking into account age and gender differences) in the «dirtiest» (B.) and «cleanest» (V.) areas (not affected by hostilities) of Donetsk in comparison with the contaminated areas of K. and P., which were in the zone of military conflict, and with the average city indicators for 3 time periods: pre-war (2010-2013), transitional – the beginning of hostilities (2014-2016) and stable military (2017-2019). The proportion of persons with an excess of the permissible content of toxic heavy metals (with their combinations) was determined, incl. cadmium, barium, lead, mercury, aluminum and thallium, potentially toxic heavy metals (in their combinations), incl. strontium and arsenic. A

strong reliable relationship was established between the maximum multiplicity of excess of the concentration of cadmium in the soil of all selected areas and the percentage of persons with an excess of the permissible content of this heavy metal among the surveyed adults in each area, which confirms the data of previous studies. A weak bond is noted for lead. For the rest of the heavy metals, no correlation was found. Environmental pollution with heavy metals – cadmium, lead, etc. – is an important factor or indicator of the risk of various somatic, incl. infectious diseases of the adult population. Biomarkers as indicators of the influence of heavy metals on the health of adults are highly informative in relation to cadmium, informative in relation to lead. To prevent the adverse effect of heavy metals on the health indicators of the population of a technogenic region, the introduction of preventive nutrition seems to be the most promising way.

Key words: heavy metals, adult morbidity, biomarkers.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ластков Д.О., Ежелева М.И., Евтушенко Е.И., Габараева З.Г., Романченко М.П. Особенности и закономерности заболеваемости взрослого населения г. Донецка в современных условиях. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2021; 25 (2): 146-150.
2. Ластков Д.О., Ежелева М.И., Остренко В.В., Попович В.В., Госман Д.А., Габараева З.Г. Прогноз распространенности, заболеваемости и смертности от соматической патологии населения экокризисного региона в современных условиях. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2021; Приложение: 15-16.
3. Ластков Д.О., Ежелева М.И., Романченко М.П. Сравнительный анализ основных тенденций, причин и структуры смертности населения ДНР. Донецкие чтения 2021: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности: Материалы VI Международной научной конференции (Донецк, 26-27 октября 2021 г.). Том 3: Биологические и медицинские науки. Донецк: Изд-во ДонНУ. 2021: 262-265.
4. Ластков Д.О., Ежелева М.И., Романченко М.П., Габараева З.Г. Закономерности и особенности заболеваемости различных групп населения ДНР. Донецкие чтения 2021: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности: Материалы VI Международной научной конференции (Донецк, 26-27 октября 2021 г.). Том 3: Биологические и медицинские науки. Донецк: Изд-во ДонНУ. 2021: 265-268.
5. Ластков Д.О., Ежелева М.И. Экологические и психосоциальные аспекты смертности населения в условиях локального военного конфликта. Health, Medicine and Bioethics in Contemporary Society: Inter and Multidisciplinary Studies 3rd edition: Materialele Conferintei Stiintifice Internationale 06-07 noiembrie 2020. Republic of Moldova, Chisinau: Centrul Editorial-Poligrafic Print Caro. 2020: 332-337.
6. Ластков Д.О., Ежелева М.И., Болотов А.А. Особенности и закономерности сердечно-сосудистой патологии у населения Донбасса в современных условиях. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2020; 29 (4): 360-368.
7. Ластков Д.О., Ежелева М.И. Особенности смертности населения Донбасса в современных условиях. Университетская клиника. 2021; 1 (38): 5-10.
8. Ластков Д.О., Ежелева М.И., Романченко М.П. Смертность детей первого года жизни в современных условиях техногенного региона. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2021; 30 (3): 245-249.
9. Остренко В.В. Анализ влияния загрязнения тяжелыми металлами на инфекционную заболеваемость населения. Донецкие чтения 2019: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности: Материалы IV Международной научной конференции (Донецк, 31 октября 2019 г.). Том 2: Химико-биологические науки. Донецк: Изд-во ДонНУ. 2019: 395-398.
10. Ластков Д.О., Дубовая А.В., Евтушенко Е.И., Ежелева М.И., Науменко Ю.В., Колесникова Н.А. Биологическая роль макро- и микроэлементов в организме человека. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения: взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечно-сосудистой системы: монография. Чита: ЗабГУ. 2021: 9-46.
11. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В., Ежелева М.И., Науменко Ю.В. Медико-экологические аспекты здоровья. Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. 2021; 2 (22): 18-38. doi: 10.14258/zosh(2021)2.03
12. Ластков Д.О., Гапонова О.В., Госман Д.А., Остренко В.В. Тяжелые металлы как загрязнители окружающей среды: оценка риска здоровью населения. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2019; 28 (2): 180-183.
13. Евтушенко Е.И. Биомаркеры как индикаторы влияния загрязнения окружающей среды на распространенность расстройств психического здоровья у насе-

REFERENCES

1. Lastkov D.O., Ezheleva M.I., Evtushenko E.I., Gabaraeva Z.G., Romanchenko M.P. Osobennosti i zakonomernosti zabolevaemosti vzroslogo naselenija g. Donecka v sovremennyh uslovijah. Vestnik gigieny i jepidemiologii. 2021; 25 (2): 146-150 (in Russian).
2. Lastkov D.O., Ezheleva M.I., Ostrenko V.V., Popovich V.V., Gosman D.A., Gabaraeva Z.G. Prognoz rasprostranennosti, zabolevaemosti i smertnosti ot somaticheskoy patologii naselenija jekokrizisnogo regiona v sovremennyh uslovijah. Arhiv klinicheskoy i jeksperimental'noj mediciny. 2021; Prilozhenie: 15-16. (in Russian)
3. Lastkov D.O., Ezheleva M.I., Romanchenko M.P. Sravnitel'nyj analiz osnovnyh tendencij, prichin i struktury smertnosti naselenija DNR. Doneckie chtenija 2021: obrazovanie, nauka, innovacii, kul'tura i vyzovy sovremenosti: Materialy VI Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii (Doneck, 26-27 oktjabrja 2021 g.). Tom 3: Biologicheskie i medicinskie nauki. Doneck: Izd-vo DonNU. 2021: 262-265 (in Russian).
4. Lastkov D.O., Ezheleva M.I., Romanchenko M.P., Gabaraeva Z.G. Zakonomernosti i osobennosti zabolevaemosti razlichnyh grupp naselenija DNR. Doneckie chtenija 2021: obrazovanie, nauka, innovacii, kul'tura i vyzovy sovremenosti: Materialy VI Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii (Doneck, 26-27 oktjabrja 2021 g.). Tom 3: Biologicheskie i medicinskie nauki. Doneck: Izd-vo DonNU. 2021: 265-268 (in Russian).
5. Lastkov D.O., Ezheleva M.I. Jekologicheskie i psihsocial'nye aspekty smertnosti naselenija v uslovijah lokal'nogo voennogo konflikta. Health, Medicine and Bioethics in Contemporary Society: Inter and Multidisciplinary Studies 3rd edition: Materialele Conferintei Stiintifice Internationale 06-07 noiembrie 2020. Republic of Moldova, Chisinau: Centrul Editorial-Poligrafic Print Caro. 2020: 332-337 (in Russian).
6. Lastkov D.O., Ezheleva M.I., Bolotov A.A. Osobennosti i zakonomernosti serdechno-sosudistoj patologii u naselenija Donbassa v sovremennyh uslovijah. Arhiv klinicheskoy i jeksperimental'noj mediciny. 2020; 29 (4): 360-368 (in Russian).
7. Lastkov D.O., Ezheleva M.I. Osobennosti smertnosti naselenija Donbassa v sovremennyh uslovijah. Universitetskaja klinika. 2021; 1(38): 5-10 (in Russian).
8. Lastkov D.O., Ezheleva M.I., Romanchenko M.P. Smertnost' detej pervogo goda zhizni v sovremennyh uslovijah tehnogenogo regiona. Arhiv klinicheskoy i jeksperimental'noj mediciny. 2021; 30 (3): 245-249 (in Russian).
9. Ostrenko V.V. Analiz vlijanija zagrjaznenija tjazhelymi metallami na infekcionnuju zabolevaemost' naselenija. Doneckie chtenija 2019: obrazovanie, nauka, innovacii, kul'tura i vyzovy sovremenosti: Materialy IV Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii (Doneck, 31 oktjabrja 2019 g.). Tom 2: Himiko- biologicheskie nauki. Doneck: Izd-vo DonNU. 2019: 395-398 (in Russian).
10. Lastkov D.O., Dubovaja A.V., Evtushenko E.I., Ezheleva M.I., Naumenko Ju.V., Kolesnikova N.A. Biologicheskaja rol' makro- i mikrojelementov v organizme cheloveka. Vlijanie zagrjaznenija okruzhajushhej sredy na sostojanie zdorov'ja naselenija: vzaimosvjaz' disjelementoza s razlichnoj patologiej serdechno-sosudistoj sistemy: monografija. Chita: ZabGU. 2021: 9-46 (in Russian).
11. Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaja A.V., Ezheleva M.I., Naumenko Ju.V. Mediko-jekologicheskie aspekty zdorov'ja. Zdorov'e cheloveka, teorija i metodika fizicheskoy kul'tury i sporta (RF). 2021; 2(22): 18-38 doi: 10.14258/zosh(2021)2.03 (in Russian)
12. Lastkov D.O., Gaponova O.V., Gosman D.A., Ostrenko V.V. Tjazhelye metally kak zagrjazniteli okruzhajushhej sredy: ocenka riska zdorov'ju naselenija. Arhiv klinicheskoy i jeksperimental'noj mediciny. 2019; 28 (2): 180-183 (in Russian).
13. Evtushenko E.I. Biomarkery kak indikatory vlijanija zagrjaznenija okruzhajushhej sredy na rasprostranennost' rasstrojstv psihicheskogo zdorov'ja u naselenija. Arhiv

- ления. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2021; 30 (2): 156-160.
14. Ластков Д.О., Ежелева М.И. Актуальные вопросы питания беременных индустриального региона (аналитический обзор). Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. 2020; 2 (18): 34-46. doi: 10.14258/zosh(2020)2.5
15. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Выхованец Т.А., Выхованец Ю.Г., Машинистов В.В., Павлович Л.В., Коханный А.Ю. О целесообразности использования продуктов, обогащенных пектином, в лечебно-профилактическом питании на промышленных предприятиях Донецкого региона. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2019; 23 (3): 208-213.
14. Lastkov D.O., Ezheleva M.I. Aktual'nye voprosy pitaniya beremennyh industrial'nogo regiona (analiticheskij obzor). Zdorov'e cheloveka, teorija i metodika fizicheskoj kul'tury i sporta. 2020; 2(18): 34-46. doi: 10.14258/zosh(2020)2.5 (in Russian).
15. Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Vyhovanec T.A., Vyhovanec Ju.G., Mashinistov V.V., Pavlovich L.V., Kohannyj A.Ju. O celesoobraznosti ispol'zovanija produktov, obogashhen-nyh pektinom, v lecebno-profilakticheskom pitanii na promyshlennyh predpriyatijah Doneckogo regiona. Vestnik g'igieny i jepidemiologii. 2019; 23 (3): 208-213 (in Russian).

УДК 616.12-005.4-036.12:616.379-008.64]+615.252.34

**Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Е.В. Шукина, Е.С. Михайличенко,
А.В. Приколота, А.Ю. Андрусак**

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

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Высокоатерогенные дислипидемии выявляются у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа с высокой частотой и представляют ведущий фактор ускоренного развития атеросклеротических сердечно-сосудистых поражений и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [1-3]. Среди присущих СД 2 типа нарушений липидного профиля наиболее типичными считают – повышение уровней триглицеридов (ТГ), малых крупных частиц холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеинов В (АпоВ) и С-III, липопротеина Lp(a), снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина А1 (АпоА1) [4-6]. Применение гиполипидемической терапии способно улучшить параметры липидного профиля, замедлить темп прогрессии атеросклеротических поражений сосудистой стенки и, что особенно важно, значительно уменьшить сердечно-сосудистый риск [7-10]. Наряду с более частым использованием высоких доз мощных статинов (таких как аторвастатин в дозах 40-80 мг/сут или розувастатин 20-40 мг/сут) в последние годы распространение для лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска получает комбинированная гиполипидемическая терапия, включающая наряду со статинами также ингибитор всасывания холестерина в кишечнике – эзетимиб, ингибиторы фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин/кинин 9-го типа (PCSK9), реже – другие нестатиновые гиполипидемические средства [2, 11-13]. Особое внимание обращает на себя эзетимиб, отличающийся достаточно удовлетворительной переносимостью и гиполипидемической эффективностью, а также наличием генерических производных (что делает его более доступным) [3, 9, 12]. В силу различных обстоятельств, до настоящего времени нестатиновые гиполипидемические препараты, в т.ч. эзетимиб, в отечественной клинической практике распространения не получили [12]. Следует отметить и недостаточную из-

ученность проблемы их применения в различных популяциях больных, в частности, при сочетании хронической ишемической болезни сердца (ИБС) и СД 2 типа [10, 13, 14]. У этой категории больных весьма ограничены данные о влиянии комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба на уровни АпоА1, АпоВ и Lp(a), а также на структурно-функциональные изменения сосудистой стенки [10, 15, 16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния комбинированной гиполипидемической терапии с использованием эзетимиба на параметры липидного спектра и структурно-функциональные показатели сосудистой стенки у больных с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное сравнительное рандомизированное исследование проведено у 68 больных (36 мужчин – 52,9% и 32 женщины – 47,1%) в возрасте от 42 до 81 года, в среднем 65,4±11,2 года. У всех больных имела место хроническая ИБС в сочетании с СД 2 типа. Диагноз ИБС устанавливали в 37 случаях на основании данных анамнеза о перенесенном инфаркте миокарда, в 19 наблюдениях – по данным коронарной ангиографии, демонстрировавшей значимые стенозы в бассейне ≥1 коронарной артерии, в остальных случаях – на основании наличия у больных характерных жалоб и анамнеза. Диагностику артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности проводили в соответствии с рекомендациями Российского Кардиологического Общества, диагноз СД 2 типа – на основании рекомендаций Российской Ассоциации Эндокри-

нологов [1, 7]. У всех больных выполняли стандартные общеклинические и биохимические лабораторные исследования, включая определение параметров липидного спектра (общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ). Использовали анализатор биохимический фотометрический кинетический АБХФк-02-«НПП-ТМ» (Би Ан) и наборы производства Россия и Молдавия. Среди липидных параметров с помощью иммуноферментного метода определяли уровни АпоА1 (Human Apo A1 ELISA Kit, США), АпоВ (Human Apo B ELISA Kit, США) и липопротеина (а) (Human Lp(a) ELISA Kit, США). Для иммуноферментных исследований использовали комплект оборудования (термостат-шейкер, промыватель-вошер, спектрофотометр) производства Sanofi Pasteur, Франция. Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА), а также реакцию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией оценивали общепринятыми методами с помощью аппарата General Electric LOGIQ V2 с датчиком 8-13 МГц.

Все вошедшие в исследование больные получали стандартные рекомендации по изменению образа жизни, а также соответствующие современным требованиям органопротекторные и сахароснижающие лекарственные препараты; они не имели противопоказаний к назначению применяемых медикаментозных средств. Больные были рандомизированы (метод конвертов) на 2 группы: группу А (39 человек), где в дополнение к указанным выше мерам в качестве гипополипидемического подхода применялись статины (аторвастатин 40-80 мг/сут или розувастатин 20-40 мг/сут), а также группу В (29 больных), где кроме статинов в тех же дозах, назначали эзетимиб 10 мг/сут. В последующем больные осуществляли визиты к врачу 1 раз в месяц, контроль уровней аминотрансфераз выполняли не реже 1 раза в 3 месяца. Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев. При его завершении лабораторные и инструментальные исследования повторяли, оценивали эффективность и переносимость лечения. Статистическую обработку [17] проводили с помощью программы STATISTICA for Windows/version 10 / StatSoft, Inc. (2011 г.). Средние величины представляли как $M \pm$ стандартное отклонение, категориальные данные представляли в виде процентов (%). Различия считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди наблюдавшихся больных стенокардия напряжения II функционального класса имела у 28 (41,2%) человек, III функционального класса – у 23 (33,8%), в 17 (25,0%) случаях – стенокар-

дия отсутствовала. Перенесенный инфаркт миокарда был у 37 (54,4%), процедуры коронарной реваскуляризации – у 28 (41,2%). Артериальная гипертензия была представлена в 49 (72,1%) наблюдениях, хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка – в 19 (27,9%). Средняя давность диабета составила $9,3 \pm 2,8$ года, средние уровни гликированного гемоглобина – $7,9 \pm 1,2\%$.

В группах А и В гипополипидемическое лечение удовлетворительно переносилось. В таблице представлена динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей на фоне лечения. Как видно из таблицы, в обеих группах гипополипидемическая терапия ассоциировалась с небольшим и статистически недостоверным повышением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), составившим в среднем 6-10% от исходных величин. При индивидуальном анализе динамики этого показателя отмечено, что у 3 (7,7%) больных группы А и у 2 (6,9%) – группы В на фоне лечения имело место повышение АЛТ до значений, превосходящих 3 верхних границы нормы. Во всех этих случаях доза статина была снижена в 2 раза, что сопровождалось снижением уровней АЛТ до нормальных в течение 2-6 недель без необходимости отмены гипополипидемического лечения. По данным литературы, умеренное повышение уровней АЛТ отмечается у 10-15% больных, получающих гипополипидемическую терапию, такое повышение не считают проявлением гепатотоксичности, специального лечения не предпринимают и обычно ограничиваются уменьшением дозы статина (нередко временным) [13, 14, 18]. Отметим, что предпринятое в настоящей работе достаточно интенсивное, в т.ч. комбинированное гипополипидемическое лечение оказалось достаточно безопасным в печеночном отношении у непростой категории больных – известно, что у весомой части лиц с СД 2 типа присутствует ассоциированная с диабетом неалкогольная жировая болезнь печени, которая нередко протекает с повышением уровней аминотрансфераз [6]. Обсуждая безопасность лечения больных в данной работе, необходимо отметить и отсутствие значимого повышения уровней гликированного гемоглобина как у больных в группе А (исходно $7,3 \pm 0,8$, через 6 месяцев – $7,1 \pm 0,7\%$), так и у больных в группе В (исходно $7,4 \pm 1,1$, через 6 месяцев – $7,3 \pm 0,9\%$), $p > 0,05$. Небольшое повышение гликемии на фоне применения статинов является достаточно известным феноменом. В анализе, включавшем данные 9 крупных исследований (суммарно 9696 больных) отмечено, что у лиц, уже имеющих диабет, повышение уровня гликированного гемоглобина, сопутствующе-

щее приему статинов, весьма умеренно, и составляет за 3,6 года лишь 0,12% [18]. Международные и отечественные эксперты подчеркивают, что это влияние значительно меньше благоприятного эффекта гиполипидемической терапии на сердечно-сосудистый прогноз; наличие небольшого повышения гликемии не должно рассматриваться как мотив для отказа от проведения жизнеспасующего гиполипидемического лечения у больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, таких как лица с ИБС в сочетании с СД 2 типа [3, 13, 16].

Исходные значения анализируемых липидных показателей между группами А и Б существенно не различались (см. табл.). На фоне лечения имело место небольшое и статистически незначимое повышение уровней антиатерогенного ХС ЛПВП (в группе А на 14,2±3,4% от исходных величин и в группе Б – на 16,4±7,1%, p>0,05). В то же время в обеих группах лечение сопровождалось отчетливыми благоприятными изменениями других параметров липидного профиля, при этом степень выраженности таких позитивных сдвигов оказалась значимо выше в группе Б в сравнении с группой А. Так, в группе А снижение уровней ТГ и Lp(a), а также повышение антиатерогенного АпоА1 хотя и отмечалось, но оказалось статистически незначимым, в то время как в группе Б динамические позитивные изменения этих показателей были достоверными, все p<0,05. Что особенно важно в клиническом отношении, в группе Б значительно более глубокими оказались благоприят-

ные сдвиги наиболее атерогенных показателей липидного профиля. Более интенсивная комбинированная гиполипидемическая терапия с использованием эзетимиба (в группе Б) в сравнении с приемом только статинов без эзетимиба (в группе А) обеспечивала более выраженное снижение общего ХС (абсолютное снижение соответственно на 2,21±0,27 ммоль/л и на 1,74±0,32 ммоль/л; относительное снижение на 38,4±6,8% и на 27,3±5,6%), ХС ЛПНП (абсолютное снижение соответственно на 1,79±0,30 ммоль/л и на 1,28±0,21 ммоль/л; относительное снижение на 43,5±7,4% и на 31,1±6,9%) и АпоВ (абсолютное снижение на 0,28±0,09 мг/мл и на 0,12±0,04 мг/мл; относительное снижение на 24,3±8,1% и на 10,2±2,4%), для всех пар сравниваемых между группами А и Б признаков p<0,05.

Перечисленные положительные влияния на липидный профиль ассоциировались с благоприятными изменениями структурно-функциональных сосудистых показателей. В обеих группах было отмечено статистически значимое уменьшение ТКИМ ОСА и достоверное улучшение вазореактивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (с уменьшением индекса ее резистивности); и вновь выраженность этих сдвигов была более значительной в группе Б в сравнении с группой А. Так, ТКИМ ОСА в группе Б и группе А снизилась в абсолютном выражении на 0,21±0,05 мм и на 0,12±0,03 мм, в относительном выражении – на 16,6±3,2% и на 8,0±2,7%; для процента изменений индекса резистивности плечевой ар-

Динамика показателей в ходе лечения, M±стандартное отклонение Таблица.

Показатели	Группа А (n=39)			Группа Б (n=29)		
	До лечения	Δ к 6 мес лечения	% от исходного	До лечения	Δ к 6 мес лечения	% от исходного
АЛТ, ед/л	26,3±8,1	2,2±1,4	6,3±3,9	25,9±7,6	2,7±1,6	9,9±5,4
Общий ХС, ммоль/л	6,37±1,14	-1,74±0,32*	-27,3±5,6	6,43±1,27	-2,21±0,27**	-38,4±6,8#
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,14±0,73	-1,28±0,21*	-31,1±6,9	4,19±0,65	-1,79±0,30**	-43,5±7,4#
ТГ, ммоль/л	1,78±0,25	-0,13±0,04	-7,7±2,3	1,83±0,27	-0,34±0,09**	-18,4±4,2#
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,12±0,21	0,16±0,07	14,2±3,4	1,09±0,25	0,18±0,09	16,4±7,1
Апо А1, мг/мл	1,24±0,26	0,07±0,02	5,7±1,3	1,19±0,22	0,23±0,06**	17,5±3,2#
Апо В, мг/мл	1,15±0,24	-0,12±0,04*	-10,2±2,4	1,17±0,22	-0,28±0,09**	-24,3±8,1#
Lp(a), мкг/мл	187,3±41,2	-15,3±4,8	-8,3±1,9	193,8±52,7	-42,6±11,3**	-21,4±7,6#
ТКИМ ОСА, мм	1,27±0,29	-0,12±0,03*	-8,0±2,7	1,31±0,34	-0,21±0,05**	-16,6±3,2#
ИР ПА к 90 сек, %	-4,51±0,86	-1,41±0,32*	-31,4±8,5	-4,62±0,91	-2,72±0,57**	-59,7±10,4#

Примечания: * – динамика показателя в сравнении с исходным уровнем достоверна, p<0,05; # – различия между группами А и Б достоверны, p<0,05; ИР ПА – индекс резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

терии через 90 секунд в пробе с реактивной гиперемией снижение составило соответственно $2,72 \pm 0,57$, $1,41 \pm 0,32$, $59,7 \pm 10,4$ и $31,4 \pm 8,5\%$, все различия показателей между группами А и Б достоверны, $p < 0,05$.

Интенсивная гиполипидемическая терапия в настоящее время считается необходимой для многих больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, при отсутствии непереносимости и противопоказаний [2, 5-7]. Среди компонентов гиполипидемической терапии привлекает внимание ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике эзетимиб, который путем взаимодействия с белком NPC1L1 в микроворсинках тонкого кишечника блокирует захват ими как поступившего с едой, так и выведенного с желчью холестерина. При этом не нарушается всасывание других жирорастворимых нутриентов. Следствием этого действия эзетимиба является уменьшение поступления холестерина в печень, это приводит к увеличению количества рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, повышению захвата ими ЛПНП из крови, следствием чего является снижение уровней ХС ЛПНП в циркуляции и в сосудистой стенке [3, 12].

Эзетимиб оказывает благоприятное влияние на сердечно-сосудистый прогноз. В масштабном исследовании IMPROVE-IT (18144 больных с острым коронарным синдромом, из них 4533 – с СД 2 типа) он продемонстрировал дополнительные к статину снижение ХС ЛПНП и улучшение сердечно-сосудистого прогноза; степень выраженности этих эффектов при у лиц с СД 2 типа оказалась даже выше, чем без диабета [16]. Несмотря на эти впечатляющие данные, особенности влияния эзетимиба на липидный профиль и на характер поражения сосудистой стенки остаются недостаточно изученными [3, 12, 16]. Полученные в настоящей работе данные о дополнительных позитивных эффектах комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба на уровни высокоатерогенных липидных фракций, а также на структурно-функциональные сосудистые параметры позволяют говорить о возможности его более широкого применения, возможно даже за пределами сферы его назначения, которую предписывают действующие рекомендации [3]. Возможно, что назначение эзетимиба может быть оправдано не только при недостаточной эффективности высоких (или максимально переносимых) доз статинов, либо при противопоказаниях к их назначению, но и в добавление к умеренным дозам статинов. Подобный вариант назначения препарата может обеспечить получение дополнительных позитивных эффектов на липидный

профиль, что в особенности может быть важным для лиц с комбинацией ИБС и СД 2 типа, которые с высокой частотой имеют атерогенные дислипидемии [14].

Далее нам представилось важным на основании полученных в настоящем проспективном исследовании данных установить критерии эффективности гиполипидемического лечения для лиц с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа. Для этого среди общего количества 69 больных, для которых имелись результаты 6-месячного наблюдения с регулярным приемом гиполипидемической терапии, была выделена группа лиц, у которых это лечение оказалось более эффективным, при удовлетворительной его переносимости. Критериями более высокой эффективности гиполипидемического лечения считали благоприятные изменения общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП, ApoA1, ApoB, Lp(a), ТКИМ ОСА, процент изменения индекса резистивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (учитывалось улучшение не менее чем 3 из перечисленных параметров не менее чем на 1 медиану от Δ соответствующих изменений), обязательно в сочетании с отсутствием повышения гликированного гемоглобина, отсутствием госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин и отсутствием побочных эффектов лечения. Удовлетворяли этим критериям более высокой эффективности лечения 41 (59,4%) больной.

При проведении статистической обработки материала с использованием критерия χ^2 установлено наличие связи более высокой эффективности гиполипидемического лечения со следующими параметрами: возрастом ≥ 60 лет ($\chi^2=13,7$, $p < 0,001$), давностью диабета ≥ 10 лет ($\chi^2=11,9$, $p < 0,001$), мужским полом ($\chi^2=10,4$, $p < 0,01$), наличием перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе ($\chi^2=9,8$, $p < 0,01$), исходным уровнем ХС ЛПНП $\geq 4,0$ ммоль/л ($\chi^2=9,2$, $p < 0,05$), проведением комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба ($\chi^2=8,7$, $p < 0,05$). Подобной связи с другими анализировавшимися клинико-лабораторными и инструментальными параметрами больных, включая компенсацию СД 2 типа, функциональный класс стенокардии – выявлено не было, все $p > 0,05$. Таким образом, критериями более высокой эффективности гиполипидемического лечения при хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа явились: возраст ≥ 60 лет, давность диабета ≥ 10 лет, мужской пол, наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, исходный уровень ХС ЛПНП $\geq 4,0$ ммоль/л, проведение комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование у больных с хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа комбинированной гиполипидемической терапии, включающей высокие дозы статинов в сочетании с ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике эзетимибом, удовлетворительно переносится и оказывает дополнительные благоприятные эффекты на показатели липидного профиля и структурно-функциональные сосудистые параметры. Ком-

плекс позитивных биохимических и органопротекторных эффектов такого лечения позволяет говорить о возможности его более широкого применения в клинической практике. Разработанные критерии прогнозирования более высокой эффективности гиполипидемического лечения могут быть использованы для улучшения лечебной тактики у больных с хронической ИБС и СД 2 типа.

Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Е.В. Шукина, Е.С. Михайличенко, А.В. Приколота, А.Ю. Андрусяк

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

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Высокоатерогенные дислипидемии выявляются у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа с высокой частотой и представляют ведущий фактор ускоренного развития атеросклеротических сердечно-сосудистых поражений и неблагоприятного прогноза. Применение гиполипидемической терапии способно улучшить параметры липидного профиля, замедлить темп прогрессии атеросклеротических поражений сосудистой стенки и уменьшить сердечно-сосудистый риск. До настоящего времени нестатинные гиполипидемические препараты в широкой клинической практике не распространены.

Цель. Изучить влияние комбинированной гиполипидемической терапии с использованием эзетимиба на параметры липидного спектра и структурно-функциональные показатели сосудистой стенки у больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с СД 2 типа.

Материал и методы. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование проведено у 68 больных хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа. У всех больных определяли параметры липидного спектра, толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии и реакцию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Больные методом конвертов были рандомизированы на 2 группы. В группе А (39 человек) в качестве гиполипидемического подхода применяли статины, в группе Б (29 больных) дополнительно к статинам назначали эзетимиб 10 мг/сут. Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев. Статистическую обработку проводили с помощью программы STATISTICA for Windows/version 10 / StatSoft, Inc. (2011).

Результаты и обсуждение. В группах А и Б гиполипидемическое лечение удовлетворительно переносилось. В обеих группах отмечено небольшое, транзитное и статистически недостоверное повышение уровней аланинаминотрансферазы без необхо-

димости отмены лечения. В обеих группах отмечены отчетливые благоприятные изменения параметров липидного профиля, при этом степень выраженности позитивных сдвигов оказалась выше в группе Б в сравнении с группой А (все $p < 0,05$). Особенно важно, что в группе Б значительно более глубокими оказались благоприятные сдвиги наиболее атерогенных показателей липидного профиля. В обеих группах было отмечено статистически значимое уменьшение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии и достоверное улучшение вазореактивности плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (с уменьшением индекса ее резистивности). Выраженность этих сдвигов была более значительной в группе Б в сравнении с группой А.

При проведении статистической обработки материала установлены критерии более высокой эффективности гиполипидемического лечения при хронической ИБС в сочетании с СД 2 типа: возраст ≥ 60 лет, давность диабета ≥ 10 лет, мужской пол, наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, исходный уровень ХС ЛПНП $\geq 4,0$ ммоль/л, проведение комбинированного гиполипидемического лечения с использованием эзетимиба.

Выводы. Комбинированная гиполипидемическая терапии, включающая высокие дозы статинов в сочетании с эзетимибом, удовлетворительно переносится и оказывает дополнительные благоприятные эффекты на показатели липидного профиля и структурно-функциональные сосудистые параметры. Разработанные критерии прогнозирования более высокой эффективности гиполипидемического лечения могут быть использованы для улучшения лечебной тактики у больных с хронической ИБС и СД 2 типа.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, комбинированная гиполипидемическая терапия.

G.A. Ignatenko, A.E. Bagriy, E.V. Shchukina, E.S. Mihailichenko, A.V. Prikolota, A.Ju. Andrusyak

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

POSSIBILITIES OF COMBINED LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

High-atherogenic dyslipidemias are detected in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) with a high frequency and represent a leading factor in the accelerated development of atherosclerotic cardiovascular lesions and poor prognosis. The use of lipid-lowering therapy can improve the parameters of the lipid profile, slow down the rate of progression of atherosclerotic lesions of the vascular wall and reduce cardiovascular risk. Non-statin lipid-lowering drugs are not common in wide clinical practice.

Purpose. To study the effect of combined lipid-lowering therapy using ezetimibe on the parameters of the lipid spectrum and structural and functional indicators of the vascular wall in patients with chronic coronary artery disease (CAD) in combination with type 2 DM.

Material and methods. A prospective comparative randomized trial was conducted in 68 patients with chronic CAD in combination with type 2 DM. In all patients were determined the parameters of the lipid spectrum, the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery and the reaction of the brachial artery in a sample with reactive hyperemia. Were randomized patients with the envelope method into 2 groups. In group A (39 people), statins were used as a lipid-lowering approach, in group B (29 patients), ezetimibe 10 mg / day was prescribed in addition to statins. The duration of follow-up was 6 months. Statistical processing was carried out using the program STATISTICA for Windows/version 10 / StatSoft, Inc. (2011).

Results. In groups A and B, lipid-lowering treatment was satisfactorily tolerated. In both groups, there was a small, transient and statistically unreliable increase in

alanine aminotransferase levels without the need to cancel treatment. In both groups, there were distinct favorable changes in the parameters of the lipid profile, while the degree of severity of positive changes was higher in group B in comparison with group A (all $p < 0.05$). It is especially important that in group B, favorable shifts in the most atherogenic indicators of the lipid profile were much deeper. In both groups, there was a statistically significant decrease in the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery and a significant improvement in the vasoreactivity of the brachial artery in a sample with reactive hyperemia (with a decrease in its resistivity index). The severity of these shifts was more significant in group B compared to group A.

When carrying out statistical processing of the material, criteria for higher effectiveness of lipid-lowering treatment in chronic CAD in combination with type 2 DM were established: age ≥ 60 years, prescription of diabetes ≥ 10 years, male sex, the presence of a previous myocardial infarction in the anamnesis, the initial level of LDL cholesterol ≥ 4.0 mmol/l, combined lipid-lowering treatment using ezetimibe.

Conclusion. Combined lipid-lowering therapy, including high doses of statins in combination with ezetimibe, is satisfactorily tolerated and has additional beneficial effects on lipid profile indicators and structural and functional vascular parameters. The developed criteria for predicting a higher effectiveness of lipid-lowering treatment can be used to improve treatment tactics in patients with chronic CAD and type 2 diabetes.

Key words: coronary artery disease, diabetes mellitus, combined lipid-lowering therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020; 23 (2S): 4-102. doi: 10.14341/DM12507
2. Сусеков А.В. Актуальные вопросы современной гиполлипидемической терапии. Consilium Medicum. 2022; 24 (1): 20-27. doi: 10.26442/20751753.2022.1.201484
3. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018 AHA/ACC Guideline on the management of blood cholesterol. J Am Coll Cardiol. 2019; 73 (24): e285-e350. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
4. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 1 (38): 7-42
5. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020; 41 (2): 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
6. Visseren F.L.G., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Prev Cardiol. 2022; 29 (1): 5-115. doi: 10.1093/eurjpc/zwab154
7. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В. и др. Ста-

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Ju. i dr. Saharnyj diabet 2 tipa u vzroslyh. Saharnyj diabet. 2020; 23 (2S): 4-102. doi: 10.14341/DM12507 (in Russian).
2. Susekov A.V. Aktual'nye voprosy sovremennoj gipolipidemicheskoj terapii. Consilium Medicum. 2022; 24 (1): 20-27. doi: 10.26442/20751753.2022.1.201484 (in Russian).
3. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018 AHA/ACC Guideline on the management of blood cholesterol. J Am Coll Cardiol. 2019; 73 (24): e285-e350. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
4. Kuharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V. i dr. Diagnostika i korekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'u profilaktiki i lechenija ateroskleroza Rossijskie rekomendacii, VII peresmotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2020; 1 (38): 7-42 (in Russian).
5. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020; 41 (2): 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
6. Visseren F.L.G., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Prev Cardiol. 2022; 29 (1): 5-115. doi: 10.1093/eurjpc/zwab154
7. Barbarash O.L., Karpov Ju.A., Kashtalap V.V. i dr. Stabil'naja ishemiceskaja bolezn' serdca. Klinicheskie rekomendacii

- бильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 201-250. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076/
8. Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (4): 3858. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3858
 9. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Сахарный диабет: руководство для врачей. Донецк: РБ Позитив; 2022. 640.
 10. Draznin B., Aroda V.R., Bakris G. et al. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S144-S174. doi: 10.2337/dc22-S010
 11. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Гавриляк В.Г. и др. Синдром метаболических нарушений и его коррекция у больных коморбидной кардиальной патологией. Университетская клиника. 2018; 1 (26): 46-53. doi: 10.26435/uc.v0i1(26).121
 12. Вдовиченко В.П., Коршак Т.А., Бронская Г.М., Васильюк А.А. Эзетимиб в современной гиполипидемической терапии. Медицинские новости. 2021; 6: 53-56.
 13. Erqou S., Lee C.C., Adler A.I. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014; 57: 2444-2452. doi: 10.1007/s00125-014-3374-x
 14. Ferranini G., Norhammar A., Gyberg V., Mellbin L., Ryden L. Is coronary artery disease inevitable in type 2 diabetes? From a glucocentric to a holistic view on patient management. *Diab Care*. 2020; 43 (9): 2001-2009. doi: 10.2337/dc19-2250
 15. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes *Eur Heart J*. 2020; 41 (3): 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
 16. Wang N., Fulcher J., Abeysuriya N. et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8 (1): 36-49. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2
 17. Петри А., Сабин К. Наглядная медицинская статистика. М: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 224.
 18. Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A. et al. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39 (2): e38-e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073
 2020. *Rossiiskij kardioloicheskiy zhurnal*. 2020; 25 (11): 201-250. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076 (in Russian).
 8. Bagriy A.E., Suprun E.V., Mihailichenko E.S., Golodnikov I.A. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' i сахarnyj diabet 2 tipa: sostojanie problemy. *Rossiiskij kardioloicheskiy zhurnal*. 2020; 25 (4): 3858. doi:10.15829/1560-4071-2020-3858 (in Russian).
 9. Ignatenko G.A., Bagriy A.E., Oprishhenko A.A. i dr. Сахарный диабет: rukovodstvo dlja vrachej. Doneck: RB Pozitiv; 2022. 640 (in Russian).
 10. Draznin B., Aroda V.R., Bakris G. et al. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S144-S174. doi: 10.2337/dc22-S010.
 11. Ignatenko G.A., Muhin I.V., Gavriljak V.G. i dr. Sindrom metabolicheskikh narushenij i ego korrakcija u bolnyh komorbidnoj kardial'noj patologiej. *Universitetskaja klinika*. 2018; 1 (26): 46-53. doi: 10.26435/uc.v0i1(26).121 (in Russian).
 12. Vdovichenko V.P., Korshak T.A., Bronskaja G.M., Vasiljuk A.A. Jezhetimib v sovremennoj gipolipidemicheskoj terapii. *Medicinskie novosti*. 2021; 6: 53-56 (in Russian).
 13. Erqou S., Lee C.C., Adler A.I. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014; 57: 2444-2452. doi: 10.1007/s00125-014-3374-x
 14. Ferranini G., Norhammar A., Gyberg V., Mellbin L., Ryden L. Is coronary artery disease inevitable in type 2 diabetes? From a glucocentric to a holistic view on patient management. *Diab Care*. 2020; 43 (9): 2001-2009. doi: 10.2337/dc19-2250
 15. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes *Eur Heart J*. 2020; 41 (3): 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
 16. Wang N., Fulcher J., Abeysuriya N. et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8 (1): 36-49. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2
 17. Petri A., Sabin K. Nagljadnaja medicinskaja statistika. M: GEOTAR-Media; 2021. 224 (in Russian).
 18. Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A. et al. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39 (2): e38-e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073

УДК 616.13-003.7+615.276-08

Э.Ф. Баринов, Ю.Ю. Малинин, Х.В. Григорян, Д.И. Гиллер

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

ФАРМАКОДИНАМИКА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛИТОКИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОЛИТИАЗОМ

До настоящего времени считается, что размер и локализация конкрементов в мочевыводящих путях не связаны с эффективностью литокинетической терапии (ЛКТ) [1]. Такое утверждение является дискуссионным, поскольку отсутствие теоретических знаний, касающихся патофизиологических механизмов элиминации конкрементов, ставит под сомнение эффективность предлагаемой схемы ЛКТ. Логично предположить, что в случае локализации крупного конкремента (>10мм) в верхней трети мочеточника элиминация может быть достигнута при максимальной релаксации гладкомышечных клеток (ГМК) и дилатации просвета мочевыводящих путей (МВП). Данную цель преследует назначение блокаторов α 1А-адреноблокаторов (α -АБ) при нефролитиазе [2]. Однако, желаемое функциональное состояние мочеточника достигается не у всех пациентов. Причины этого явления следует искать в десенситации α 1А-адренорецептора или уменьшении секреции норадреналина их пресинаптической части нейро-мышечного синапса; и/или повышении активности α 2-адренорецепторов, провоцирующих сокращение ГМК, что препятствует траффингу конкрементов. При этом вне зоны обсуждения остается роль нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые вводят в схему ЛКТ с целью анальгезии. Актуальность этого вопроса продиктована двумя обстоятельствами: во-первых, ингибирование ЦОГ сопровождается релаксацией стенки мочеточника, вследствие снижения внутриклеточного содержания ионов Ca^{2+} в ГМК [3]; во-вторых, у ряда пациентов имеется резистентность к НПВП [4], а следовательно, не во всех случаях в равной степени можно добиться дилатации стенки мочеточника. Причины разной фармакодинамики НПВП у пациентов с нефролитиазом при назначении ЛКТ не получили должного отражения в литературе. Гипотеза. Если предположить, что в когорте больных с нефролитиазом имеется индивидуальная резистентность к НПВП, то при

прочих равных условиях (прежде всего сходной чувствительности α 1А-адренорецептора) будут различаться параметры элиминации конкрементов из МВП (эффективность элиминации и скорость выведения).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить особенности фармакодинамики НПВП при разной эффективности литокинетической терапии у пациентов с нефролитиазом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный характер и включало 61 пациента с визуализационными признаками наличия конкрементов в верхней трети мочеточника. Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики нефролитиаза (жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр, клиническо-инструментальные исследования, ультразвуковое обследование и компьютерная томография почек, микробиологический посев мочи, лабораторные исследования крови и мочи). Стандартная ЛКТ включала НПВП (диклофенак натрия, 100-150 мг/сут), α 1А-адреноблокатор (тамсулозин, 0,4 мг/сут) и антибиотики. Когорта больных распределена на две группы: с эффективной элиминацией конкремента – 40 пациентов (1-я группа), у которых по данным визуализационного контроля в течение 7 суток произошло перемещение конкремента из пиело-уретеральной зоны в среднюю треть мочеточника; а также с неэффективной элиминацией конкремента – 21 пациент (2-я группа), у которых локализация конкремента в МВП в течении 7 суток не изменилась. Анализ сроков выведения конкрементов из верхней трети мочеточника в 1-й группе позволил выде-

лить две подгруппы пациентов: с быстрой (в течении 72 ч) – подгруппа А и медленной – подгруппа Б (в течении 7 суток) элиминацией конкрементов. Средний размер конкремента составил в 1-й группе – 15,1±0,9 мм (min-max 7,0-25,0мм), во 2-й группе – 16,9±1,8 мм (min-max 7,0-25,0мм); межгрупповых различий не выявлено (p>0,05).

Анализ функциональной активности рецепторов проводили *in vitro* на суспензии тромбоцитов (Тц), для чего из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. В пробе содержание Тц в 1 мкл составляло 200 000 ± 20 000. В исследовании применяли арахидоновую кислоту (АА) и аспирин (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Германия). Для определения способности аспирина ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоциты предварительно инкубировали с аспирином, после чего добавляли арахидоновую кислоту [7]. В данном тесте критерием активности ЦОГ является чувствительность рецептора к ТхА2, синтез которого при метаболизме арахидоновой кислоты зависит от ингибирующего влияния аспирина. Оценку агрегации тромбоцитов (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). У всех обследованных пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета MedCalc. Во всех случаях отличие считалась статистически значимым при уровне значимости p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследовательский вопрос – отличается ли активность ЦОГ в Тц на фоне стандартной ЛКТ при эффективной и неэффективной элиминации конкрементов из верхней трети мочеточника?

В 1-й группе до назначения ЛКТ ТхА2-рецептор характеризовался гиперреактивностью (табл. 1). Через 24 ч после введения высоких доз НПВП имело место ингибирование ЦОГ, отражением чего было снижение активности ТхА2-рецептора на 19,1% (P<0,001) по сравнению со значениями до начала ЛКТ. Обращает на себя внимание, что у 16 (40,0%) больных сохранялась гиперреактивность данного рецептора на уровне 59,9±0,5 (95% ДИ 58,8-60,9%). Данный факт, вероятно, можно трактовать как сохранение в течение 24 ч резистентности ЦОГ к НПВП у данной когорты пациентов [5]. Через 48 ч после начала ЛКТ у 5 (12,5%) пациентов отмечена элиминация конкрементов из МВП, при этом активность ТхА2-рецептора соответствовала диапазону гипореактивности – 37,0±0,4% (95% ДИ 35,8-38,2%). У оставшихся в 1-й группе пациентов активность данного рецептора значимо не изменялась (p>0,05) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. При этом у 22 пациентов имела место нормореактивность (44,5±1,3%; 95% ДИ 38,0-55,0%) и у 13 пациентов поддерживалась гиперреактивность ТхА2-рецептора (60,3±0,6%; 95% ДИ 56,0-63,0%). Следовательно, через 48 ч ЛКТ сохранялся контингент больных с резистентностью к НПВП. Через 72 ч по данным визуализационных методов исследования

Таблица 1.

Активность ТхА2-рецептора у пациентов при элиминации конкрементов из верхней трети мочеточника на фоне стандартной литокинетической терапии (n=61)

Срок наблюдения	Активность ТхА2-рецептора (%)			
	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=21)	
	$\bar{X} \pm m$	Min – Max	$\bar{X} \pm m$	Min – Max
Исходный	63,4±0,8 (n=40)	53,0-74,0	68,9±0,9 P ₁₋₂ <0,001	62,0-75,0
24 ч	51,3±1,2 [#] (n=40)	40,0-63,0	63,1±0,8 [#] P ₁₋₂ <0,01	59,0-71,0
48 ч	50,4±1,5 (n=35)	38,0-63,0	61,9,0±0,6 P ₁₋₂ <0,001	56,0-67,0
72 ч	50,7±0,8 (n=20)	44,0-55,0	59,7±0,5* P ₁₋₂ <0,001	57,0-65,0
7 суток	38,1±0,8 [#] (n=20)	31,0-42,0	60,9±0,6 P ₁₋₂ <0,001	57,0-67,0

Примечание: * – достоверность различий показателя относительно предыдущего срока наблюдения на уровне p < 0,01; [#] – на уровне p < 0,001. P₁₋₂ – достоверность различий показателя между 1-й и 2-й группой.

элиминация конкрементов из МВП подтверждена у 15 пациентов (37,5% от общей когорты 1-й группы); при этом активность ТхА2-рецептора снизилась на 40,0% ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения и составила $30,4 \pm 0,9\%$ (95% ДИ 28,4–32,4%). У оставшихся 20 пациентов активность ТхА2-рецептора находилась на уровне нормореактивности. Таким образом, элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника наблюдалась у пациентов с гипореактивностью ТхА2-рецептора, т.е. когда достигалось ингибирование ЦОГ на уровне 60–70%. Через 7 суток после начала ЛКТ у 20 (50%) обследованных пациентов 1-й группы подтверждена элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника. При этом активность ТхА2-рецептора снизилась на 24,9% ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения и соответствовала уровню гипореактивности. Данный феномен, судя по данным I и III квартилей активности ТхА2-рецептора (соответственно 33,5% и 36,9%), воспроизводился у всех пациентов данной группы. Таким образом, при назначении стандартной ЛКТ через 7 суток у всех пациентов 1-й группы наблюдалась элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника. При этом наблюдалось два пика выраженной элиминации конкрементов – 72 ч и 7 суток, когда эффект воспроизводился, соответственно, у 15 (37,5%) пациентов и 20 (50%) обследованных пациентов. Эффект элиминации конкрементов имел место во всех случаях когда на фоне ЛКТ воспроизводилось гипореактивность ТхА2-рецептора; через 72 ч активность данного рецептора снижалась до $30,4 \pm 0,9\%$ и через 7 суток – до $38,1 \pm 0,8\%$. Во 2-й группе до назначения ЛКТ также выявлена гиперреактивность ТхА2-рецептора, причем активность рецептора превышала таковую в 1-й группе на 8,7% ($p < 0,001$). Данный факт может отражать более высокий метаболизм арахидоновой кислоты связанный с развитием воспаления в МВП [6]. Через 24–48–72 ч после введения высоких доз НПВП активность ТхА2-рецептора постепенно снижалась, соответственно, на 8,4%, 10,2% и 13,4% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Таким образом, назначение высоких доз НПВП в составе ЛКТ не обеспечивает элиминации конкрементов у пациентов 2-й группы. Обсуждая возможные причины повышения активности ТхА2-рецептора при нефролитиазе, следует упомянуть наличие хронического воспаления в МВП и нарушение пассажа мочи. На связь воспаления и усиления продукции простаноидов в мочеточнике впервые обратили внимание [7]. Было доказано, что неселективный (индометацин) и селективный ингибитор ЦОГ-2 (NS-398) подавляли сократи-

мость мочеточника и высвобождение простаноидов. При хронической обструкции мочеточника человека повышаются уровни мРНК и ЦОГ-2, тогда как при остром нарушении оттока мочи – возрастает активность микросомальной простагландин Е2-синтазы-1 (mPGES-1), обеспечивающей синтез ПГЕ2 [8].

В связи с актуальностью прогнозирования риска резистентности ЦОГ к НПВП у больных с нефролитиазом, представляет интерес межгрупповая разница активности ТхА2-рецептора. Установлено, что через 24 ч после введения высоких доз НПВП активность ТхА2-рецептора во 2-й группе была на 23,0% ($p < 0,01$), через 48 ч – на 22,8% ($p < 0,001$), через 72 ч – на 17,7% ($p < 0,001$) и через 7 суток на 59,8% ($p < 0,001$) больше, чем в 1-й группе. Наибольший интерес представляет точка исследования 7 суток после начала ЛКТ, поскольку к этому сроку элиминация конкрементов происходила у всех пациентов 1-й группы. Для прогнозирования использовали метод построения однофакторной модели логистической регрессии. При выборе оптимального порога принятия решения (по Youden Index) установлен критический порог активности ТхА2-рецептора (ТхА2-R crit) на уровне $\leq 35\%$. При значении показателя ТхА2 crit $> 35\%$ у пациента имела место резистентность ЦОГ к ингибирующему воздействию НПВП, при значении показателя ТхА2-R crit $\leq 35\%$ – высокая эффективность ингибирования ЦОГ. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляла 88,9% (95% ДИ 65,3%–98,6%) и специфичность – 92,1% (95% ДИ 78,6%–98,3%). Площадь под кривой операционных характеристик AUC = 0,904 (95% ДИ 0,796 – 0,967).

Гипотеза. Если при эффективной и неэффективной элиминации конкремента выявлены различия активности ТхА2-рецептора, отражающие участие метаболита арахидоновой кислоты в тоническом сокращении стенки мочеточника, то логично предположить зависимость скорости перемещения конкрементов от (а) адренергической стимуляции ГМК; (б) индивидуальной резистентности ЦОГ на введение НПВП в составе ЛКТ.

Исследовательский вопрос – зависит ли скорость траффика крупного конкремента в верхней трети мочеточника от активности ТхА2-рецептора, если таковая модулирует степень сокращения стенки мочеточника?

В когорте больных с подтвержденной элиминацией конкремента выявлена исходная гиперреактивность ТхА2-рецептора (табл. 2.), которая у пациентов с медленной элиминацией (7 суток, подгруппа Б) превышала таковую при быстром выведении конкрементов (72 ч, подгруппа А)

Активность ТхА2-рецептора при быстрой (подгруппа А) и медленной (подгруппа Б) элиминации конкрементов из верхней трети мочеточника на фоне стандартной

Таблица 2.

Срок наблюдения	Активность ТхА2-рецептора			
	Подгруппа А		Подгруппа Б (n=20)	
	$\bar{X} \pm m$	Min – Max	$\bar{X} \pm m$	Min – Max
Исходный	60,2±0,8 (n=20)	53,0-66,0	66,6±0,9 (n=20) P _{А-Б} <0,001	61,0-74,0
24 ч	44,4±0,6 [#] (n=20)	40,0-51,0	58,2±0,8 [#] (n=20) P _{А-Б} <0,001	52,0-63,0
48 ч	40,7±0,6 [#] (n=15)	38,0-45,0	57,6±1,0 (n=20) P _{А-Б} <0,001	50,0-63,0
72 ч	30,4±0,9 [#] (n=15)	25,0-36,0	50,7±0,8 [#] (n=20) P _{А-Б} <0,001	44,0-55,0
5 суток	–		49,7±0,8 (n=20)	43,0-55,0
7 суток	–		38,5±0,8 [#] (n=20)	31,0-42,0

Примечание: * – достоверность различий показателя относительно предыдущего срока наблюдения на уровне $p < 0,05$; [#] – на уровне $p < 0,001$. P_{А-Б} – достоверность различий показателя между подгруппами А и Б.

на 10,6% ($p < 0,001$). Таким образом, у пациентов с медленной элиминацией конкрементов возможно более высокое повышение тонического сокращения ГМК мочеточника, связанное с усилением синтеза ТхА2 при нефролитолазе.

Через 24 ч после начала ЛКТ в подгруппах А и Б активность рецептора снизилась, соответственно, на 26,3% и 12,6% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$). Через 48 ч у 5 (25,0%) у пациентов подгруппы А с завершённой элиминацией конкрементов активность ТхА2-рецептора уменьшилась на 38,5% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$). У оставшихся пациентов подгруппы А активность данного рецептора понижалась на 32,4% по сравнению с исходным уровнем и – на 8,3% по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($p < 0,001$). Для сравнения в подгруппе Б активность рецептора уменьшилась на 13,5% по сравнению с исходным уровнем и не изменилась по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($p < 0,001$). Таким образом, если через 24 ч после начала ЛКТ проявлялась первая волна снижения активности ЦОГ, причем более выраженная в подгруп-

пе А, то в течении последующих 24 ч выраженность ингибирующего эффекта НПВП заметно снижалась, особенно демонстративно это явление представлено в подгруппе Б. Через 72 ч после начала ЛКТ элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника подтверждена у 15 пациентов подгруппы А (75,0% от общей когорты данной подгруппы); при этом активность ТхА2-рецептора снизилась на 49,5% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем и на – на 25,3% относительно предыдущего срока наблюдения ($p < 0,001$). В подгруппе Б активность ТхА2-рецептора снизилась значительно меньше – на 23,9% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем и на 12,0% в сравнении с предыдущим сроком наблюдения ($p < 0,001$). Динамика снижения активности рецептора в обеих подгруппах свидетельствует, что через 24 ч, 48 ч и 72 ч после ЛКТ активность ТхА2-рецептора в подгруппе Б была выше, соответственно, на 31,1%, 41,5% и 66,8% ($p < 0,001$), чем в подгруппе А. Следовательно, при медленной элиминации конкремента степень ингибирования ЦОГ значительно ниже в подгруппе Б.

Таким образом, при проведении ЛКТ выявлены различия фармакодинамики НПВП, значение которых предусмотрено протоколами консервативного лечения пациентов с нефролитиазом. Во-первых, при быстрой элиминации конкрементов, процесс ингибирования ЦОГ включал две волны. Первая волна состояла из двух фаз – более выраженной фазы, проявляющейся в первые 24 ч, и меньшей по амплитуде снижения активности ТхА2-рецептора во второй фазе, которая приходилась на последующие 24 ч ЛКТ. С точки зрения совершенствования схемы консервативного лечения нефролитиаза, целесообразно выяснить причины ограничивающие ингибирование ЦОГ и при необходимости разработать альтернативные механизмы релаксации ГМК мочеточника уже через 48 ч после начала ЛКТ. Быстрая элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника завершалась через 72 ч на фоне заметного снижения активности ТхА2-рецептора (вторая волна десенситизации). Степень ингибирования ЦОГ при второй волне превосходила значения таковой при первой волне, если сравнивать амплитуду активности рецептора с исходным значением. Складывается впечатление, что у части больных чувствительных к НПВП происходит усиление ингибирующего эффекта за счет влияния других фармакологических препаратов входящих в состав ЛКТ. Поскольку стимуляция $\alpha 1$ -адренорецептора и ТхА2-рецептора сопровождается повышением внутриклеточного содержания Ca^{2+} [9,10], то можно предположить потенцирование эффектов норадреналина и ТхА2 на ГМК. В этом случае, блокада $\alpha 1$ -адренорецептора может проявляться снижением стимуляции ТхА2-рецептора. Во-вторых, при медленной элиминации конкрементов, процесс ингибирования ЦОГ включал три волны. Первая волна снижения активности ЦОГ и, соот-

ветственно, активности ТхА2-рецептора (менее выраженная, чем в подгруппе А) возникала через 24 ч с переходом на плато в течение следующих 24 ч. Вторая волна ингибирования ЦОГ проявлялась через 72 ч ЛКТ, в результате чего снижение амплитуды активности рецептора было сопоставимым с таковым при первой волне; более того степень ингибирования была аналогичной таковой при первой волне в подгруппе А, соответственно 23,9% и 26,3%. Достигнутое ингибирование ЦОГ сохранялось у пациентов в течение 48 ч (до 5 суток включительно). Снижение активности ТхА2-рецептора возобновилось через 7 суток – третья волна ингибирования ЦОГ, в процессе которой активность рецептора снизилась на 42,2% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем и на 22,5% относительно предыдущего срока наблюдения ($p < 0,001$). Следовательно, фармакодинамика НПВП при медленной элиминации конкрементов характеризовалась торможением ингибирования фермента в двух временных промежутках – между 24 ч и 48 ч, а также между 3 и 5 сутками после назначения НПВП. При прочих равных условиях (размер конкремента, отсутствие возрастных и гендерных различий, одинаковая доза НПВП) наличие таких промежутков можно объяснить установлением динамического равновесия между сигнальными механизмами, ограничивающими и повышающими уровень внутриклеточного Ca^{2+} в ГМК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование *in vitro* степени ингибирования ЦОГ при назначении НПВП позволит оптимизировать схему ЛКТ за счет включения фармакологических препаратов обеспечивающих усиление релаксации мышечной оболочки мочевыводящих путей.

Э.Ф. Баринов, Ю.Ю. Малинин, Х.В. Григорян, Д.И. Гиллер.

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

ФАРМАКОДИНАМИКА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛИТОКИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОЛИТИАЗОМ

Причины разной фармакодинамики нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с нефролитиазом при назначении литокинетической терапии (ЛКТ) не получили должного отражения в литературе. Цель исследования – установить особенности фармакодинамики НПВП при разной эффективности литокинетической терапии у пациентов с нефролитиазом. Материал и методы. Исследование носило проспективный характер и вклю-

чало 61 пациента с наличием конкрементов в верхней трети мочеточника. В течении 7 суток пациентам проводили стандартную ЛКТ, включающую $\alpha 1$ -адреноблокатор, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и антибиотики. По данным визуализационного контроля траффика конкремента когорту больных распределили на две группы: с эффективной (1-я группа) и неэффективной (2-я группа) элиминацией конкремента. Критерием активно-

сти ЦОГ являлась чувствительность рецептора к ТхА2, синтез которого зависел от ингибирующего влияния аспирина. Оценку агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Результаты. На момент госпитализации у пациентов выявлена гиперреактивность ТхА2-рецептора. При назначении стандартной ЛКТ через 7 суток у пациентов 1-й группы наблюдалась элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника; эффект достигался на фоне гипореактивности ТхА2-рецептора. Кинетика ингибирования ЦОГ-индуцированной внутриклеточной сигнализации определяла быструю и медленную элиминацию конкрементов. Во 2-й группе данный феномен не воспроизводился, при этом у пациентов на протяжении 7 суток сохранялась гиперреактивность ТхА2-рецептора. По результатам моделирования риска не-

эффективной элиминации конкрементов через 7 суток после начала ЛКТ критический порог активности ТхА2-рецептора (ТхА2-R crit) составил $\geq 35\%$. При быстрой элиминации конкрементов процесс ингибирования ЦОГ включал две волны, которые проявлялись через 24 ч и 72 ч после начала ЛКТ. При медленной элиминации конкрементов ингибирования ЦОГ включал три волны, которые воспроизводились, соответственно, через 24 ч, 72 ч и 7 суток ЛКТ. Заключение. Исследование *in vitro* степени ингибирования ЦОГ при назначении НПВП позволит оптимизировать схему ЛКТ за счет включения фармакологических препаратов, обеспечивающих усиление релаксации мышечной оболочки мочевыводящих путей

Ключевые слова: нефролитиаз, литокINETическая терапия, моторика мочеточника, циклооксигеназа, ТхА2-рецептор.

E.F. Barinov, Yu.Yu. Malinin, Kh.V. Grigoryan, D.I. Giller

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

PHARMACODYNAMICS OF NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN LITOKINETIC THERAPY IN PATIENTS WITH NEPHROLITHIASIS

The reasons for the different pharmacodynamics of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with nephrolithiasis during lithokinetic therapy (LKT) have not been adequately reflected in the literature.

The purpose of the study was to establish the features of the pharmacodynamics of NSAIDs with different effectiveness of LKT in patients with nephrolithiasis. Material and methods. The study was prospective and included 61 patients with calculi in the upper third of the ureter. For 7 days, patients underwent standard LBT, including an $\alpha 1A$ -blocker, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and antibiotics. According to the imaging control of calculus traffic, the cohort of patients was divided into two groups: with effective (group 1) and ineffective (group 2) elimination of calculus. The criterion of COX activity *in vitro* was the sensitivity of the receptor to ТхА2, the synthesis of which was depended on the inhibitory effect of aspirin. Platelet aggregation was assessed by the turbidimetric method using a ChronoLog analyzer (USA). Results. During hospitalization of patients, the ТхА2-receptor hyperreactivity was revealed.

When the standard LCT was prescribed after 7 days in the 1st group, the elimination of calculi from the upper third of the ureter was observed; the effect was reproduced in case of ТхА2 receptor hyporeactivity. Fast and slow elimination of calculi. was determined by the kinetics of inhibition of COX-induced intracellular signaling. In group 2, this phenomenon was not reproduced, while the ТхА2 receptor hyperreactivity persisted for 7 days. According to the results of modeling the risk of ineffective elimination of calculi 7 days the onset of LKT, the critical threshold of ТхА2 receptor activity (ТхА2-R crit) was $\geq 35\%$. With the rapid elimination of calculus, COX inhibition was observed 24 hours and 72 hours after the start of LKT. With slow elimination of calculus, COX inhibition included three waves, which were reproduced, respectively, after 24 hours, 72 hours and 7 days of LKT. Conclusion. An *in vitro* analysis the degree of COX inhibition will allow optimizing the scheme LKT that will provide increase the relaxation of the muscular tunica of the urinary tract.

Key words: nephrolithiasis, lithokinetic therapy, ureteral motility, $\alpha 1A$ -adrenergic receptor blocker, P2X receptor.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zi-Hao X., Yang Y.-H., Zhou Sh., Lv J.-L. Percutaneous nephrostomy versus retrograde ureteral stent for acute upper urinary tract obstruction with urosepsis. *J Infect Chemother.* 2021; 27 (2): 323-328. doi: 10.1016/j.jiac.2020.11.022
2. Koski R.R., Zufall W.H. Efficacy and Safety of Alpha-Blockers for Kidney Stones in Adults. *J Pharm Technol.* 2018; 34 (2): 54-61. doi: 10.1177/8755122517750398

REFERENCES

1. Zi-Hao X., Yang Y.-H., Zhou Sh., Lv J.-L. Percutaneous nephrostomy versus retrograde ureteral stent for acute upper urinary tract obstruction with urosepsis. *J Infect Chemother.* 2021; 27 (2): 323-328. doi: 10.1016/j.jiac.2020.11.022
2. Koski R.R., Zufall W.H. Efficacy and Safety of Alpha-Blockers for Kidney Stones in Adults. *J Pharm Technol.* 2018; 34 (2): 54-61. doi: 10.1177/8755122517750398

3. Wang J., Han M., Kuang J. et al. Personalized antiplatelet therapy based on clopidogrel/aspirin resistance tests in acute ischemic stroke and transient ischemic attack: Study protocol of a multi-center, single-blinded and randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials*. 2021; 108: 106507. doi: 10.1016/j.cct.2021.106507
4. Huang Z.A., Scotland K.B., Li Y. Determination of urinary prostaglandin E(2) as a potential biomarker of ureteral stent associated inflammation. *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2020; 1145: 122107. doi: 10.1016/j.jchromb.2020.122107
5. Jerde T.J., Calamon-Dixon J.L., Bjorling D.E., Nakada S.Y. Celecoxib inhibits ureteral contractility and prostanoid release. *Urology*. 2005; 65 (1): 185-190. doi: 10.1016/j.urology.2004.08.057
6. Luo R., Kakizoe Y., Wang F. et al. Deficiency of mPGES-1 exacerbates renal fibrosis and inflammation in mice with unilateral ureteral obstruction *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017; 312 (1): F121-F133. doi: 10.1152/ajprenal.00231.2016
7. Jiang R.-S., Zhang L., Yang H., Zhou M.-Y., Deng C.-Y., Wu W. Signalling pathway of U46619-induced vascular smooth muscle contraction in mouse coronary artery. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021; 48 (7): 996-1006. doi: 10.1111/1440-1681.13502
8. Liyan Xu, Yan W. Combined influence of ABCB1 genetic polymorphism and DNA methylation on aspirin resistance in Chinese ischemic stroke patients *Acta Neurol Belg*. 2022; 122: 1057-1064. doi: 10.1007/s13760-021-01714-1
9. Hennenberg M., Tamalunas A., Wang Y. et al. Inhibition of agonist-induced smooth muscle contraction by picotamide in the male human lower urinary tract outflow region. *Eur J Pharmacol*. 2017; 803: 39-47. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.03.022
10. Drumm B.T., Rembetski B.E., Cobine C.A. et al. Ca²⁺ signalling in mouse urethral smooth muscle in situ: role of Ca²⁺ stores and Ca²⁺ influx mechanisms. *J Physiol*. 2018; 596 (8): 1433-1466. doi: 10.1113/JP275719
3. Wang J., Han M., Kuang J. et al. Personalized antiplatelet therapy based on clopidogrel/aspirin resistance tests in acute ischemic stroke and transient ischemic attack: Study protocol of a multi-center, single-blinded and randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials*. 2021; 108: 106507. doi: 10.1016/j.cct.2021.106507
4. Huang Z.A., Scotland K.B., Li Y. Determination of urinary prostaglandin E(2) as a potential biomarker of ureteral stent associated inflammation. *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2020; 1145: 122107. doi: 10.1016/j.jchromb.2020.122107
5. Jerde T.J., Calamon-Dixon J.L., Bjorling D.E., Nakada S.Y. Celecoxib inhibits ureteral contractility and prostanoid release. *Urology*. 2005; 65 (1): 185-190. doi: 10.1016/j.urology.2004.08.057
6. Luo R., Kakizoe Y., Wang F. et al. Deficiency of mPGES-1 exacerbates renal fibrosis and inflammation in mice with unilateral ureteral obstruction *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017; 312 (1): F121-F133. doi: 10.1152/ajprenal.00231.2016
7. Jiang R.-S., Zhang L., Yang H., Zhou M.-Y., Deng C.-Y., Wu W. Signalling pathway of U46619-induced vascular smooth muscle contraction in mouse coronary artery. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021; 48 (7): 996-1006. doi: 10.1111/1440-1681.13502
8. Liyan Xu, Yan W. Combined influence of ABCB1 genetic polymorphism and DNA methylation on aspirin resistance in Chinese ischemic stroke patients *Acta Neurol Belg*. 2022; 122: 1057-1064. doi: 10.1007/s13760-021-01714-1
9. Hennenberg M., Tamalunas A., Wang Y. et al. Inhibition of agonist-induced smooth muscle contraction by picotamide in the male human lower urinary tract outflow region. *Eur J Pharmacol*. 2017; 803: 39-47. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.03.022
10. Drumm B.T., Rembetski B.E., Cobine C.A. et al. Ca²⁺ signalling in mouse urethral smooth muscle in situ: role of Ca²⁺ stores and Ca²⁺ influx mechanisms. *J Physiol*. 2018; 596 (8): 1433-1466. doi: 10.1113/JP275719

УДК 616-092.18

Е.М. Бакурова, И.И. Пацкань

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

ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД ОПУХОЛИ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) реализуется во время эмбриогенеза, при репаративной регенерации, при хроническом воспалении с развитием фиброзированием, а также в опухолях [1]. Реализуя ЭМП, эпителиальные клетки теряют свои основные признаки, приобретают фибробластоподобную форму. Эти изменения обусловлены снижением экспрессии E-кадгерина, ламинина, интегринов мембран. В результате нарушаются межклеточные контакты, клеточно-матриксная адгезия [2]. На фоне угнетения экспрессии цитокератинов появляется способность экспрессировать виментин и α -гладкомышечный актин, обеспечивающих подвижность и миграцию. Активация металлопротеиназ обеспечивает протеолиз внеклеточного матрикса, белковых компонентов базальных мембран [3, 4], способствует инвазии и метастазированию. ЭМП увеличивает жизнеспособность клеток, препятствуя их апоптозу. Клетки приобретают черты стволовых, становятся иммуно- химио- и радиорезистентными. ЭМП – причина формирования агрессивных свойств эпителиальных опухолей [5].

В настоящее время описаны эффекты основных мезенхимальных регуляторных генов, индуцирующих ЭМП, в частности Snail-генов и др. В развитии ЭМП также важно взаимодействие ряда факторов транскрипции. В частности, ядерный фактор каппа В (nuclear factor kappa B, NF- κ B), помимо своих ангиогенных, антиапоптотических эффектов, участвует в стабилизации Snail, предотвращая его деградацию в протеасомах [6, 7].

Определенный интерес вызывает роль активных форм кислорода (АФК) в развитии ЭМП путем активации ряда онкогенов, т.ч. Snail, или факторов транскрипции (в частности, NF- κ B) [8]. Некоторые исследователи даже отводят АФК ведущую роль в обеспечении выживаемости опухолевых клеток [3]. Заметим, что такие АФК как анион супероксида, пероксид водорода ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2) сами играют роль сигнальных молекул, стимулируют главные компоненты неоваскулогенеза – прогениторные эндотелиальные клет-

ки [7]. Таким образом, исследование путей генерации опухолью $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 позволит изучить некоторые метаболические особенности ЭМП, реализуемого опухолями различных локализаций. Важную роль в их детоксикации играют супероксиддисмутаза (СОД) и глутатионпероксидаза (ГПО) – одни из ключевых ферментов антиоксидантной системы.

Также отметим участие катионов металлов переменной валентности, прежде всего железа, в формировании наиболее агрессивных АФК. В частности, в неферментативных реакциях Фентона и Хабера-Вейса металлы с переменной валентностью инициируют превращение пероксида водорода в наиболее токсичный гидроксильный радикал ($HO\cdot$), стимулирующий инвазию и ангиогенез. Само ионизированное железо способно инициировать процессы апоптоза в дифференцированных клетках, т.н. ферроптоз [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать особенности активности ферментов-антиоксидантов, содержание железа, определить возможную взаимосвязь с развитием ЭМП в опухолях различных локализаций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами исследованы 25 случаев немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) T2N0-2M0 и T3N0-2M0 стадий, из них – 13 случаев плоскоклеточного рака, 10 аденокарцином, 2 случая нейроэндокринных опухолей. Также исследованы 10 образцов тканей распространенного рака желудка (РЖ) и 12 – рака кишечника (РК), соответствовавших T3N0-xM0 стадии. Активность ферментов определяли в сопоставлении с индивидуальным контролем. В качестве контроля использовали нетрансформированные визуально ткани края резекции.

Активность СОД определяли спектрофотометрически, регистрируя при 480 нм подавление

самопроизвольного окисления адреналина при pH 10,2 [10]. За 1 условную единицу активности СОД принимали активность, замедляющую его самоокисление в 2 раза. Активность глутатионпероксидазы (ГПО) оценивали по изменению уровней глутатиона восстановленного, определяя его производные с 2-нитро-5-тиобензоатом [10].

Методом атомно-эмиссионной спектроскопии (спектрометр атомно-эмиссионный СЭВ-30) определяли содержание железа в тканях распространённого рака желудка и кишечника. Наряду с тканевыми уровнями железа определяли его содержание в эритроцитах крови. При этом учитывали их локальность в системном кровотоке, исследуя образцы крови, взятой во время операции из локтевой вены, а также из вены, выносящей кровь от оперируемого отдела желудка или кишечника.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью адаптированных к биомедицинским исследованиям программ «MedStat» и «Statistica 5.5» (StatSoft). Данные не подчинялись закону нормального распределения, поэтому представлены в виде медианного значения (Me) и интервала между 25-м и 75-м процентилями (первый и третий квартили (Q1; Q3)). Различия между тремя и более группами устанавливали с помощью критерия множественных сравнений Краскела-Уоллиса (H). Для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна-Уитни. Корреляционную взаимосвязь между признаками анализировали, рассчитывая ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r).

Патоморфологические и иммуногистохимические исследование и описание его результатов проводилось проф. Василенко И. В., доц. Кондратьюком Р. Б. Иммуногистохимическим методом определяли особенности экспрессии эпителиальных маркеров (панцитокератина AE1/AE3, цитокератина 18), клеточно-клеточной адгезии (E-кадгерина), а также регистрировали появле-

ние экспрессии мезенхимальных маркеров (визентина, альфа-гладкомышечного актина) [1]. Авторы статьи выражают искреннюю благодарность за предоставленную возможность провести сравнительный анализ особенностей метаболизма опухоли и её патоморфологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, активность ферментов-антиоксидантов в образцах не трансформированной слизистой желудка не отличалась от активности в слизистой оболочке кишечника. Активность СОД и ГПО в гомогенатах их аденокарцином также не зависели от локализации (p = 0,86 и p = 0,82). Для дальнейшего анализа они были объединены в группу аденокарцином желудка и кишечника (АЖК). Для опухолевой активности СОД не установлено достоверных отличий по сравнению с нетрансформированными тканями, служившими индивидуальным контролем. Так, в образцах НМРЛ медианные значения активности СОД составили 0,91 (Q1; Q3), соответственно: 0,71; 1,43) Ед. В контроле – 1,03 (0,84; 1,12) Ед (p = 0,81). В АЖК 1,32 (0,99; 1,72) Ед (контроль 1,11 (0,94; 1,53) Ед; p = 0,68). При этом, как в образцах НМРЛ, так и в образцах АЖК активность ГПО была снижена по сравнению с нетрансформированными тканями. В НМРЛ медианные значения активности ГПО составили 2,89 (1,85; 4,21) нмоль/мин-мг (контроль 3,43 (2,27; 5,08) нмоль/мин-мг; p < 0,05). В АЖК 1,61 (1,07; 2,11) нмоль/мин-мг (контроль 2,20 (1,63; 3,15) нмоль/мин-мг; p < 0,05). Для активности ГПО выявлена отрицательная связь с патологией (ранговый коэффициент корреляции Спирмена r = - 0,47, p < 0,05). При этом в гомогенатах НМРЛ она была выше, чем в карциномах АЖК (U критерий Манна-Уитни = 111,50, Z = 3,06, p = 0,002). Согласно критерия множественных сравнений Краскела-Уоллиса (H) и медианного теста (χ^2) выявили, что активность ГПО органоспецифична и связана с локализацией опухоли: H = 9,31, $\chi^2 = 9,09$ (p = 0,002).

Активность ферментов АОС в опухолях различной локализации, (Me; (Q1; Q3))

Таблица.

Фермент	СОД		p	ГПО		p
	Контроль	Опухоль		Контроль	Опухоль	
НМРЛ	0,80	0,69	0,03	5,12	3,30	0,01
I кластер	(0,74; 0,98)	(0,55; 0,70)		(2,61; 5,91)	(2,11; 4,00)	
НМРЛ	1,14	1,38	0,07	3,03	2,16	0,29
II кластер	(1,01; 1,38)	(1,20; 1,46)		(1,80; 4,00)	(1,45; 4,22)	
АЖК	1,08	1,00	0,01	2,22	1,88	0,08
I кластер	(0,75; 1,33)	(0,63; 1,13)		(1,40; 3,04)	(1,03; 2,23)	
АЖК	1,41	1,72	0,02	2,23	1,52	0,08
II кластер	(0,96; 1,57)	(1,33; 2,26)		(1,96; 2,99)	(1,11; 2,00)	

Методом кластерного анализа исследовали метаболическую однородность карцином одной локализации. Установили, что по особенностям активности СОД исследуемые образцы опухолей в каждой группе статистически формировали по 2 кластера и в НМРЛ, и в АЖК (см. табл.). Данные по значениям активности ГПО по каждому индивидуальному образцу соответствовали определенному кластеру по активности СОД. Согласно результатам кластерного анализа установили, что для вторых кластеров карцином различной локализации было характерно повышение активности СОД и, наоборот, снижение активности ГПО. Причем оказалось, что во II-м кластере АЖК активность СОД была максимальной, достоверно выше, чем в НМРЛ ($p = 0,009$). При этом активность ГПО была минимальной ($U = 14,00$, $Z = -3,05$, $p = 0,002$ по сравнению с I-м кластером и кластерами НМРЛ). Установленные разнонаправленные изменения активности СОД и ГПО ведут к повышению уровня H_2O_2 , следовательно, способствуют реализации её регуляторных эффектов.

Как уже отмечалось, H_2O_2 активирует ряд онкогенов, способствующих реализации ЭМП [5, 7]. При этом, по своим эффектам пероксид водорода синергичен с ними, т.к. способен угнетать экспрессию E-кадгерина, отвечающего за межклеточные контакты; стимулировать экспрессию мезенхимальных маркеров – виментина, α -актина гладких мышц [5]. Клетки опухоли приобретают подвижность. Стимулирующие эффекты H_2O_2 на экспрессию матриксных металлопротеиназ также способствуют инвазии и метастазированию. Следовательно, была выявлена метаболическая неоднородность эпителиальных опухолей одной локализации, характеризующаяся повышением продукции H_2O_2 , что может способствовать развитию ЭМП. Эти ферментативные особенности были более характерны для вторых кластеров НМРЛ и АЖК.

Действительно, при сопоставлении с результатами патоморфологического исследования определили, что ЭМП наблюдалась преимущественно в опухолях, распределённых по результатам анализа во вторые кластеры, характеризовавшихся повышением уровней пероксида водорода (соответственно, в 100 % образцов опухолей, составлявших II кластер НМРЛ, и в 80 % образцов из II кластера АЖК).

Наряду с особенностями активности ферментов АОС исследовали содержание железа в образцах АЖК. В тканях аденокарцином желудка и кишечника медианные значения уровней железа составили 65,5 (Q1; Q3), соответственно: 49,0; 152,0 мкг/г. В то же время, в индивидуальном контроле его содержание было 43,5

(26,0; 97,5) мкг/г. При сравнении образцов тканей в каждом отдельном случае со своим индивидуальным контролем (опухоль/нетрансформированная ткань края резекции) уровни железа в тканях опухоли были выше, чем в контрольных тканях в 1,3-1,6 раза ($p = 0,03$). Повышение содержания железа в опухолях может способствовать формированию их агрессивного фенотипа путем усиления процессов перекисного окисления мембран, инициации процессов ферроптоза (апоптоза, стимулированного железом) в клетках микроокружения [11]. Как уже отмечалось выше, его ферментативное взаимодействие в строме с менее агрессивной H_2O_2 , способной к диффузии через мембрану генерирующей её опухолевой клетки, ведет к формированию самой токсичной АФК – гидроксильного радикала и развитию его эффектов на микроокружение опухоли. Можно предположить, что молекулярными особенностями патогенеза ЭМП опухолей может быть одновременное повышение уровней H_2O_2 и железа, кумуляция их прооксидантных эффектов.

В тоже время, неясен источник ионизированного железа в тканях опухолей, т.к. в живой клетке железо находится в связанной с белками, хелатированной форме. В настоящее время описан эффект пероксида водорода на гемпротеины, в частности цитохромы дыхательных цепей митохондрий, инициирующий выход из их состава иона железа [11]. Следовательно, можно предположить, что одним из источников ионов этого металла могут быть цитохромы клеток при их ферроптозе.

В ходе данного исследования, наряду с изучением содержания железа в тканях, было проведено сравнительное определение его содержания в эритроцитах периферической крови и в крови, оттекающей от пораженного органа. В клетках периферической крови уровни железа составляли 184,45 (127,20; 348,20) мкг/г. В оттекающей от опухоли крови этих же пациентов регистрировали содержание железа на уровне 132,75 (58,10; 239,0), что было достоверно ниже, чем эритроцитах периферического кровотока ($p = 0,005$). Установлена обратная связь между повышением содержания железа в опухоли и снижением его содержания в эритроцитах крови, оттекающей от пораженного органа ($\rho = -0,66$ т.е. отрицательная связь). Согласно ранее проведенным исследованиям, при распространенном раке в эритроцитах наблюдается усиление прооксидантных процессов. Это ведет к нарастанию уровней метгемоглобина, показана возможность его деградации и выхода липофильного гема через эритроцитарную мембрану, который из-за наличия железа и сам – мощ-

ный прооксидант. В связи с этим и выявленными особенностями в перераспределении уровней железа, можем предположить, что гемоглобин также мог быть дополнительным источником нарастания уровней железа в тканях опухолей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярными особенностями патогенеза ЭМП при опухолевом росте может быть сочетанное повышение уровней пероксида водорода и ионов железа, способных кумулировать свои прооксидантные эффекты, активировать сигнальные пути эпителиально-мезенхимального перехода. Одним из возможных источников тканевого железа в опухолях, продуцирующих H_2O_2 , может быть гем, формирующийся при деградации гемоглобина эритроцитов.

Е.М. Бакурова, И.И. Пацкань

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

ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД ОПУХОЛИ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА

Цель работы – в опухолях различных локализаций исследовать особенности активности ферментов-антиоксидантов, содержание железа, определить возможную взаимосвязь особенностей метаболизма с развитием эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП).

Материал и методы. Нами исследованы 25 случаев немелкоклеточного рака легких, 10 случаев рака желудка и 12 – рака кишечника, соответствовавших T3N0-xM0 стадии. Активность ферментов определяли в сопоставлении с индивидуальным контролем – тканями края резекции. Спектрофотометрически в гомогенатах опухолей были исследованы особенности активности ферментов антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). Параллельно методом атомно-эмиссионной спектрометрии проводили сравнительное определение содержания железа в тканях и эритроцитах крови.

Результаты. Для опухолей немелкоклеточного рака легких, аденокарцином желудка и кишечника установлена их метаболическая неоднородность. По результатам анализа в морфологически однородных опухолях одной локализации выделены кластеры, ха-

рактеризовавшиеся повышением активности СОД, снижением активности глутатионпероксидазы (для неё установлена отрицательная связь с патологией ($\rho = -0,47, p < 0,05$)). Для опухолей изученных локализаций, реализующих ЭМП, характерен дисбаланс активности СОД и ГПО, который ведет к повышению уровней пероксида водорода и реализации его стимулирующих переход эффектов. Формированию агрессивного фенотипа карцином также способствует повышение уровней железа в тканях опухоли по сравнению с нетрансформированными тканями ($p = 0,03$). Установлена обратная связь между повышением содержания железа в опухоли и снижением его содержания в эритроцитах крови, оттекающей от пораженного органа (показатель корреляции Спирмена $\rho = -0,66$).

Заключение. Молекулярными особенностями патогенеза ЭМП может быть сочетанное повышение уровней пероксида водорода и ионов железа в опухоли. Поскольку пероксид водорода стимулирует способность белков высвобождать ионизированное железо, допускаем, что эритроциты могут стать источником железа для тканей опухоли.

Ключевые слова: пероксид водорода, железо, опухоль, эпителиально-мезенхимальный переход.

Е.М. Bakurova, I.I. Patskan

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

THE EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION IN THE TUMORS: MOLECULAR FEATURES OF PATHOGENESIS

The aim of our study is: to investigate the peculiarities of antioxidant system enzymes activity and iron content in tumors of various localizations, to determine a possible relationship between the metabolic features and epithelial-mesenchymal transition (EMT) development.

Material and Methods. We studied 25 samples of non-small cell lung cancer, 10 samples of gastric cancer and 12 samples of colon cancer T3N0-xM0 stage. The activity

of antioxidant system enzymes – superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPO) – was studied spectrophotometrically in tumor homogenates. In parallel, a comparative determination of iron content in tissues and blood erythrocytes was performed by atomic emission spectrometry.

Results. For tumors of non-small cell lung cancer, gastric and intestinal adenocarcinomas their metabolic

heterogeneity was established. By the results of analysis in morphologically homogeneous tumors of the same localization we detected clusters of tumors characterized by increased activity of superoxide dismutase, decreased activity of glutathione peroxidase (negative relation with pathology ($\rho = -0,47$, $p < 0,05$)). The implementing EMT tumors of the studied localizations are characterized by an imbalance in the activity of SOD and GPO, which leads to an increase in the levels of hydrogen peroxide and the realization of its stimulating transition effects. The aggressive phenotype of carcinomas formation is also promoted by increased iron levels in tumor tissues as compared to non-transformed tissues ($p = 0.03$). There was found an inverse relationship between the increased

iron content in the tumor and its decreased content in erythrocytes of the blood flowing from the affected organ (Spearman correlation index $\rho = -0.66$). Since hydrogen peroxide stimulates the ability of proteins to release ionized iron, we assume that erythrocytes can become a source of iron for tumor tissues.

Conclusion. Molecular features of EMT pathogenesis may be the combined increase of hydrogen peroxide and iron ions levels in the tumor. Since hydrogen peroxide stimulates the ability of proteins to release ionized iron, we assume that red blood cells can become a source of iron for tumor tissues.

Key words: hydrogen peroxide, iron, epithelial tumors, epithelial-mesenchymal transition.

ЛИТЕРАТУРА

- Vasilenko I.V., Kondratyuk R.B., Grekov I.S., Yarkov A.M. Epithelial-mesenchymal transition in main types of gastric carcinoma. *Clin. exp. Morphology*. 2021; 10 (2): 13-20. doi: 10.31088/CEM2021.10.2.13-20
- Zeng J., Li M., Xu J-Y. Aberrant ROS mediate cell cycle and motility in colorectal cancer cells through an oncogenic CXCL14 signaling pathway. *Front. in Pharmacol*. 2021; 12: 764015. doi: 10.3389/fphar.2021.764015
- Kumari S., Badana A.K., G M. M. Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival. *Biomark. Insights*. 2018; 13: 1-9. doi: 10.1177/1177271918755391
- Tabata S., Yamamoto M., Goto H. Thymidine catabolism promotes NADPH oxidase-derived reactive oxygen species (ROS) signalling in KB and Yumoto cells. *Scientific Reports* 2018; 8: 6760. doi: 10.1038/s41598-018-25189-y
- Snezhkina A.V., Kudryavtseva A.V., Kardymon O.L. et al. ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 6175804. doi: 10.1155/2019/6175804
- Yu Q., Zhou B.P., Wu Y. The regulation of snail: on the ubiquitin edge. *Cancer Cell Microenviron*. 2017; 4 (2): e1567.
- Vara D., Watt J. M., Fortunato T. M. Direct Activation of NADPH Oxidase 2 by 2-Deoxyribose-1-Phosphate Triggers Nuclear Factor Kappa B-Dependent Angiogenesis. *Antioxid Redox Signal*. 2018; 28 (2): 110-30. doi: 10.1089/ars.2016.6869
- Li W., Cao L., Han L. Superoxide dismutase promotes the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells via activation of the H2O2/ERK/NF- κ B axis. *Int. J. Oncol* 2015; 46 (6) : 2613-20. doi: 10.3892/ijo.2015.2938.
- Ursini F., Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020; 152: 175-185.
- Zuikov S.A., Borzenko B.G., Shatova O.P., Barurova E.M. Correlation of nucleotides and carbohydrates metabolism with pro-oxidant and antioxidant systems of erythrocytes depending on age in patients with colorectal cancer. *Experimental Oncology*. 2014; 36 (2): 117-20.
- Сучков М.Ю., Степанов Г.О., Осипов А.Н. Молекулярные механизмы инициации ферроптотических процессов при действии комплексов цитохрома С с фосфатидной кислотой. Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2022: материалы XVII международной научно-технич. конференции. 19-23 сентября 2022. Севастополь; 2022: 173-174.

REFERENCES

- Vasilenko I.V., Kondratyuk R.B., Grekov I.S., Yarkov A.M. Epithelial-mesenchymal transition in main types of gastric carcinoma. *Clin. exp. Morphology*. 2021; 10 (2): 13-20. doi: 10.31088/CEM2021.10.2.13-20
- Zeng J., Li M., Xu J-Y. Aberrant ROS mediate cell cycle and motility in colorectal cancer cells through an oncogenic CXCL14 signaling pathway. *Front. in Pharmacol*. 2021; 12: 764015. doi: 10.3389/fphar.2021.764015
- Kumari S., Badana A.K., G M. M. Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival. *Biomark. Insights*. 2018; 13: 1-9. doi: 10.1177/1177271918755391
- Tabata S., Yamamoto M., Goto H. Thymidine catabolism promotes NADPH oxidase-derived reactive oxygen species (ROS) signalling in KB and Yumoto cells. *Scientific Reports* 2018; 8: 6760. doi: 10.1038/s41598-018-25189-y
- Snezhkina A.V., Kudryavtseva A.V., Kardymon O.L. et al. ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 6175804. doi: 10.1155/2019/6175804
- Yu Q., Zhou B.P., Wu Y. The regulation of snail: on the ubiquitin edge. *Cancer Cell Microenviron*. 2017; 4 (2): e1567.
- Vara D., Watt J. M., Fortunato T. M. Direct Activation of NADPH Oxidase 2 by 2-Deoxyribose-1-Phosphate Triggers Nuclear Factor Kappa B-Dependent Angiogenesis. *Antioxid Redox Signal*. 2018; 28 (2): 110-30. doi: 10.1089/ars.2016.6869
- Li W., Cao L., Han L. Superoxide dismutase promotes the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells via activation of the H2O2/ERK/NF- κ B axis. *Int. J. Oncol* 2015; 46 (6) : 2613-20. doi: 10.3892/ijo.2015.2938.
- Ursini F., Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020; 152: 175-185.
- Zuikov S.A., Borzenko B.G., Shatova O.P., Barurova E.M. Correlation of nucleotides and carbohydrates metabolism with pro-oxidant and antioxidant systems of erythrocytes depending on age in patients with colorectal cancer. *Experimental Oncology*. 2014; 36 (2): 117-20.
- Suchkov M.Yu., Stepanov G.O., Osipov A.N. Molekulyarnye mekhanizmy initsiatsii ferroptoticheskikh protsessov pri deistvii kompleksov tsitokhroma S s fosfatidnoi kislotoi. Aktual'nye voprosy biologicheskoi fiziki i khimii. BFFKh-2022: materialy XVII mezhdunarodnoi nauchno-tekhnich. konferentsii. 2022 September 19-23. Sevastopol; 2022: 173-174 (in Russian).

УДК 616.12-009.3+116.831-005.4-036.12

Е.А. Статинова, Н.А. Кузьменко, В.С. Сохина, А.И. Шульженко, О.О. Кузьменко

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

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Ежегодно, по данным Научного центра неврологии РАМН, число пациентов с признаками хронической ишемии мозга (ХИМ) неуклонно растет и составляет не менее 700 на 100 000 населения [1]. Ядром клинических проявлений хронической недостаточности мозгового кровообращения являются когнитивные нарушения [2]. В зарубежной литературе эквивалентным понятием ХИМ является «mild cognitive impairment» – легкие (умеренные) когнитивные нарушения [3, 4]. Выявление пациентов на начальных стадиях ХИМ имеет фундаментальное значение для раннего предотвращения снижения когнитивных функций. В клинической картине ХИМ присутствуют не только неврологические и нейрокогнитивные, но и вегетативные нарушения. Тесная взаимосвязь между клиническими проявлениями ХИМ и дисфункцией вегетативной нервной системы (ВНС) обусловлена анатомическими особенностями церебральных структур. Чаще других поражаются отделы мозга ответственные за формирование надсегментарных вегетативных нарушений, а именно островковая доля, таламус, гипоталамус, миндалевидное тело, околосредоводное серое вещество, ядро одиночного пути, двойное ядро, участки височной и теменной коры [5]. Современным методом оценки состояния механизмов регуляции физиологических функций организма, общей активности регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции и соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС является анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) [6-9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить особенности вегетативной регуляции у пациентов хронической ишемией мозга с помощью суточной вариабельности сердечного ритма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 74 пациента в возрасте > 55 лет из них 33 (44,6%) мужчины и 41 (55,4%) женщины, которые находились на

лечении в неврологическом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения с февраля по июнь 2021 года с установленным диагнозом ХИМ I и II стадии. Все пациенты были разделены на две группы: в первую группу (1) вошли пациенты ХИМ I стадии (n=44), во вторую группу (2) вошли пациенты с ХИМ II стадии (n=30). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Критерии включения в исследование: установленный диагноз ХИМ I и II стадии, согласие на участие в исследовании, возраст от 55 до 75 лет. Критерии исключения из исследования: острый инфаркт миокарда за последние 3 месяца, мозговой инсульт в анамнезе, тяжелые полиорганные и онкологические заболевания, несинусовый ритм и множественные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы по данным ЭКГ, ХИМ III стадии, отказ от участия в исследовании.

Для определения стадии ХИМ использовали диагностические критерии соответствующие термину «дисциркуляторная энцефалопатия», которые были предложены Шмидтом Е.В. (1976), Левиным О.С. (2016), Яхно Н.Н. (2017). Для оценки степени когнитивных нарушений применяли краткую шкалу оценки психического статуса MMSE [9], Монреальскую когнитивную шкалу (MoCA) [11], тест рисования часов (тест РЧ) и батарею тестов для оценки лобной дисфункции (FAB).

Вегетативный тонус оценивали по результатам суточного мониторирования ВСР, который проводили на аппарате холтеровского монитора для суточного мониторирования ЭКГ с использованием статистического анализа временной области и спектрального анализа (24 часового мониторинга) последовательности электрокардиографических интервалов R-R. Записи были разделены на дневные (с 8:00 до 21:00) и ночные (с 23:00 до 6:00) периоды [12]. Артефак-

ты и аритмии были удалены с помощью фильтров коррекции которые включены в программное обеспечение. Определяли следующие показатели суточного временного анализа (день и ночь): среднюю длину интервала RR (mRR, мс), стандартное отклонение средней длины R-R интервала (SDNN, мс), квадратный корень среднеквадратических отклонений последовательных R-R интервалов (RMSSD, мс), число последовательных пар RR – интервалов, отличающихся более, чем на 50 мс, деленное на общее число всех RR-интервалов (pNN50, %). При выполнении спектрального анализа изучали: общую мощность спектра ритма сердца (TP, мс²); мощность сверхнизкой частоты (ULF, мс²) и мощность очень низкой частоты (VLF, мс²) в диапазоне 0,00-0,04 Гц – отражающие влияние нейрогуморальной регуляции; мощность низкой частоты (LF, мс²) в диапазоне 0,04-0,15 Гц, которая является маркером симпатической регуляции; мощность высокой частоты (HF, мс²) в диапазоне 0,15-0,4 Гц – как маркер парасимпатической регуляции и соотношение LF/HF, как мера симпато-вагусного баланса [8, 13].

При проведении статистического анализа применяли базовые методы математической статистики: описательная статистика, парные сравнения. Проводили проверку выборки на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Результаты измерений представлены в виде «среднее значение ± стандартное отклонение». Статистическая обработка данных выполнена с использованием непараметрических статистических данных. Для оценки достоверности различий между группами и внутри групп использовали непараметрический ранговый многофакторный дисперсионный анализа Краскеля-Уоллиса. Различия считали достоверно значимыми при p<0,05 [14, 15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования нейрокогнитивной сферы согласно шкалам MMSE, MoCA,

теста РЧ, FAB были выявлены когнитивные нарушения различной степени выраженности у всех обследуемых пациентов. В 1 группе у всех пациентов показатели психометрических шкал соответствовали легкому когнитивному снижению, во 2 группе – умеренному и выраженному снижению. Статистически значимых различий в когнитивном профиле между мужчинами и женщинами в исследуемых группах не выявлено (табл. 1). Анализируя суточные показатели ВСП нами установлено, что у пациентов группы 1 только дневные показатели временной области (SDNN =52,5±5,4мс; RMSDD =22,4±7,2) имели статистически значимо более низкие значения (p <0,05), чем соответствующие суточные параметры в КГ (табл. 2.). Однако, показатели частотной области (TP день =2760,7±594 мс²; TP ночь =3357,4±1379,7 мс²; ULF день =862,1±410,5 мс²; ULF ночь =699,1±365,9 мс²; LF день =585,5±183,2 мс²; LF ночь =908,1±585,6 мс²) статистически значимо (p <0,05) были снижены днем и ночью по сравнению с КГ. Параметры HF днем (207,3 ± 123,7 мс²), HF ночью (457,7±303,1 мс²) и VLF ночью (1765,9±1141,2 мс²) не имели значимых отличий от КГ.

ХИМ II стадии (группа 2) характеризовалась дальнейшим снижением суточных показателей ВСП. Важной особенностью, характерной для пациентов данной группы, является значимое (p <0,05), по сравнению с группой 1 и КГ снижение всех показателей временной SDNN (день = 34,5±5,4 мс; ночь = 41,8±10,8 мс), RMSDD (день = 16,1±7,4 мс; ночь=23,8±9,0 мс), pNN50 (день = 0,7±0,3%; ночь = 4,2±2,9%) и частотной TP (день = 1285,5±443,2 мс²; ночь = 1828,7±942,8 мс²), ULF (день = 395,3±181,9 мс²; ночь = 389,9±259,4 мс²), VLF (день = 547,3±228,8 мс²; ночь = 867,9±447,5 мс²), HF (день = 73,6±34,9 мс²; ночь= 230,4±192,9 мс²), LF (день = 218,8±115,4 мс²; ночь = 338,1±201,7 мс²) областей как днем, так и ночью.

SDNN является показателем общей ВСП и как следствие указывает на наличие вегетативной дисфункции. Нами выявлена вегетативная дис-

Таблица 1.

Сравнительная характеристика результаты когнитивных шкал (в баллах) в зависимости от гендерного профиля пациентов ХИМ (M±σ)

Когнитивные шкалы	Группа 1 (n= 44 чел.)		Группа 2 (n= 30 чел.)	
	мужчины (n=20)	женщины (n=24)	мужчины (n=16)	женщины (n=14)
MMSE	24,2±1,7	25,4±1,6	23,7±1,9	22,5±3,3
MoCA	23,2±1,7	24,7±2,1	23,8±1,8	20,0±2,9
FAB	15,2±1,7	16,3±1,6	14,2±3,9	13,1±1,7
Тест РЧ	8,0±1,1	8,8±1,5	7,3±2,2	7,0±0,9

функция у всех пациентов ХИМ, однако худшие значения обнаружены у пациентов в группе 2. Снижение показателя SDNN свидетельствует об относительном преобладании симпатической активности, в то время как снижение показателя RMSDD указывает на ослабление вагусного влияния.

ТР является суммарным эффектом воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции, а его снижение указывает на понижение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы и низкую стрессовую устойчивость организма. В результате исследования, у всех пациентов ХИМ, как в 1 (ТР день = 2760,7±594 мс²; ТР ночь = 3357,4±1379,7 мс²) так и во 2 (ТР день = 1285,5±443,2 мс²; ТР ночь = 1828,7±942,8 мс²) группах определяется снижение данного показателя и днем и ночью, однако при прогрессировании заболевания общая мощность спектра статистически значимо ниже

($p < 0,05$). Согласно полученным суточным параметрам ВСП КГ характеризовалась преобладанием в спектральном анализе волн очень низкой частоты с соотношением составляющих спектра: VLF>ULF>LN>HF. Следует отметить, что суточная структура составляющего спектра (в том числе и днем и ночью) не изменялась в зависимости от стадии ХИМ.

Одним из определяющих факторов параметров суточной ВСП является показатель ночь/день, то есть разность средних значений NN интервалов за ночь и средних значений NN интервалов за день. В связи с этим нами были проанализированы параметры ВСП в исследуемых группах отдельно за дневной и ночной периоды (табл. 3.). У пациентов в 1 и 2 группах выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$), между всеми ночными и дневными показателями временной и частотной областей, со значимым увеличением общей мощности спек-

Таблица 2.
Сравнительная характеристика показателей суточной ВСП у пациентов ХИМ и КГ (М±С)

Показатели суточной ВСП	Группа 1 (n-44)	Группа 2 (n-30)	КГ (n-20)
mRR (день), мс	801,4±156,6	711,5±35,2 #	826,7±100,2
SDNN (день), мс	52,5±5,4* ^Δ	34,5±5,4#	71,6±7,7
RMSDD (день), мс	22,4±7,2* ^Δ	16,1±7,4#	32,6±8,6
pNN50 (день), %	3,9±2,8* ^Δ	0,7±0,3#	7,6±5,6
TP (день), мс ²	2760,7±594* ^Δ	1285,5±443,2#	5109,3±1210,7
ULF (день), мс ²	862,1±410,5* ^Δ	395,3±181,9#	1729,2±239,8
VLF (день), мс ²	1162,1±320,9* ^Δ	547,3±228,8#	2016,9±420,4
LF (день), мс ²	585,5±183,2* ^Δ	218,8±115,4#	1062,3±712,8
HF (день), мс ²	207,3±123,7 ^Δ	73,6±34,9#	272,6±116,8
LF/HF (день)	3,5±1,7	3,4±1,5	3,5±0,8
mRR (ночь), мс	948,1±109,9 ^Δ	836,9±59,4#	1038,7±85,1
SDNN (ночь), мс	61,1±14,9 ^Δ	41,8±10,8#	74,7±23,9
RMSDD (ночь), мс	36,2±18,5	23,8±9,0#	45,7±18,7
pNN50 (ночь), %	11,1±8,8	4,2±2,9#	18,2±9,3
TP (ночь), мс ²	3357,4±1379,7*	1828,7±942,8#	5986,9±3062,4
ULF (ночь), мс ²	699,1±365,9	389,9±259,4#	1089,1±666,2
VLF (ночь), мс ²	1765,9±1141,2 ^Δ	867,9±447,5#	2403,9±1127
LF (ночь), мс ²	908,1±585,6*	338,1±201,7#	1929,9±1246,2
HF (ночь), мс ²	457,7±303,1	230,4±192,9 #	564±321,1
LF/HF (ночь)	2,8±1,4	2,0±1,4 #	3,0±1,4

Примечание: * – статистически значимые различия между 1 группой и КГ, при $p < 0,05$; # – статистически значимые различия между 2 группой и КГ, при $p < 0,05$; ^Δ – статистически значимые различия между 1 и 2 группами, при $p < 0,05$

Таблица 3.
Сравнительная характеристика дневных и ночных показателей ВСП у пациентов ХИМ (M±σ)

Показатели ВСП	Группа 1 (n=44)		Группа 2 (n=30)	
	день	ночь	день	ночь
mRR, мс	801,4±156,6 *	948,1±109,9	711,5±35,2 #	836,9±59,4
SDNN, мс	52,5±5,4 *	61,1±14,9	34,5±5,4	41,8±10,8
RMSDD, мс	22,4±7,2*	36,2±18,5	16,1±7,4#	23,8±9,0
pNN50, %	3,9±2,8 *	11,1±8,8	0,7±0,3#	4,2±2,9
TP, мс ²	2760,7±594*	3357,4±1379,7	1285,5±443,2 #	1828,7±942,8
ULF, мс ²	862,1±410,5	699,1±365,9	395,3±181,9	389,9±259,4
VLF, мс ²	1162,1±320,9*	1765,9±1141,2	547,3±228,8#	867,9±447,5
LF, мс ²	585,5±183,2*	908,1±585,6	218,8±115,4#	338,1±201,7
HF, мс ²	207,3±123,7 *	457,7±303,1	73,6±34,9#	230,4±192,9
LF/HF	3,5±1,7	2,8±1,4	3,4±1,5	2,0±1,4

Примечания: * – статистически значимые различия между ночными и дневными показателями ВСП в группе 1, при p<0,05; # – статистически значимые различия между ночными и дневными показателями ВСП в группе 2, при p<0,05

тра TP в ночное время. Однако, нами установлено что при прогрессировании заболевания у пациентов ХИМ II стадии выявлено статистически значимое (p<0,05) снижение соотношения LF/HF в ночное время (2,0±1,4), что указывает на снижение ночного симпато-вагусного баланса. Полученные данные следует учитывать в оценки функционирования циркадианных ритмов ВНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования установлено, что у всех пациентов ХИМ имеет место дисфункция ВНС. Выявлено значительное снижение общей мощности ВСП, снижение влияния нейрогуморальной регуляции со снижением симпатической активности и ослаблением вагусного влияния, снижение адаптаци-

онных возможностей сердечно-сосудистой системы у пациентов с клиническими проявлениями ХИМ по сравнению со здоровыми лицами КГ. Установлено, что выраженность изменений ВСП находится во взаимосвязи с тяжестью заболевания, причем степень вегетативных нарушений усугубляется в зависимости от стадии ХИМ. Нами выявлены статистически значимые отличия в ночных и дневных показателях ВСП, с достоверно худшими параметрами в дневное время у пациентов ХИМ II стадии. Следует отметить, что при нарастании тяжести заболевания отмечается снижение симпато-вагусного баланса в ночное время. Следовательно, при оценке вегетативного обеспечения необходимо учитывать как дневные, так и ночные параметры временных и частотных областей суточной ВСП.

Е.А. Статинова, Н.А. Кузьменко, В.С. Сохина, А.И. Шульженко, О.О. Кузьменко

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

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Цель исследования: оценить особенности вегетативной регуляции у пациентов хронической ишемией мозга с помощью суточной вариабельности сердечного ритма.

Материалы методы. В исследовании приняли участие 74 пациента в возрасте > 55 лет, которые находились на лечении в неврологическом отделении До-

нецкого клинического территориального медицинского объединения с февраля по июнь 2021 года с установленным диагнозом хроническая ишемия мозга I и II стадии. Вегетативный тонус оценивали по результатам суточного мониторирования вариабельности сердечного ритма, которую проводили на аппарате холтеровского монитора для суточного монитори-

рования ЭКГ с использованием статистического анализа временной области и спектрального анализа (24 часового мониторинга) последовательности электрокардиографических интервалов R-R.

По результатам проведенного исследования установлено значительное снижение общей мощности variability сердечного ритма, снижение влияния нейрогуморальной регуляции со снижением симпатической активности и ослаблением вагусного влияния у пациентов хронической ишемией мозга. Нами установлены статистически значимые отличия ($p < 0,05$) в ночных и дневных показателях variability

сердечного ритма, с достоверно худшими параметрами в дневное время. При нарастании тяжести заболевания отмечается снижение симпато-вагусного баланса в ночное время. Следовательно, при оценке вегетативного обеспечения необходимо учитывать как дневные так и ночные параметры временных и частотных областей суточной variability сердечного ритма.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, суточная variability сердечного ритма, вегетативная дисфункция.

E.A. Statinova, N.A. Kuzmenko, V.S. Sokhina, A. I. Shulzhenko, O. O. Kuzmenko

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

PECULIARITIES OF CIRCULAR HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIA OF THE BRAIN

Purpose of the study: to assess the features of autonomic regulation in patients with chronic cerebral ischemia using daily heart rate variability.

Materials methods. The study involved 74 patients aged > 55 years who were treated at the neurological department of the Donetsk clinical territorial medical association from February to June 2021 with the established diagnosis of chronic cerebral ischemia of I and II stages. The vegetative tone was assessed according to the results of 24-hour monitoring of heart rate variability, which was carried out on a Holter monitor apparatus for daily ECG monitoring using statistical time-domain analysis and spectral analysis (24-hour monitoring) of the sequence of R – R electrocardiographic intervals. According to the results of the study, a significant decrease in the total pow-

er of heart rate variability was established, a decrease in the effect of neurohumoral regulation with a decrease in sympathetic activity and a weakening of the vagal influence in patients with chronic cerebral ischemia. We have established statistically significant differences ($p < 0.05$) in nighttime and daytime heart rate variability indicators, with significantly worse parameters in the daytime. With an increase in the severity of the disease, there is a decrease in the sympatho-vagal balance at night. Therefore, when assessing vegetative support, it is necessary to take into account both daytime and nighttime parameters of the time and frequency regions of the daily heart rate variability.

Key words: chronic cerebral ischemia, daily heart rate variability, autonomic dysfunction.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р. Хроническая ишемия головного мозга. Современные представления об этиопатогенезе, диагностике и терапии. Эффективная фармакотерапия. 2017; 19: 26-32.
2. Сметнева Н.С., Голобородова И.В., Попкова А.М. и др. Терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга в общей врачебной практике. РМЖ. 2018; 7: 15-22.
3. Курбанова М.М., Галаева А.А., Стефановская Е.В. Современные методы диагностики когнитивных нарушений. Российский семейный врач. 2020; 24: 35-44.
4. Баринов Э.Ф., Стапинова Е.А., Сохина В.С., Фабер Т.И., Максименко О.Л. Почему хроническая ишемия мозга прогрессирует и что является фактором риска развития сосудистой деменции? Журнал психиатрии и медицинской психологии. 2020; 29: 121-128.
5. Mo J., Huang L., Peng J. et al. Autonomic Disturbances in Acute Cerebrovascular Disease. Neurosci. Bull. 2019; 35: 133-144.
6. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Дубовик А.В. [и др.] Функциональные нарушения сердца у больных безболевого ишемией миокарда. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2019; 23 (4): 318-322.
7. Shaffer F. An, Ginsberg J. P. Overview of heart rate variability metrics and norms. Public Health 2017; 5: 258.
8. Singh N., Moneghetti K. J., Christle J. W., Hadley D. Arrhythm. Electrophysiol. Heart rate variability: an old met-

REFERENCES

1. Koval'chuk V.V., Barantsevich E.R. Khronicheskaya ishemiya golovnogo mozga. Sovremennye predstavleniya ob etiopatogeneze, diagnostike i terapii. Effektivnaya farmakoterapiya. 2017; 19: 26-32 (in Russian).
2. Smetneva N.S., Goloborodova I.V., Popkova A.M. i dr. Terapiya kognitivnykh narushenii pri khronicheskoi ishemiі golovnogo mozga v obshchevrachebnoi praktike. RMZh. 2018; 7: 15-22 (in Russian).
3. Kurbanova M.M., Galaeva A.A., Stefanovskaya E.V. Sovremennye metody diagnostiki kognitivnykh narushenii. Rossiiskii semeinyi vrach. 2020; 24: 35-44 (in Russian).
4. Barinov E.F., Statinova E.A., Sokhina V.S., Faber T.I., Maksimenko O.L. Pochemu khronicheskaya ishemiya mozga progressiruet i chto yavlyaetsya faktorom riska razvitiya sosudistoi dementsii? Zhurnal psikhatrii i meditsinskoi psikhologii. 2020; 29: 121-128 (in Russian).
5. Mo, J., Huang, L., Peng, J. et al. Autonomic Disturbances in Acute Cerebrovascular Disease. Neurosci. Bull. 2019; 35: 133-144.
6. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Dubovik A.V. [i dr.] Funktsional'nye narusheniya serdtsa u bol'nykh bezbolevoi ishemiі miokarda. Vestnik gigieny i epidemiologii. 2019; 23 (4): 318-322 (in Russian).
7. Shaffer, F. An, Ginsberg, J. P. Overview of heart rate variability metrics and norms. Public Health 2017; 5: 258.
8. Singh N., Moneghetti K. J., Christle J. W., Hadley D. Arrhythm. Electrophysiol. Heart rate variability: an old met-

- ric with new meaning in the Era of using health technologies for health and exercise training guidance. Part One: physiology and methods. 2018; 7: 193-198.
9. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Пилипенко В.В., Субботина Е.А., Кошелева Е.Н. Суточная вариабельность артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом. *Нефрология*. 2003; Т. 7, 2: 50-54.
 10. Mitchell A. A meta-analysis of the accuracy of the minimal state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J. Psychiatr.* 2009; 43: 411-431.
 11. Santangelo G., Siciliano M., Pedone R., Vitale C. Normative data for the montreal cognitive assessment in an Italian population sample. *Neurol. Sci.* 2015; 36: 585-591.
 12. Beckers F., Verheyden B., Aubert A.E. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 290(6): 2560-2570.
 13. Яблuchанский Н.И., Мартыненко А.В. Вариабельность сердечного ритма в помощь практикующему врачу. 2010: 20-25.
 14. Петри А., Сабин К. Наглядная медицинская статистика. 2019: 72-86.
 15. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Статистические методы в медицине. 2016: 56-58.
9. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Pilipenko V.V., Subbotina E.A., Kosheleva E.N. Sutochnaya variabel'nost' arterial'nogo davleniya u bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom. *Nefrologiya*. 2003; T. 7, 2: 50-54.
 10. Mitchell A. A meta-analysis of the accuracy of the minimal state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J. Psychiatr.* 2009; 43: 411-431.
 11. Santangelo G., Siciliano M., Pedone R., Vitale C. Normative data for the montreal cognitive assessment in an Italian population sample. *Neurol. Sci.* 2015; 36: 585-591.
 12. Beckers F., Verheyden B., Aubert A.E. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 290(6): 2560-2570.
 13. Yabluchanskii N.I., Martynenko A.V. Variabel'nost' serdechnogo ritma v pomoshch' praktikuyushchemu vrachu. 2010: 20-25 (in Russian).
 14. Petri A., Sabin K. Naglyadnaya meditsinskaya statistika. 2019: 72-86 (in Russian).
 15. Mamaev A.N., Kudlai D.A. Statisticheskie metody v meditsine. 2016: 56-58 (in Russian).

УДК 616.314.163-08

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

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

СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПЕРИАПИКАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ В ЗУБАХ С РАЗЛИЧНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПЕРИОДОНТИТА

Эндодонтическая инфекция в системе корневого канала, недоступная для защитных механизмов периодонта, создает условия для возникновения гранулематозного типа воспалительного процесса как крайнего проявления хронического воспаления, возникающего при невозможности полностью элиминировать микроорганизмы из системы корневого канала [3, 10, 11]. Установлено, что макрофаги составляют до 46% клеточного состава апикальной гранулемы и рассматриваются как главный источник провоспалительных цитокинов, инициирующих и регулирующих воспалительный процесс [7, 8]. Принято считать, что все макрофаги являются активными продуцентами интерлейкинов, однако исследования Stashenko (1993) и Metzger (2002) показали, что в продуцирование интерлейкинов вовлекается только небольшое количество макрофагов, не более 2-3% от всех клеток, присутствующих в очаге периапикального поражения [8, 11]. Хотя провоспалительные интерлейкины синтезируются преимущественно макрофагами периапикальной гранулемы, их активность на разных стадиях развития гранулемы существенно различается, поскольку рост гранулемы не является постоянным процессом, а происходит дискретно в периоды клинического обострения воспалительного процесса [5, 11]. В тоже время, как показали исследования Юровской И.А. (2011), морфологические признаки обострения воспалительного процесса могут отмечаться и при клинически асимптоматическом течении периодонтита [2]. Патогистологические исследования Bergmans L. et al. (2002) показали, что хроническое периапикальное воспаление может приводить к резорбции корневого цемента, в том числе цемента, формирующего апикальную констрикцию [4]. В нишах резорбированного цемента создаются условия для формирования микробной биопленки недоступной для хемоинструментальной обработки [6]. При этом степень разрушения апикальной констрикции не имеет прямой связи с выраженно-

стью резорбции цемента на наружной поверхности корня зуба [2, 9].

В доступной литературе сообщения о связи между содержанием интерлейкинов в периапикальном экссудате и клиническими проявлениями хронического периодонтита встречаются крайне редко, и они носят противоречивый характер [7, 12].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить содержание IL-1 β и TNF- α в периапикальном экссудате корневого канала зубов с хроническим периодонтитом и оценить характер их связи с течением хронического периодонтита, размером очага периапикальной деструкции и состоянием апикальной констрикции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Периапикальный экссудат был получен из корневых каналов 36 однокорневых зубов с наличием очагов периапикального поражения. Для сравнения содержания цитокинов в периапикальном экссудате зубы были разделены на группы в зависимости от клинического течения (хроническое и обострившееся), размеров очагов деструкции и состояния апикальной констрикции. Периапикальные поражения были классифицированы как большие, если длинная ось рентгенологической тени, определенная с помощью измерительной шкалы радиовизиографа («Visiodent», Франция), была более 5 мм. Апикальную констрикцию оценивали как сохраненную, частично разрушенную и полностью разрушенную по методике Н.А. Исаковой [1]. После обеспечения доступа инструментальную обработку корневых каналов проводили согласно единому протоколу Европейской Эндодонтической Ассоциации. Препарирование

апикальной части канала заканчивали файлом 35 размера, независимо от состояния апикальной констрикции

Получение периапикального экссудата. Через 2 минуты после 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 Elec-

tron 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.

Статистика. Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica. Средние величины определяли с использованием критерия Стьюдента. Содержание цитокинов в периапикальном экссудате в группах сравнения было оценено путем сравнения средних величин с использованием критерия Стьюдента при 95% доверительном интервале.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех образцах периапикального экссудата был обнаружен IL-1 β , в то время как TNF- α был обнаружен в 26 случаях, что составило 72,2% наблюдений. Концентрация IL-1 β варьировала в широком диапазоне от минимального 1,38 нг/мл до максимального 10,27 пкг/мл. Содержание TNF- α варьировало в промежутке от 1,1 до 7,56 пкг/мл, однако в 10 случаях такой цитокин в опытных образцах обнаружен не был, что принималось за нулевое значение этого показателя. Среднее значение концентрации цитокинов в экссудате периапикальных тканей при различном клиническом течении периодонтита представлено в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, содержание цитокинов в зубах с обострением апикального перио-

Таблица 1.

Средний уровень концентрации цитокинов в экссудате периапикальных тканей при различном клиническом течении хронического периодонтита

Цитокин	Клиническое течение	Количество наблюдений, n	Среднее значение пкг/мл	Критерий достоверности, t	p	Мин, пкг/мл	Макс, пкг/мл
IL-1 β	Хроническое	23	4,14 \pm 0,24	6,18	p<0,05	1,38	6,1
	Обострившееся	13	6,42 \pm 0,28			4,07	10,27
TNF- α	Хроническое	23	3,97 \pm 0,25	2,3	p<0,05	0	5,97
	Обострившееся	13	4,72 \pm 0,21			0	7,56

Таблица 2.

Средний уровень концентрации цитокинов в экссудате периапикальных тканей при различном размере очага деструкции в зубах с хроническим периодонтитом

Цитокин	Размер очага деструкции	Количество наблюдений, n	Среднее значение пкг/мл	Критерий достоверности, t	p	Мин, пкг/мл	Макс, пкг/мл
IL-1 β	Большой (>5 мм)	21	6,97 \pm 0,25	0,07	p>0,05	4,81	8,9
	Малый (\leq 5 мм)	15	7,0 \pm 0,37			4,98	10,27
TNF- α	Большой (>5 мм)	21	6,21 \pm 0,15	0,84	p>0,05	0	7,56
	Малый (\leq 5 мм)	15	6,02 \pm 0,17			0	7,51

донтита достоверно выше, чем в зубах с асимптоматическим хроническим течением. В тоже время, несмотря на статистически определяемое различие средних показателей, видно, что один и тот же уровень цитокинов может определяться в зубах как с хроническим, так и обострившимся течением апикального периодонтита. Поскольку хронический периодонтит рассматривается как заболевание, индуцированное биопленкой, становится понятным, что наличие клеток острого воспаления на границе раздела бляшка – периодонтальные ткани является облигатным проявлением любой клинической формы хронического периодонтита даже при отсутствии каких-либо симптомов клинического обострения.

Содержание цитокинов в периапикальном экссудате зубов с большими и малыми очагами периапикальной деструкции представлено в таблице 2. Следует отметить, что отсутствие TNF- α в экссудате отмечалось в зубах, как с большими (7 случаев), так и малыми очагами деструкции (3 случая).

Как видно из таблицы 2, различий между содержанием, как IL-1 β , так и TNF- α в зубах с большими и малыми очагами деструкции не было установлено. Это может быть связано с тем, что рост очагов периапикальной деструкции происходит дискретно и связано с накоплением клеток «острого» воспаления – полиморфноядерных лейкоцитов [3]. Поэтому размер очагов деструкции может не отражать характер воспалительного процесса на момент исследования, а

являться результатом предыдущих приступов обострения. Поскольку хронические периодонтиты в настоящее время связывают с формированием бактериальной пленки, становится понятным, что наличие клеток острого воспаления на границе раздела бляшка – периодонтальные ткани является морфологическим проявлением реакции на инфекцию системы корневого канала, иногда при отсутствии каких-либо симптомов клинического воспаления.

Состояние апикальной констрикции, которая представляет собой гистологическую границу между тканями пульпы и периодонта, может служить клиническим маркером наличия наружной резорбции твердых тканей зуба. Резорбция цемента приводит к образованию лакун и ниш, способствующих аккумуляции бактерий на наружной поверхности корня с формированием биопленки. В связи с этим мы изучили концентрацию цитокинов в периапикальном экссудате зубов с сохраненной и разрушенной АК (табл. 3.).

Из данных таблицы 3 видно, что концентрация обоих активных веществ достоверно выше в зубах с разрушенной АК. Макрофаги рассматриваются как главный источник провоспалительных цитокинов, однако патологические механизмы, ответственные за рост и прогрессирование периапикального поражения до настоящего времени до конца не установлены. Представленные данные показывают, что повышенное содержание цитокинов может быть причиной включения корня зуба в резорбтивный про-

Таблица 3.

Средний уровень концентрации цитокинов в экссудате периапикальных тканей при различном состоянии апикальной констрикции зубов с хроническим периодонтитом

Цитокин	Состояние АК	Количество наблюдений, n	Среднее значение пкг/мл	Критерий достоверности, t	p	Мин, пкг/мл	Макс, пкг/мл
IL-1 β	Сохранена	9	3,47 \pm 1,17	2,09	p<0,05	1,48	4,79
	Разрушена	27	6,99 \pm 1,21			4,81	10,27
TNF- α	Сохранена	9	2,75 \pm 1,13	2,13	p<0,05	0	3,98
	Разрушена	27	6,12 \pm 1,11			0	7,56

Таблица 4.

Средний уровень концентрации цитокинов в экссудате периапикальных тканей при различной степени разрушения апикальной констрикции зубов с хроническим периодонтитом

Цитокин	Степень разрушения АК	Количество наблюдений, n	Среднее значение пкг/мл	Критерий достоверности, t	p	Мин, пкг/мл	Макс, пкг/мл
IL-1 β	Частично	17	6,97 \pm 0,57	0,04	p>0,05	4,81	8,9
	Полностью	10	7,0 \pm 0,64			4,98	10,27
TNF- α	Частично	17	6,21 \pm 0,45	0,22	p>0,05	0	7,76
	Полностью	10	6,02 \pm 0,74			0	7,51

цесс. С другой стороны, наличие резорбции тканей зуба может способствовать поддержанию активности макрофагов с повышенной секреторной активностью биологических молекул. Поскольку разрушение апикальной констрикции может быть разной степени выраженности, мы изучили содержание цитокинов в периапикальном экссудате зубов с различной степенью разрушения АК (табл. 4.).

Как видно из таблицы 4, различия в содержании цитокинов в зубах с полностью и частично разрушенной АК не были выявлены. Эти данные подтверждают исследования других авторов, что распространенность и степень наружной резорбции прямо не коррелируют с состоянием АК, однако, должны быть рассмотрены при выборе тактики эндодонтического лечения апикальных периодонтитов [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты представленной работы показывают, что повышенное содержание провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и TNF- α в периапикальном экссудате зубов с хроническим периодонтитом связано не только с обострением клинического процесса, но и с резорбцией апикальных тканей зуба, косвенным отражением которой является состояние апикальной констрикции. Разрушение апикальной констрикции во всех случаях сопровождается повышенным содержанием цитокинов в периапикальном экссудате, что косвенно свидетельствует об активации макрофагов полиморфноядерными клетками, указывающими на бляшечную природу заболевания.

А.П. Педоретц, О.В. Шабанов, А.Г. Пиляев, С.И. Максютенко, Л.П. Терпигорьева

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

СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПЕРИАПИКАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ В ЗУБАХ С РАЗЛИЧНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПЕРИОДОНТИТА

Целью настоящей работы было определить содержание IL-1 β и TNF- α в периапикальном экссудате корневого канала и оценить характер их связи с клиническими и рентгенологическими проявлениями апикального периодонтита. Было установлено, что в корневом экссудате зубов с обострившимся течением периодонтита уровень обоих цитокинов был существенно выше, чем в зубах с хроническим течением ($p < 0.05$). Уровень цитокинов в зубах с разрушен-

ной апикальной констрикцией был достоверно выше, чем в зубах с сохраненной апикальной констрикцией ($p < 0.05$). Не было установлено различия содержания интерлейкинов в зубах с большими и малыми очагами поражения.

Ключевые слова: интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), апикальный периодонтит, апикальная констрикция.

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

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

THE CONTENT OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE PERIAPICAL EXUDATE IN TEETH WITH DIFFERENT CLINICAL COURSE OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS

The aim of the present work was to determine the content of IL-1 β and TNF- α in the periapical exudate of the root canal and to assess the nature of their relationship with clinical and radiological manifestations of apical periodontitis. It was found that the root exudate of teeth with aggravated course the level of both cytokines was significantly higher than in teeth with chronic course

($p < 0.05$). The level of interleukins in teeth with destroyed apical constriction was significantly higher than in teeth with preserved apical constriction ($p < 0.05$). No difference was found in the content of interleukins in teeth with large and small lesions.

Key words: interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , periapical periodontitis, periapical constriction.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исакова Н.О. Клінічне обґрунтування апікальної межі інструментальної обробки кореневого каналу: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Київ; 2010. 21.
2. Юровская И.А., Педоретц А.П., Пиляев А.Г. и др. Периа-

REFERENCES

1. Isakova N.O. Klinichne obgruntuvannya apikal'noi mezhi instrumental'noi obrobki koreneвого kanalu: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kiiv; 2010. 21 (in Ukrainian).
2. Yurovskaya I.A., Pedorets A.P., Pilyaev A.G. i dr. Periap-

- пикальная резорбция цемента корня и ее связь с патогистологическими проявлениями хронического периодонтита. Архів клінічної та експериментальної медицини. 2009; 20, 1: 78-84.
3. Тёмкин Э.С., Тригонос Н.Н. Механизмы генерализации воспалительного процесса при верхушечном периодонтите и патогенетическое обоснование лечения. Волгоград: Бланк; 2008. 142.
 4. Bergmans L., Van Cleynenbreugel J., Verbeken E., Wevers M., Van Meerbeek B., Lambrechts P. Cervical external root resorption in vital teeth. *J Clin Periodontol.* 2002; 29 (6): 580-585. doi: 10.1034/j.1600-051x.2002.290615.x
 5. Wang C.Y., Stashenko P. Characterization of bone-resorbing activity in human periapical lesions. *J. Endod.* 1993; 19: 107-111.
 6. Marsh PD. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community lifestyle *J. Clin Periodontol.* 2015; 32: 7-15.
 7. Lim G. C., Torabinejad M., Kettering I., et al. Interleukin 1 β in symptomatic and asymptomatic human periradicular lesions. *J. Endod.* 1994; 20: 225-227.
 8. Metzger Z. Macrophages in periapical lesions. *Endod. Dent. Traumatol.* 2012; 16: 1-8.
 9. Fabiana Vieira Vier et al. Morphologic analysis of apical resorption on human teeth with periapical lesions. *ECLER Endod.* 2017; 2: 2-5.
 10. Nair PNR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Med.* 2014; 15: 348-381.
 11. Stashenko P., Teles S.R., D'Souza R. Periapical inflammatory responses and their modulation. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 1998; 9: 498-521.
 12. Matsuo T et al. Quantitative analysis of immunocompetent cells in human periapical lesions: correlations with clinical findings of the involved teeth. *J Endod.* 1992; 18: 497-500.
3. Temkin E.S., Trigolos N.N. Mekhanizmy generalizatsii vospalitel'nogo protsessa pri verkhushhechnom periodontite i patogeneticheskoe obosnovanie lecheniya. Volgograd: Blank; 2008. 142 (in Russian).
 4. Bergmans L., Van Cleynenbreugel J., Verbeken E., Wevers M., Van Meerbeek B., Lambrechts P. Cervical external root resorption in vital teeth. *J Clin Periodontol.* 2002; 29 (6): 580-585. doi: 10.1034/j.1600-051x.2002.290615.x
 5. Wang C.Y., Stashenko P. Characterization of bone-resorbing activity in human periapical lesions. *J. Endod.* 1993; 19: 107-111.
 6. Marsh PD. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community lifestyle *J. Clin Periodontol.* 2015; 32: 7-15.
 7. Lim G. C., Torabinejad M., Kettering I., et al. Interleukin 1 β in symptomatic and asymptomatic human periradicular lesions. *J. Endod.* 1994; 20: 225-227.
 8. Metzger Z. Macrophages in periapical lesions. *Endod. Dent. Traumatol.* 2012; 16: 1-8.
 9. Fabiana Vieira Vier et al. Morphologic analysis of apical resorption on human teeth with periapical lesions. *ECLER Endod.* 2017; 2: 2-5.
 10. Nair PNR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Med.* 2014; 15: 348-381.
 11. Stashenko P., Teles S.R., D'Souza R. Periapical inflammatory responses and their modulation. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 1998; 9: 498-521.
 12. Matsuo T et al. Quantitative analysis of immunocompetent cells in human periapical lesions: correlations with clinical findings of the involved teeth. *J Endod.* 1992; 18: 497-500.

УДК 616.71-001.59

А.Н. Лихолетов

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С HIP-SPINE СИНДРОМОМ ПРИ ДОМИНИРОВАНИИ ВЕРТЕБРАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА

Сочетанные дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника и тазобедренных суставов из-за их высокой распространенности в настоящее время являются не только серьезной медицинской, но и социально-экономической проблемой. Эта патология имеет схожую клинико-рентгенологическую картину, сопровождается болевым синдромом с двигательными нарушениями и большинством авторов рассматривается как единый патогенетический процесс [1-4]. Данная патология в литературе описана под термином коксовертебральный синдром или «hip-spine syndrome» (HSS) [3, 5, 6]. Под данным определением понимается полиэтиологичный симптомокомплекс, который характеризуется болевым синдромом, функциональными нарушениями и изменением анатомо-биомеханических взаимоотношений в системе «тазобедренный сустав – таз – позвоночник» вследствие развития миодистрофических, нейрогенных синдромов, что приводит к возникновению или прогрессированию дистрофических изменений [7]. Встречаемость HSS, по результатам анализа литературных источников колеблется от 10 до 70% [6, 8, 9]. Важную патогенетическую роль в развитии HSS играет возникновение первичной проблемы в одном из звеньев системы «тазобедренный сустав – таз – позвоночник», в которую в дальнейшем вовлекаются все звенья [10, 11]. При этом основным звеном передачи между патологическими процессами является нарушение пространственного положения таза, которое влечет за собой перераспределение нагрузок в тазобедренных суставах, пояснично-крестцовом отделе позвоночника и крестцово-подвздошных суставах [3, 6, 12]. Одни авторы считают остеоартроз тазобедренного сустава предпосылкой развития дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, тогда как другие авторы считают патологию позвоночника причиной развития коксартроза. При этом, когда эти две патологии возникают одновременно и пересекаются, то возникает проблема определить, какая именно морфологическая составляющая HSS

является первичной или доминирующей [13]. Несмотря на прогресс в изучении отдельных составляющих HSS, до сих пор отсутствует конкретное решение этой проблемы. В литературе чаще упоминается о поражении тазобедренного сустава как о «первичном» компоненте, чем о вертеброгенном. Остаются открытыми вопросы дифференциальной диагностики и определения взаимосвязи биомеханических нарушений дегенеративно-дистрофических поражений пояснично-крестцового отдела позвоночника и тазобедренных суставов, не существует единого мнения в выборе методики оперативного вмешательства у пациентов с HSS, при котором проблему необходимо решать с мультидисциплинарной точки зрения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить клинико-морфологическую картину hip-spine синдрома у пациентов нейровертебрологического профиля и провести оценку эффективности лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ лечения 93 пациентов с сочетанной дегенеративно-дистрофической патологией пояснично-крестцового отдела позвоночника и тазобедренных суставов, укладывающийся в современное понятие о hip-spine синдроме. Пациенты находились на лечении в Республиканском травматологическом центре в период с 2010 по 2021 год, были госпитализированы в отделение нейровертебрологического профиля в связи с преобладанием клинических проявлений патологии позвоночника. Мужчин было 35, женщин – 58. 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:

© А.Н. Лихолетов, 2022

© Университетская Клиника, 2022

- 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) [14].

- пациенты с дегенеративным сколиозом, выявленным при рентгенографии (с уточнением диагноза при проведении спиральной компьютерной томографии (СКТ), при наличии клинических показаний) [15].

- пациенты со спондилолистезом от 3мм и более [16].

- пациенты с передним (дисковым) стенозом позвоночного канала (устанавливались по данным магниторезонансной томографии (МРТ) [17].

- пациенты с циркулярным (концентрическим) стенозом позвоночного канала (устанавливались по данным МРТ) [17].

Стадии коксартроза оценены согласно классификации Kellgren и Lawrence [18]. Показанием к госпитализации больных в нейроортопедическое отделение было выявление на амбулаторном этапе вертебральной патологии и при неэффективности консервативного лечения.

Материалы проведенного исследования были анализированы в статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, визуализация и систематизация исходной информации полученных данных собраны в электронные таблицы Microsoft Excel 2013-2016 16.0. Статистический анализ выполнен с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc). Количе-

Таблица 1.
Распределение пациентов с HSS, лечившихся на базе нейровертебрологического отделения, 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

Таблица 2.
Характеристика коксартроза у пациентов с HSS, лечившихся на базе нейровертебрологического отделения (абс./ P±m, %)

Вертебральная патология	Всего больных	Характеристика коксартроза				
		односторонний	двухсторонний	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: * – означает статистически значимое различие (p<0,05) между соответствующими группами.

ственные 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 распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни [19, 20]. «Тяжесть» болевого оценивали по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ, visualanalogscale, VAS) [21] при поступлении больного в стационар, затем после лечения и отдален-

ном периоде через 5 и 6 месяцев. Оценку степени нарушения жизнедеятельности пациентов исследуемой группы проводили согласно анкете Освестри (Oswestry Disability Index, ODI) [21-23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1. 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.

Наиболее часто встречались спондилолистез (26/28,0±4,7%) и циркулярный (концентрический) стеноз (41/44,0±5,1%), которые определяли тяжесть вертебрального компонента и его доминирование в клинике HSS. В возрастном аспекте установлено преобладание пациен-

Таблица 3.

Основные неврологические синдромы у больных с HSS, лечившихся на базе нейровертебрологического отделения (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: * – означает статистически значимое различие (p<0,05) между соответствующими группами.

Таблица 4.

Виды инвазивных вмешательств при лечении больных с HSS с доминированием вертебрального компонента (абс./ P±m, %)

Вертебральная патология	Всего больных	Всего вмешательств	Вид вмешательства				
			Эпидуральная блокада	Задний спондилодез	Декомпрессия + ТПО	Вертебропластика + ТПО	ТПО + TLIF
Сегментарная нестабильность	5 5,4±2,3	1 1,1±1,1	-	-	-	1 1,1±1,1	-
Дегенеративный сколиоз	8 8,6±2,9	6 6,5±2,5	5 5,4±2,3	-	-	-	1 1,1±1,1
Спондилолистез	26 28,0±4,7	13 14,0±3,6	1 1,1±1,1	1 1,1±1,1	5 5,4±2,3	-	6 6,5±2,5
Стеноз передний (дисковый)	13 14,0±3,6	9 6,7±3,1	2 2,2±1,5	-	-	-	7 7,5±2,7
Стеноз циркулярный	41 44,0±5,1	35 37,6±5,0	6 6,5±2,5	-	9 9,7±3,1	-	20 21,5±4,3
Всего	93 100,0	64 68,8±4,8	14 15,1±3,7	1 1,1±1,1	14 15,1±3,7	1 1,1±1,1	34 36,6±5,0

тов старшей возрастной группы в подгруппе со спондилолистезом.

Отмечено, что вторая стадия коксартроза в абсолютных цифрах оказалась наиболее часто встречающейся (34/36,6±5,0%). Это объясняется тем, что показания к госпитализации определялись содержанием вертебрального компонента, тогда как стадия коксартроза учитывалась, но не была определяющей, учитывая профиль госпитализации в отделение вертебрологического профиля (табл. 2.).

В таблице 3 представлены данные о клинической картине с основными неврологическими синдромами, где у всех пациентов отмечены болевой, корешковый и вертеброгенный синдром, а у (21/22,6±4,3%) человек – перемежающаяся хромота.

В таблице 4 представлен спектр оперативных вмешательств, выполненных у (64/68,8±4,8) больных. Остальные пациенты получали консервативное лечение.

По данным таблицы 4, можно сделать вывод о том, что собственно оперативное лечение (за-

дний спондилодез, декомпрессия с транспедикулярным остеосинтезом (декомпрессия+ТПО), трансфораминальный спондилодез, дополненный транспедикулярным остеосинтезом (ТПО+TLIF)) был выполнен у 53,8% больных, при этом основным видом вмешательства была декомпрессия пораженного сегмента с транспедикулярной фиксацией, выполненная по известным «традиционным» методикам (14/15,1±3,7) [24. 25] и более современный вариант вмешательства – трансфораминальный (TLIF) или задний (PLIF) спондилодез, дополненный транспедикулярным остеосинтезом (ТПО, PSF) (34/36,6±5,0%). У одного пациента (1/1,1±1,1) потребовалась вертебропластика позвонка в связи с наличием в месте оперативного вмешательства агрессивной гемангиомы.

Помимо вмешательств на позвоночнике, у (19/20,4±4,2) пациентов были выполнены операции эндопротезирования (табл. 5). Причем, несмотря на тяжесть вертебрального компонента, у (15/16,1±3,8) больных эндопротезирование было выполнено до операции на позвоночнике.

Таблица 5.

Количество операций эндопротезирования у больных нейровертебрологического профиля (абс./ P±m, %)

Вертебральная патология	Всего больных	Эндопротезирование тазобедренного сустава		
		Всего	До операции на позвоночнике	После операции на позвоночнике
Сегментарная нестабильность	5 5,4±2,3	3 3,2±1,8	2 2,2±1,5	1 1,1±1,1
Дегенеративный сколиоз	8 8,6±2,9	1 1,1±1,1	1 1,1±1,1	-
Спондилолистез	26 28,0±4,7	4 4,3±2,1	3 3,2±1,8	1 1,1±1,1
Стеноз передний (дисковый)	13 14,0±3,6	3 3,2±1,8	3 3,2±1,8	-
Стеноз циркулярный	41 44,0±5,1	8 8,6±2,9	6 6,5±2,5	2 2,2±1,5
Всего	93 100,0	19 20,4±4,2	15 16,1±3,8	4 4,3±2,1

Таблица 6.

Динамика показателя VAS у больных с HSS, лечившихся на базе нейровертебрологического отделения, в процессе лечения

Вид лечения	Показатель VAS в динамике			
	При поступлении	По завершении лечения	Через 3 месяца после лечения	Через 6 месяцев после лечения
Оперативное, n=64	7,78±0,96 Me=8,0 (6,0-10,0)	2,38±0,89* Me=2,0 (1,0-5,0)	2,26±0,94* Me=2,0 (1,0-5,0)	2,33±0,95* Me=2,0 (1,0-5,0)
Консервативное, n=29	7,0±1,07 Me=7,0 (6,0-9,0)	5,25±1,04* Me=5,0 (4,0-7,0)	5,63±1,3* Me=5,5 (4,0-7,0)	5,25±1,49* Me=5,5 (3,0-7,0)
Всего, n=93	7,7±0,99 Me=8,0 (6,0-10,0)	2,65±1,22* Me=2,0 (1,0-7,0)	2,58±1,38* Me=2,0 (1,0-7,0)	2,6±1,31* Me=2,0 (1,0-7,0)

Примечание: * – означает статистически значимое различие (p<0,05) с показателем VAS при поступлении.

Таблица 7.

Динамика индекса ODI у больных с HSS, лечившихся на базе нейровертебрологического отделения, в процессе лечения

Вид лечения	Индекс ODI в динамике		
	При поступлении	По завершении лечения	Через 6 месяцев после лечения
Оперативное, n=64	77,7±10,84 Me=76,0 (45,0-92,0)	46,82±9,05* Me=45,0 (25,0-76,0)	43,28±8,2* Me=42,0 (25,0-76,0)
Консервативное, n=29	73,2±12,05 Me=74,0 (56,0-90,0)	52,6±13,07* Me=46,0 (42,0-74,0)	52,0±13,56* Me=46,0 (42,0-74,0)
Всего, n=93	77,42±10,89 Me=76,0 (45,0-92,0)	47,17±9,33 Me=45,0* (25,0-76,0)	43,8±8,75 Me=42,0* (25,0-76,0)

Примечание: * – означает статистически значимое различие (p<0,05) с индексом ODI при поступлении.

Это может говорить о недооценке вертебрального компонента хирургами-ортопедами и необходимости совершенствования предоперационного планирования при HSS, особенно в определении этапности лечения.

Результаты лечения пациентов исследуемой группы представлены в таблице 6 (динамика оценки по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) и таблице 7 (индекс ODI).

Данные таблиц показывают, что в изученной группе пациентов с HSS и доминированием вертебральной патологии, благодаря проведенному лечению, наблюдалась положительная динамика как при оперативном, так и консервативном лечении. Вместе с тем, следует отметить, что результаты

оперативного лечения были статистически значимо лучше по сравнению с консервативным лечением. Это ставит вопрос о более точном разграничении показаний к оперативному и консервативному лечению, уточнению показаний к хирургическим вмешательствам на позвоночнике у пациентов с HSS и порядка выбора лечебной тактики при сопоставимой тяжести суставной и вертебральной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетанная дегенеративно-дистрофическая патология тазобедренных суставов и пояснично-

крестцового отдела позвоночника, сопровождающееся взаимоотношением, описана в литературе под термином коксовертебральный синдром или hip-spine syndrome, основную роль в развитии которого играют биомеханические нарушения в системе «тазобедренные суставы – таз – позвоночник».

Проявления вертебральной патологии при развитии HSS могут быть разделены 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.

Отмечено, что в исследуемой группе из 93 пациентов с HSS основными патологическими вертебральными проявлениями были спондилолистез (26/28,0±4,7%) и циркулярный (концентрический) стеноз (41/44,0±5,1%), для лечения которых использовались хирургические декомпрессивно-стабилизирующие методики лечения. Результаты оценки болевого синдрома и качества жизни пациентов после оперативного лечения были статистически значимо лучше по сравнению с консервативным лечением.

А.Н. Лихолетов

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С HIP-SPINE СИНДРОМОМ ПРИ ДОМИНИРОВАНИИ ВЕРТЕБРАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА

В статье приведен ретроспективный анализ лечения 93 пациентов с сочетанной дегенеративно-дистрофической патологией пояснично-крестцового

отдела позвоночника и тазобедренных суставов, укладывающийся в современное понятие о hip-spine синдроме. Проявления вертебральной патологии при

развитии HSS были разделены 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. Отмечено, что в исследуемой группе преобладали основными патологическими вертебральными проявлениями HSS были спондилолистез (26/28,0±4,7%) и циркулярный (концентрический) стеноз (41/44,0±5,1%),

для лечения которых использовались хирургические декомпрессивно-стабилизирующие методики лечения. Результаты оценки болевого синдрома и качества жизни пациентов после оперативного лечения были статистически значимо лучше по сравнению с консервативным лечением.

Ключевые слова: сочетанная дегенеративно-дистрофическая патология позвоночника и суставов, hip-spine синдром, коксовертебральный синдром.

A.N. Likholetov

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

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH HIP-SPINE SYNDROME DOMINATED WITH A VERTEBRAL COMPONENT

The article presents a retrospective analysis of the treatment of 93 patients with combined degenerative-dystrophic pathology of the lumbosacral spine and hip joints, which fits into the modern concept of hip-spine syndrome. The manifestations of vertebral pathology during the development of HSS were divided into 5 main subgroups, in each of which respectively prevail: 1) segmental instability; 2) degenerative scoliosis; 3) spondylolisthesis; 4) anterior (disc) stenosis of the spinal canal; 5) circular (concentric) stenosis of the spinal canal. It was noted that the main pathological vertebral manifes-

tations of HSS prevailed in the study group: spondylolisthesis (26 / 28.0 ± 4.7%) and circular (concentric) stenosis (41 / 44.0 ± 5.1%), for the treatment of which surgical decompression and stabilization methods of treatment. The results of assessing the pain syndrome and the quality of life of patients after surgical treatment were statistically significantly better than those of conservative treatment.

Key words: combined degenerative-dystrophic pathology of the spine and joints, hip-spine syndrome, coxovertebral syndrome.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вакуленко В.М., Худобин В.Ю., Бублик Л.А. Дегенеративно-дистрофические поражения тазобедренных суставов и позвоночника. Травма. 2000; 1 (1): 24-26.
2. Сикилинда В.Д., Алабут А.В. Проблемы диагностики и лечения больных с синдромом Hip-spine. Главный врач Юга России. 2015; 4 (46): 24-26.
3. 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.
4. 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.
5. Ben-Galim P., Ben-Galim T., Rand N. The effect of total hip replacement surgery on low back pain in severe osteoarthritis of the Spine. 2007; 32 (19): 2099-2102.
6. Хвисьюк А.Н. Тазобедренно-поясничный синдром (патогенез, диагностика, принципы лечения): автореф. дис. д-ра мед. наук: спец. 14.01.21 «Травматология и ортопедия». Харьков; 2002. 28.
7. Шурова Е.Н., Хомченков М.В., Камшилов Б.В. и др. Дифференциальная диагностика hip-spine синдрома на этапе предоперационной подготовки. Гений ортопедии. 2012; 4: 125-127.
8. Burns S., Mintken P. Sign of the buttock in a patient status post total hip arthroplasty. J Orthop Sports. 2010; 40 (6): 377.
9. Prather H., Van Dillen L.R., Kymes S.M., Armbrecht M.A., Stwalley D., Clohisy J.C. Impact of coexistent lumbar spine

REFERENCES

1. Vakulenko V.M., Khudobin V.Yu., Bublik L.A. Degenerativno-distroficheskie porazheniya tazobedrennykh sustavov i pozvonochnika. Travma. 2000; 1 (1): 24-26 (in Russian).
2. Sikilinda V.D., Alabut A.V. Problemy diagnostiki i lecheniya bol'nykh s sindromom Hip-spine. Glavnyi vrach Yuga Rossii. 2015; 4 (46): 24-26 (in Russian).
3. Kotel'nikov A.O. Differentsirovannyi podkhod k lecheniyu patsientov s degenerativnoi patologiei kompleksa «poyasnichnyi otdel-taz-tazobedrennye sustavy» s pozitsii otsenki sagittal'nogo balansa tulovishcha: dis...k-ta med. nauk. Kurgan; 2021; 6-23 (in Russian).
4. Negreeva M.B., Larionov S.N., Sorokovikov V.A., Shenderov V.A. Biomekhanicheskie aspekty issledovaniya degenerativno-distroficheskikh zabolevaniy poyasnichnogo otdela pozvonochnika i tazobedrennykh sustavov (obzor literatury). Byulleten' VSTsN SO RAMN. 2013; 5 (93): 187-190 (in Russian).
5. Ben-Galim P., Ben-Galim T., Rand N. The effect of total hip replacement surgery on low back pain in severe osteoarthritis of the Spine. 2007; 32 (19): 2099-2102.
6. Khvisyuk A.N. Tazobedrenno-poyasnichnyi sindrom (patogenez, diagnostika, printsipy lecheniya): avtoref. dis. d-ra med. nauk: spets. 14.01.21 «Travmatologiya i ortopediya». Khar'kov; 2002. 28 (in Russian).
7. Shchurova E.N., Khomchenkov M.V., Kamshilov B.V. i dr. Differentsial'naya diagnostika hip-spine sindroma na etape predoperatsionnoi podgotovki. Genii ortopedii. 2012; 4: 125-127 (in Russian).
8. Burns S., Mintken P. Sign of the buttock in a patient status post total hip arthroplasty. J Orthop Sports. 2010; 40 (6): 377.
9. Prather H., Van Dillen L.R., Kymes S.M., Armbrecht M.A., Stwalley D., Clohisy J.C. Impact of coexistent lumbar spine disorders on clinical outcomes and physician charges as-

- disorders on clinical outcomes and physician charges associated with total hip arthroplasty. *Spine J.* 2012; 12 (5): 363-369. doi: 10.1016/j.spinee.2011.11.002
10. Продан А.И., Хвисюк А.Н. Корреляция параметров сагиттального позвоночно-тазового баланса и дегенеративных изменений нижнепоясничных сегментов. *Хирургия позвоночника.* 2007; 1: 4-51.
 11. Roussouly 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.
 12. Котельников А.О., Рябых С.О., Бурцев А.В. «Hip-spine» синдром – взгляд на проблему с точки зрения биомеханики. *Гений ортопедии.* 2019; 25 (4): 541-549. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-541-549.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Картавых Р.А., Борщенко И.А., Чмутин Г.Е., Басков А.В. Хирургическое лечение пациентов с дегенеративным спондилолистезом I степени и спинальным стенозом методом мини-инвазивной двусторонней декомпрессии. *Хирургия позвоночника 2020;* 17 (4): 33-42.
 17. Макиров С.К. Хирургическое лечение структурно-функциональных нарушений при остеохондрозе позвоночника: дис. ... д.мед.н. М.; 2006. 185.
 18. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957; 16 (4): 494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494.
 19. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: СПб: Фолиант; 2003. 432.
 20. Peacock J.L., Peacock P.J. *Oxford Handbook of Medical Statistics.* Oxford University Press; 2011: 517.
 21. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М.; 2004: 432.
 22. Fairbank J.C., Davies J.B. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy.* 1980; 66: 271-273.
 23. Hashimoto H., Komagata M., Nakai O. et al. Discriminative validity and responsiveness of the Oswestry Disability Index among Japanese outpatients with lumbar conditions. *Eur Spine J.* 2006; 15 (11): 1645-1650. doi: 10.1007/s00586-005-0022-7
 24. Радченко В.А., Корж Н.А. Практикум по стабилизации грудного и поясничного отделов позвоночника. Харьков: Прапор; 2004. 157.
 25. Ким Д., Ваккаро А., Дикман К., Чо Д., Ли С., Ким И. Позвоночник. Хирургическая анатомия и оперативная техника. М.: Издательство Панфилова; 2016: 848.
 - sociated with total hip arthroplasty. *Spine J.* 2012; 12 (5): 363-369. doi: 10.1016/j.spinee.2011.11.002
 10. Prodan A.I., Khvisyuk A.N. Korrelyatsiya parametrov sagittal'nogo pozvonочно-tazovogo balansa i degenerativnykh izmenenii nizhnepoyasnichnykh segmentov. *Khirurgiya pozvonochnika.* 2007; 1: 4-51 (in Russian).
 11. Roussouly 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.
 12. Kotel'nikov A.O., Ryabykh S.O., Burtsev A.V. «Hip-spine» sindrom – vzglyad na problemu s tochki zreniya biomekhaniki. *Genii ortopedii.* 2019; 25 (4): 541-549. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-541-549 (in Russian).
 13. 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 sindrome: khirurgicheskoe lechenie. *Kafedra travmatologii i ortopedii.* 2013; 3 (7): 4-10 (in Russian).
 14. 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 (in Russian).
 15. 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).
 16. 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).
 17. Makirov S.K. Khirurgicheskoe lechenie strukturno-funktsional'nykh narushenii pri osteokhondroze pozvonochnika: dis. ... d.med.n. M.; 2006. 185 (in Russian).
 18. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957; 16 (4): 494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494.
 19. Zaitsev V.M., Lifyandskii V.G., Marinkin V.I. *Prikladnaya meditsinskaya statistika:* SPb: Foliant; 2003. 432 (in Russian).
 20. Peacock J.L., Peacock P.J. *Oxford Handbook of Medical Statistics.* Oxford University Press; 2011: 517.
 21. Belova A.N. *Shkaly, testy i oprosniki v nevrologii i neurokhirurgii.* M.; 2004: 432 (in Russian).
 22. Fairbank J.C., Davies J.B. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy.* 1980; 66: 271-273.
 23. Hashimoto H., Komagata M., Nakai O. et al. Discriminative validity and responsiveness of the Oswestry Disability Index among Japanese outpatients with lumbar conditions. *Eur Spine J.* 2006; 15 (11): 1645-1650. doi: 10.1007/s00586-005-0022-7
 24. Radchenko V.A., Korzh N.A. *Praktikum po stabilizatsii grudnogo i poyasnichnogo otdelov pozvonochnika.* Khar'kov: Prapor; 2004. 157 (in Russian).
 25. Kim D., Vakkaro A., Dikman K., Cho D., Li S., Kim I. *Pozvonochnik. Khirurgicheskaya anatomiya i operativnaya tekhnika.* M.: Izdatel'stvo Panfilova; 2016: 848 (in Russian).

УДК 616.36-002.3-089.81-073.432.19

А.Д. Зубов, А.Г. Осипов, Г.Г. Пилюгин, Г.А. Осипов

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

ОЦЕНКА ЛОКАЛИЗАЦИИ АБСЦЕССОВ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ ПО СЕГМЕНТАМ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Абсцессы печени (АП) – группа тяжелых заболеваний различной этиологии, характеризующаяся наличием гнойной полости в печени. Ее частота в общем хирургическом стационаре достигает 0,5% и имеет устойчивую тенденцию к возрастанию [1, 14].

Патогенетически выделяют холангиогенные, пилефлебические, посттравматические; криптогенные и другие АП [2, 7]. Пилефлебические (гематогенные) АП являются следствием гнойного (септического) тромбоза воротной вены и ее ветвей [3, 7, 14]. При воспалительных заболеваниях органов брюшной полости в воротную вену попадают инфицированные эмболы и отдельные микроорганизмы. Часть их, не подвергнутая разрушению звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами, способна фиксироваться в синусоидных капиллярах, вызывая интенсивную воспалительную реакцию. В настоящее время причиной пилефлебических АП чаще является острый или хронический панкреатит, дивертикулит сигмовидной кишки, реже – неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, аппендицит, перитонит и сепсис. Попадание инфекции в печень с развитием АП артериальным путем может наблюдаться только при несостоятельности иммунных механизмов или чрезвычайно тяжелом течении сепсиса, поскольку в иных случаях возбудители инфекции задерживаются в легочных капиллярах, фагоцитарная активность в которых весьма высока [14].

Холангиогенные АП возникают как осложнение гнойного холангита различного происхождения на фоне холестаза [2, 9].

Посттравматические абсцессы печени могут развиваться после тупой травмы живота с разрывом ткани печени или ушивания ее после значительных разрывов [4, 7].

Существует еще ряд менее распространенных этиологических групп АП: ятрогенные АП (развиваются преимущественно после лечебных вмешательств при раке печени), контактные (при непосредственном распространении гнойно-воспалительного процесса с прилежащих структур) и пр. [6, 12, 13]. Выделяют так-

же криптогенные АП, причину которых установить не удается. Частота их велика – 25-57% и продолжает возрастать. Существует мнение, что причинами криптогенных АП могут быть заболевания, протекающие латентно, без клинической манифестации, например, дивертикулит и инфаркт печеночных долек вследствие спонтанного тромбоза печеночных сосудов [12]. Сведения о соотношении АП различной этиологии в литературе разноречивы [1-3, 13].

Аналізу локализации АП посвящены единичные исследования [8]. АП в правой доле печени встречаются в 4-5 раз чаще, чем в левой, что объясняется ее массивностью, более прямым углом отхождения и большим диаметром праводолевого ветви воротной вены [8]. Кроме того, элементы правой сосудисто-секреторной ножки глиссоновых ворот обычно имеют несколько больший диаметр, короткий ход и отходят от основного ствола печеночной артерии или воротной вены более пологим образом, нежели элементы левой доли [11]. Частое поверхностное расположение АП преимущественно вблизи ее верхнего полюса (до 70%) связывают с присасывающим действием дыхательных движений диафрагмы, способствующим устремлению тока крови в печеночных сосудах вверх [12]. Однако исследований, посвященных локализации по долям печени абсцессов с учетом их этиологии, в профильной литературе не найдено.

Ультразвуковое (УЗ) исследование в настоящее время является методом выбора в диагностике АП [10] и позволяет оценить количество, размеры и конфигурацию очагов, их локализацию и взаиморасположение с сосудистыми структурами и желчными путями, стадию воспалительного процесса и наличие его осложнений. Также могут быть уточнены причины заболевания, например, острый калькулёзный холецистит или жёлчная гипертензия доброкачественной или злокачественной природы [12].

Наличие неинвазивного высокоинформативного метода диагностики АП побудило к поиску закономерностей в распределении абсцессов по сегментам печени.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение закономерностей в локализации АП различной этиологии по данным ультразвукового исследования и оценка факторов риска развития пилефлебитических абсцессов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены все пациенты с АП, проходившие обследование и лечение в республиканской клинике за фиксированный период (10 лет) – 248 пациентов обоого пола возрастом 4-81 лет, средний возраст $48,0 \pm 13,6$ лет, медиана 59. Проведено УЗ обследование на УЗ сканерах AI-5200, HDI 5000, Logic 3, Aplio 500 с конвексным датчиком 3,5-5,0 МГц.

УЗИ в В-режиме проводили в соответствии со стандартизированным протоколом; для получения наиболее полной диагностической информации применяли полипозиционное сканирование из абдоминального, бокового, межреберного доступов при положении пациента лежа на спине, боку, сидя, в положении Тренделенбурга. Исследование осуществляли через межреберье. При необходимости использовали режим панорамного сканирования. Для оптимизации визуализации границ АП использовали режим иницированного колорайзинга.

Сопоставляя клинико-anamнестические и УЗ данные, определяли этиологию АП.

Оценку распределения локализации АП по сегментам производили для пилефлебитических, посттравматических и холангиогенных абсцессов – всего 226 пациентов. Сегмент печени считали пораженным при наличии в нем одного или нескольких абсцессов. При расположении крупных АП в нескольких сегментах при оценке локализации учитывали исходный локус

возникновения, ориентируясь на центр гнойной полости. У одного пациента могли быть АП в нескольких сегментах печени, каждый из которых учитывали. Частоту поражения каждого из сегментов печени рассчитывали в процентах от количества пациентов с АП и общего количества пораженных сегментов в этиологической группе. Таким образом, количество пораженных сегментов не соответствовало количеству больных, в связи с чем сумма частот поражения сегментов в каждой из этиологических групп превышала 100,0%.

Для выявления синдрома избыточного бактериального роста 76 пациентам в т.ч. 40 с пилефлебитическими и 36 с посттравматическими АП, был проведен водородный дыхательный тест по стандартной методике (ЕС 60 Gastrolyzer 2) при чувствительности сенсора 1 ppm.

В работе использовали общепризнанные методы параметрической и непараметрической статистики. Сравнение удельных долей производили по методу хи-квадрат (χ^2), сравнение распределения пилефлебитических АП по сегментам печени в этиологических группах – по U-критерию Уилкоксона-Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология АП отображена в таблице 1.

Наибольшую часть изучаемой группы – 159 (61,4±3,0%) составили больные с пилефлебитическими АП. Реже встречались посттравматические – 36 (14,5±2,2%) и холангиогенные – 32 (12,9±2,1%) абсцессы. Также были выявлены единичные случаи контактных АП – у 3 (1,2±0,7%) больных, которые с связи с малым объемом группы в дальнейшем анализе не учитывали. В 17 (6,9±1,6%) случаях установить этиологию АП не удалось.

Распределение абсцессов по сегментам печени зависело, в частности, от объема последних. В связи с отсутствием в профильной литературе сведений о нормальных объемах сегментов пе-

Распределение пациентов по этиологии абсцессов печени

Таблица 1.

Этиология абсцесса	Единичный		Множественные		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пилефлебитический	140	56,5	19	7,7	159	64,1
Посттравматический	26	10,5	10	4,0	36	14,5
Холангиогенный	4	1,6	27	10,9	31	12,5
Контактный	1	0,4	2	0,8	3	1,2
Не установлена	17	6,9	2	0,8	19	7,7
Всего	188	75,8	60	24,2	248	100,0

чени провести статистический анализ частоты АП на единицу объема не представлялось возможным.

Однако были выявлены и закономерности, неоднотипные для этиологических групп, т.е. которые нельзя было объяснить различиями в объемах сегментов печени. Так, на рисунке 1 приведено распределение локализаций АП разной этиологии по сегментам. Как в абсолютных значениях, так и в удельном весе от общего количества пациентов и количества пораженных сегментов наблюдается одна и та же зако-

номерность – на фоне однотипного распределения холангиогенных и посттравматических АП для пилефлебитических абсцессов наблюдается пик частоты на уровне VII сегмента, нехарактерный для АП иной этиологии.

Пилефлебитические АП, как показали полученные данные, выявлялись в VII сегменте печени в 72 (45,3% от количества пациентов, 38,1% от числа пораженных сегментов) случаях, значительно чаще, чем в других сегментах печени ($p < 0,05$). Распределение пилефлебитических АП по сегментам печени статистически значимо ($p < 0,05$) отличалось от такового для посттравматических и холангиогенных АП. Кроме того, удельный вес случаев локализации абсцесса в VII сегменте печени для пилефлебитических АП – 72 (45,3%) – был достоверно больше, чем для посттравматических – 8 (22,2%) ($p < 0,01$) и холангиогенных – 7 (22,6%) ($p < 0,05$) абсцессов, причем различий в частоте локализованных в VII сегменте печени посттравматических и холангиогенных абсцессов не выявлено ($p > 0,05$).

Также отмечено значительное количество случаев локализации пилефлебитических АП в VIII (в 41 – 25,8%) и V (в 28 – 17,6%) сегментах печени, однако сравнение по этим показателям с посттравматическими (соответственно 11 (30,6%) и 9 (29,0%)) и холангиогенными (соответственно 9 (25,0%) и 10 (32,3%)) АП не выявило статистически значимых отличий.

Полученные данные позволяют определить приоритетность VII сегмента печени в развитии пилефлебитических АП. Данный факт, по нашему мнению, обусловлен анатомически архитектоникой воротной вены, в частности, наиболее прямым ходом сегментарной ветви к VII сегменту. Так, на рисунке 2 на УЗ снимке представлены множественные пилефлебитические абсцессы VII сегмента печени (1) и подходящая

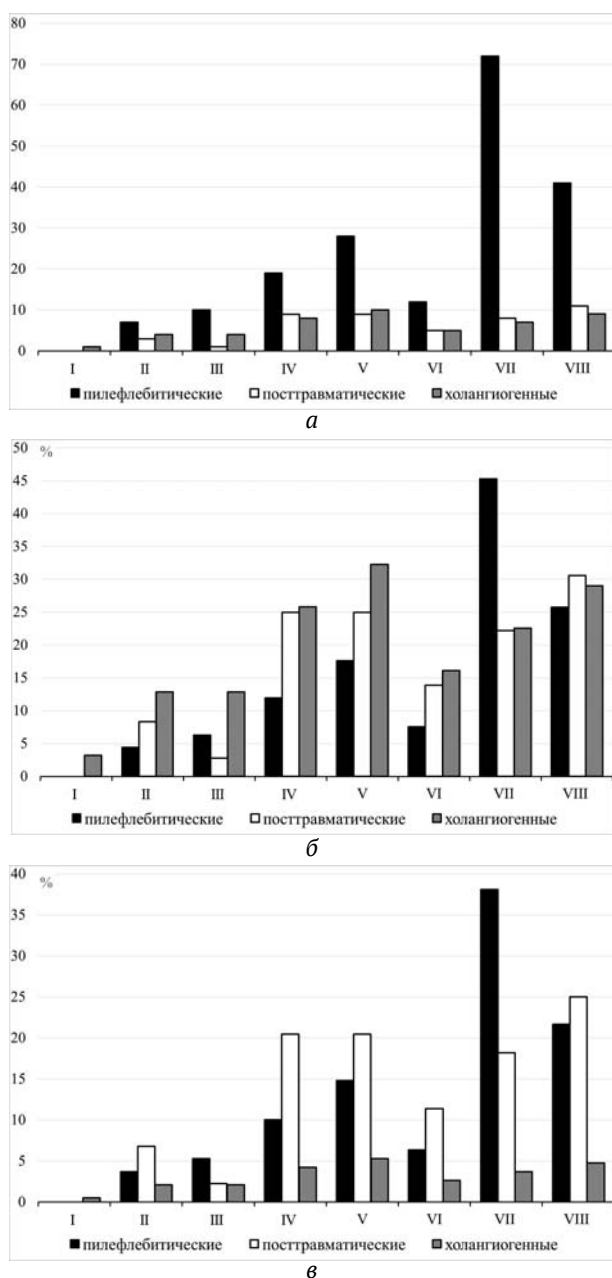


Рис. 1. Распределение АП по сегментам печени: а – абсолютное количество, б – % от объема этиологической группы, в – % от количества пораженных сегментов в этиологической группе



Рис. 2. УЗ изображение множественных пилефлебитических АП VII сегмента печени (1) и сегментарной ветви воротной вены (2)

Таблица 2.

Причины развития пилефлебитических абсцессов печени

Заболевание	абс.	%
Хронический бактериальный колит	82	51,6
Неспецифический язвенный колит	21	13,2
Болезнь Крона	14	8,8
Дивертикулит	11	6,9
Аппендицит, аппендикулярный абсцесс	9	5,7
Аднексит	3	1,9
Инфицированный геморрой	1	0,6
Параректальный свищ	1	0,6
Не установлена	17	10,7
Всего	159	100,0

к ним прямая сегментарная ветвь портальной вены (2).

Такие анатомические особенности создают условия для преимущественно ламинарного кровотока в указанной сегментарной ветви с минимальной турбулентностью, что предрасполагает к более активному заносу инфицирующего агента по системе воротной вены. Инфицирующим агентом могут выступать, в частности, бактериальные комплексы, переносимые кровью от кишечника при воспалительных его заболеваниях.

Анализ причин развития пилефлебитических АП показал, что таковыми в большинстве – 137 (86,2% от объема этиологической группы) случаев являлись воспалительные заболевания органов брюшной полости (табл. 2.).

В 17 (10,7%) случаях клинико-anamnestический анализ не позволил выявить заболеваний, послуживших причиной развития пилефлебитического АП. Было высказано предположение о влиянии синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) на возникновение пилефлебитического АП.

Для подтверждения этого предположения 40 пациентам с пилефлебитическими АП, в т.ч. 10 с неустановленной причиной развития, после лечения АП было проведено обследование на предмет выявления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). Для сравнения тесты на СИБР были проведены 36 пациентам с посттравматическими АП.

У 8 (20,0%) из 40 пациентов с пилефлебитическими АП был выявлен СИБР, в т.ч. у 7 из 10 па-

циентов с пилефлебитическими АП неустановленного происхождения. Среди больных с посттравматическими АП СИБР был выявлен только в 2 (5,6%) случаях, что значимо ($p < 0,05$) меньше, чем при пилефлебитических АП.

Полученные данные подтверждают предположение о том, что СИБР является фактором риска развития пилефлебитического АП и дают основание рекомендовать проведение УЗ исследования печени с прецизионным осмотром VII, VIII и V сегментов пациентам с острыми и хроническими заболеваниями кишечника при подозрении на наличие гнойного процесса.

ВЫВОДЫ

1. Среди абсцессов печени преобладают пилефлебитические, которые выявляются у $61,4 \pm 3,0\%$ от общего количества пациентов с данной патологией

2. Наиболее частым местом локализации пилефлебитических АП, по данным УЗ исследования, являются VII, VIII и V сегменты печени (всего 88,7%), что, вероятно, обусловлено особенностями привнесения и распространения патологического агента. Достоверных различий в частоте локализации холангиогенных и посттравматических АП по сегментам печени не выявлено.

3. Синдром избыточного бактериального роста является фактором риска развития пилефлебитического АП, что указывает на необходимость УЗ исследования печени с прецизионным осмотром VII, VIII и V сегментов при подозрении на наличие абсцесса печени.

А.Д. Зубов, А.Г. Осипов, Г.Г. Пилюгин, Г.А. Осипов

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

ОЦЕНКА ЛОКАЛИЗАЦИИ АБСЦЕССОВ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ ПО СЕГМЕНТАМ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью работы явилось изучение закономерностей в локализации абсцессов печени различной этиологии по данным ультразвукового исследования и оценка факторов риска пилефлебитических абсцессов.

Материал и методы. В исследование были включены все пациенты с абсцессами печени, проходившие обследование и лечение в республиканской клинике в течение 10 лет – 248 пациентов возрастом 4-81 лет. Всем больным выполнено ультразвуковое исследование по стандартизированному протоколу, а также по липозиционное сканирование с использованием дополнительных режимов. Этиологию абсцесса печени определяли на основании клинико-анамнестических данных. Оценку распределения локализации абсцессов по сегментам печени производили для пилефлебитических, посттравматических и холангиогенных абсцессов – всего 226 пациентов. У части пациентов абсцессы были множественными и располагались в нескольких сегментах, что также учитывалось. У 76 пациентов (40 с пилефлебитическими и 36 с посттравматическими абсцессами) проведен водородный дыхательный тест для диагностики синдрома избыточного бактериального роста.

Результаты. Пациенты с пилефлебитическими абсцессами составили 61,4±3,0% от объема изучаемой группы, с посттравматическими – 14,5±2,2%, холангиогенными – 12,9±2,1%, контактными – 1,2±0,7%. В 6,9±1,6% случаев установить этиологию абсцесса печени не удалось.

Значимых различий между холангиогенными и посттравматическими абсцессами в распределении по сегментам печени не выявлено. Однако для пилефлебитических абсцессов установлено значительное количество случаев локализации в VII сегменте (45,3% от количества пациентов, 38,1% от числа пораженных сегментов), что было нехарактерно для абсцессов иной этиологии. Распределение пилефлебитических абсцессов по сегментам печени статистически значимо ($p<0,05$) отличалось от такового для посттравматических и холангиогенных абсцессов. Пилефлебитические абсцессы выявлялись в VII сегменте печени значимо чаще, чем в других сегментах печени ($p<0,05$). Кроме того, удельный вес случаев локализации абсцесса в VII сегменте печени для пилефлебитических абсцессов – 45,3% – был достоверно больше,

чем для посттравматических – 22,2% ($p<0,01$) и холангиогенных – 22,6% ($p<0,05$) абсцессов, причем различий между посттравматическими и холангиогенными абсцессами не выявлено ($p>0,05$). Также отмечено значительное количество случаев локализации пилефлебитических абсцессов в VIII (25,8%) и V (17,6%) сегментах печени, однако сравнение с частотой локализации посттравматических (соответственно 30,6% и 29,0%) и холангиогенных (соответственно 25,0% и 32,3%) абсцессов не выявило статистически значимых отличий. Полученные данные позволяют определить приоритетность VII сегмента печени в развитии пилефлебитических абсцессов. Данный факт, по нашему мнению, обусловлен анатомически архитектоникой воротной вены.

Причиной развития пилефлебитических абсцессов печени в большинстве случаев – 86,2% от объема этиологической группы – являлись воспалительные заболевания органов брюшной полости. У 20,0% пациентов с пилефлебитическими абсцессами был выявлен синдром избыточного бактериального роста. Среди больных с посттравматическими абсцессами таковой был выявлен только в 5,6% случаях, что значимо ($p<0,05$) меньше. Полученные указывают, что синдром избыточного бактериального роста является фактором риска развития пилефлебитического абсцесса печени.

Выводы. Таким образом, среди абсцессов печени преобладают пилефлебитические. Наиболее часто они локализуются, по данным ультразвукового исследования, в VII, VIII и V сегментах печени (всего 88,7%), что, вероятно, обусловлено особенностями привнесения и распространения патологического агента. Достоверных различий в частоте распределения холангиогенных и посттравматических абсцессов по сегментам печени не выявлено. Синдром избыточного бактериального роста является фактором риска развития пилефлебитического абсцесса печени, что указывает на целесообразность ультразвукового исследования печени у таких пациентов с прецизионным осмотром VII, VIII и V сегментов для выявления возможного гнойного процесса.

Ключевые слова: абсцесс печени, ультразвуковое исследование, этиология, факторы риска.

A.D. Zubov, A.G. Osipov, G.G. Pilyugin, G.A. Osipov

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

ASSESSMENT OF LOCALIZATION OF LIVER ABSCESES OF VARIOUS ETIOLOGIES BY SEGMENTS OF ULTRASOUND DATA

The aim was to study the regularities in the localization of liver abscesses of various etiologies according to ultrasound data and to assess the risk factors for pileflebitic abscesses.

Material and methods. The study included all patients with liver abscesses who underwent examination and

treatment at the clinic for 10 years – 248 patients aged 4-81 years. All patients underwent standard and polypositional ultrasound examination. The etiology of liver abscess was determined by clinical and anamnestic data. The distribution of the localization of abscesses by liver segments was evaluated for pileflebitic, posttraumat-

ic and cholangiogenic abscesses – a total of 226 patients. In some patients, abscesses were multiple and located in several segments, which was also taken into account. In 76 patients (40 with pylephlebitic and 36 with posttraumatic abscesses), a hydrogen breath test was performed to diagnose bacterial overgrowth syndrome.

Results. Patients with pileflebitic abscesses accounted for 61.4±3.0% of the study group, with posttraumatic – 14.5±2.2%, cholangiogenic – 12.9±2.1%, contact – 1.2±0.7%. In 6.9±1.6% of cases, it was not possible to establish the etiology of liver abscess.

There were no significant differences between cholangiogenic and posttraumatic abscesses in the distribution of liver segments. However, for pileflebitic abscesses, a significant number of cases of localization in segment VII were found (45.3% of the patients, 38.1% of the affected segments), which not confirmed for abscesses of a different etiology. The distribution of pileflebitic abscesses by liver segments was different from that for posttraumatic and cholangiogenic abscesses ($p < 0.05$). Pileflebitic abscesses were detected in the VII segment of the liver significantly more often than in other segments of the liver ($p < 0.05$). In addition, the proportion of cases of abscess localization in the VII segment of the liver for pileflebitic abscesses – 45.3% – was significantly higher than for posttraumatic – 22.2% ($p < 0.01$) and cholangiogenic abscesses – 22.6% ($p < 0.05$), and no differences between posttraumatic and cholangiogenic abscesses were revealed ($p > 0.05$). There were also a significant number of cases of localization of pileflebitic abscesses in the VIII (25.8%) and V (17.6%) segments of the liver, however, comparison with the frequency of localization of post-

traumatic (30.6% and 29.0%, respectively) and cholangiogenic (25.0% and 32.3%, respectively) abscesses revealed no statistically significant differences. The data obtained make it possible to determine the priority of the VII segment of the liver in the development of pileflebitic abscesses. This fact, in our opinion, is due anatomically to the architectonics of the portal vein.

The cause of the development of pileflebitic liver abscesses in most cases – 86.2% – were abdominal inflammatory diseases. In 20.0% of patients with pileflebitic abscesses, the syndrome of excessive bacterial growth was detected. Among patients with posttraumatic abscesses, such was detected only in 5.6% of cases ($p < 0.05$). The results indicate that the syndrome of excessive bacterial growth is a risk factor for the development of a pileflebitic liver abscess.

Conclusion. Thus, pileflebitic abscesses predominate among liver abscesses. They are most often localized, according to ultrasound, in the VII, VIII and V segments of the liver (only 88.7%), which is probably due to the peculiarities of the introduction and spread of the pathological agent. There were no significant differences in the frequency of distribution of cholangiogenic and posttraumatic abscesses by liver segments. The syndrome of excessive bacterial growth is a risk factor for the development of a pileflebitic liver abscess, which indicates the feasibility of ultrasound examination of the liver in such patients with precision examination of segments VII, VIII and V to identify a possible purulent process.

Key words: liver abscess, ultrasound examination, etiology, risk factors.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллоев Ф.М., Фарзонаи И., Назаров Ш.К., Рахимова С.У., Давлатов Х.Х., Саидов С. Ультразвуковое и компьютерное томографическое исследование в диагностике абсцесса печени и проведение мини-инвазивных лечебных вмешательств. Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. 2020; 1: 19-23.
2. Бойко В.В., Вовк В.А. Применение миниинвазивных вмешательств при лечении холангиогенных абсцессов печени. Новости хирургии. 2019; 27 (4): 386-393. doi: 10.18484/2305-0047.2019.4.386
3. Бушланов П.С., Мерзликин Н.В., Семичев Е.В., Цхай В.Ф. Современные тенденции в лечении абсцессов печени. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2018; 177 (6): 87-90. doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-6-87-90
4. Вилсон Дж.И. Посттравматические абсцессы печени: ультразвуковая диагностика и мини-инвазивное эхоконтролируемое лечение. Травма. 2014; 15 (3): 112-119.
5. Дзидзава И.И., Котив Б.Н., Аполлонов А.А., Смородский А.В., Слободяник А.В., Солдатов С.А., Кудрявцева А.В., Дмитроченко И.В., Афанасьев А.А. Современные подходы к диагностике и лечению бактериальных абсцессов печени. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018; 1 (61): 209-215. doi: 10.5281/zenodo.835786
6. Зельтер П.М., Сидоров Е.А., Крамм Е.К., Соловов Д.В. КТ-паттерны в дифференциальной диагностике этиологии абсцессов печени. Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2021; 1 (49): 58-62. doi: 10.20340/vmi-rvz.2021.1.CLIN.6
7. Zubov A.D., Vilson Dzh.I. Абсцессы печени: этиологические факторы и диагностические ошибки. Вестник Клуба Панкреатологов. 2015; 2 (27): 37-42.
8. Калита Н.Я., Ничитайло М.Е., Котенко О.Г. Этиология,

REFERENCES

1. Abdulloev F.M., Farzonai I., Nazarov Sh.K., Rakhimova S.U., Davlatov Kh.Kh., Saidov S. Ul'trazvukovoe i komp'yuternoe tomograficheskoe issledovanie v diagnostike abscessa pecheni i provedenie mini-invazivnykh lechebnykh vmeshatel'stv. Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya. 2020; 1: 19-23 (in Russian).
2. Boiko V.V., Vovk V.A. Primenenie miniinvazivnykh vmeshatel'stv pri lechenii kholangiogennykh abscessov pecheni. Novosti khirurgii. 2019; 27 (4): 386-393 (in Russian). doi: 10.18484/2305-0047.2019.4.386
3. Bushlanov P.S., Merzlikin N.V., Semichev E.V., Tskhai V.F. Sovremennye tendentsii v lechenii abscessov pecheni. Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova. 2018; 177 (6): 87-90 (in Russian). doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-6-87-90
4. Vilson Dzh.I. Posttravmaticheskie abscessy pecheni: ul'trazvukovaya diagnostika i mini-invazivnoe ekhokontroliruemoe lechenie. Travma. 2014; 15 (3): 112-119 (in Russian).
5. Dzidzava I.I., Kotiv B.N., Apollonov A.A., Smorodskii A.V., Slobodyanik A.V., Soldatov S.A., Kudryavtseva A.V., Dmitrochenko I.V., Afanas'ev A.A. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu bakterial'nykh abscessov pecheni. Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii. 2018; 1 (61): 209-215 (in Russian). doi: 10.5281/zenodo.835786
6. Zel'ter P.M., Sidorov E.A., Kramm E.K., Solovov D.V. KT-patterny v differentsial'noi diagnostike etiologii abscessov pecheni. Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz». Reabilitatsiya, Vrach i Zdorov'e. 2021; 1 (49): 58-62 (in Russian). doi: 10.20340/vmi-rvz.2021.1.CLIN.6
7. Zubov A.D., Vilson Dzh.I. Abscessy pecheni: etiologicheskie faktory i diagnosticheskie oshibki. Vestnik Kluba Pankreatologov. 2015; 2 (27): 37-42 (in Russian).

- патогенез и клинко-диагностические аспекты абсцесса печени. *Клінічна хірургія*. 2004; 10: 54-58. doi: 10.1093/bmb/ldz032
9. Трошина С.А., Степанова Ю.А., Вишнеvский В.А. Множественные холангиогенные абсцессы печени при кистозной трансформации желчных протоков. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25 (4): 144-152. doi: 10.16931/1995-5464.20204144-152
 10. Хасанов А.Г., Шайбаков Д.Г., Шамсиев Р.Э., Фаязов Р.Р., Бадретдинов А.Ф., Бакиров С.Х., Махиянова Д.Р., Шайбакова К.Д. Пункционное лечение абсцессов печени. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 4: 132-138.
 11. Шаповальянц С.Т., Мьльников А.Т. Абсцессы печени. В кн. Савельев В.С., Кириенко А.И., ред. *Клиническая хирургия : национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 188-196.
 12. Dinnoo A., Barbier L., Soubrane O. Pyogenic liver abscess: an unusual cause. *J Visc Surg*. 2015; 152 (1): 77-78. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2015.01.007
 13. Malik A.A., Bari S.U., Rouf K.A., Wani K.A. Pyogenic liver abscess: Changing patterns in approach. *World J Gastrointest Surg*. 2010; 2 (12): 395-401. doi: 10.4240/wjgs.v2.i12.395
 14. Ahmed S., Chia C.L., Junnarkar S.P., Woon W., Shelat V.G. Percutaneous drainage for giant pyogenic liver abscess – is it safe and sufficient? *Am J Surg*. 2016; 211 (1): 95-101. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.03.002
 8. Kalita N.Ya., Nichitailo M.E., Kotenko O.G. Etiologiya, patogenez i kliniko-diagnosticheskie aspekty abstsessa pecheni. *Klinichna khirurgiya*. 2004; 10: 54-58 (in Russian). doi: 10.1093/bmb/ldz032
 9. Troshina S.A., Stepanova Yu.A., Vishnevskii V.A. Mnozhestvennye kholangiogennye abstsessy pecheni pri kistoznoi transformatsii zhelchnykh protokov. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*. 2020; 25 (4): 144-152 (in Russian). doi: 10.16931/1995-5464.20204144-152
 10. Khasanov A.G., Shaibakov D.G., Shamsiev R.E., Fayazov R.R., Badretdinov A.F., Bakirov S.Kh., Makhyanova D.R., Shaibakova K.D. Punktsionnoe lechenie abstsessov pecheni. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020; 4: 132-138 (in Russian).
 11. Shapoval'yants S.T., Myl'nikov A.T. Abstsessy pecheni. V kn. Savel'ev B.C., Kirienko A.I., red. *Klinicheskaya khirurgiya : natsional'noe rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media; 2009: 188-196 (in Russian).
 12. Dinnoo A., Barbier L., Soubrane O. Pyogenic liver abscess: an unusual cause. *J Visc Surg*. 2015; 152 (1): 77-78. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2015.01.007
 13. Malik A.A., Bari S.U., Rouf K.A., Wani K.A. Pyogenic liver abscess: Changing patterns in approach. *World J Gastrointest Surg*. 2010; 2 (12): 395-401. doi: 10.4240/wjgs.v2.i12.395
 14. Ahmed S., Chia C.L., Junnarkar S.P., Woon W., Shelat V.G. Percutaneous drainage for giant pyogenic liver abscess – is it safe and sufficient? *Am J Surg*. 2016; 211 (1): 95-101. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.03.002

УДК 616.314-089.28-06:616.716.8-018-092-089-084

В.В. Кубаренко, А.А. Ворожко, В.А. Клемин

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

ГАЛЬВАНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ ЧАСТИЧНЫМИ СЪЕМНЫМИ ПРОТЕЗАМИ С МЕТАЛЛИЧЕСКИМ И ПЛАСТМАССОВЫМ БАЗИСОМ

Научная проблема возникновения, механизмов развития и особенностей течения патологии окологлоточных тканей и челюстей при гальванических проявлениях в полости рта остается актуальной до настоящего времени. Необходимость научных разработок в данном направлении обусловлена частотой патологии, трудностью ее диагностики и лечения [1, 2].

Для изготовления несъемных зубных протезов наиболее часто используют неблагородные группы металлов, а также их сплавы [3]. Сплавы металлов зубных протезов подвергаются электрохимической коррозии и вызывают заболевания, обусловленные образованием гальванических токов, возникающих между металлическими протезами. Доказано, что присутствие сплавов металлов в полости рта небезразлично для местных тканей и для организма в целом.

Если электрические параметры между несъемными металлическими протезами исследованы достаточно полно [4, 5], то данных литературы по этому вопросу при протезировании пластиночными протезами являются весьма актуальными.

ЦЕЛЬ

Определить различия электрических величин в полости рта между металлическими частями зубных протезов у пациентов, пользующихся зубными протезами с акриловыми и металлическими базами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В процессе выполнения исследования, по разработанной нами методике, 87 больным изготовлено 98 съёмных пластиночных протезов с металлическим базисом и фарфоровыми зубами. У них были проведены исследования электрических величин между металлическими частями зубных протезов, которые сопоставлены с результатами аналогичных исследований 85 больных, которым изготовлены 93 пластмас-

совых пластиночных протеза по общепринятой технологии.

У обследованных лиц в полости рта находились разнообразные конструкции стальных несъемных зубных протезов.

Определение pH слюны, измерение величины потенциалов металлических частей зубных протезов, силы тока и электродвижущая сила (ЭДС) между ними проводились по общепринятым методикам [6].

При изучении pH смешанной слюны использовали индикаторные бумажки с цветными делениями [7, 8]. Впоследствии для этих целей применяли универсальный иономер ЭВ-74, который позволяет производить измерение концентрации водородных ионов в смешанной слюне по микрометоду. Этот же прибор использовали в клинической работе для определения потенциалов зубных протезов и ЭДС между ними.

Измерения силы тока прямым методом между металлическими частями зубных протезов проводили стрелочным микроамперметром М-906 с внутренним сопротивлением 1950 Ом. О величине тока судили по первому наибольшему отклонению стрелки микроамперметра. Измерения проводили с интервалом 25 с. Для измерения силы гальванического тока методом компенсации использовали специальный прибор-компенсатор [7, 8].

Во избежание искажения полученных результатов электроды при исследовании электрических характеристик использовались из того же материала, что и зубной протез, с которым контактировал электрод. В качестве электрода сравнения при измерении величины потенциалов использовали хлор-серебряный электрод промышленного изготовления ЭВЛ-1МЗ. Электроды прикладывали на боковых зубах несъемных протезов на середину жевательной поверхности, у фронтальных – на середину режущего края, а у

съёмных – на кламмеры или на оральную часть металлического базиса. Обследование больных проводилось натошак.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные исследования показали чрезвычайную вариабельность электрических величин.

Величины силы тока между металлическими включениями в полости рта у больных, пользующихся пластиночными протезами с металлическим базисом и фарфоровыми искусственными зубами, распределились следующим образом: По максимально определяемой величине в полости рта до 10 мкА у 35,1±5,4% больных, до 20 мкА у 37,6±5,5%, до 30 мкА у 18,2±4,4%, до 40 мкА у 6,5±2,1%, до 50 мкА у 2,6±1,8% (p=0,007). При этом у всех больных отмечались случаи полного отсутствия микротоков между металлическими включениями.

У больных, пользующихся пластмассовыми съёмными протезами, микротоки распределялись следующим образом. По максимально определяемым величинам микротоков у 30,5±5,4% больных до 10 мкА, у 45,8±5,9% до 20 мкА, у 18,1±4,5% до 30 мкА, у 2,8±1,9% до 40 мкА, у 2,8±1,9% до 50 мкА, а по минимально определяемым величинам у 59,7±5,7% до 10 мкА и у 40,3±5,7% до 20 мкА (p=0,031). Наибольшие величины тока определялись между паяными мостовидными протезами (12-47 мкА), а также мостовидными протезами и несъёмными паяными шинами (7-41 мкА). Между паяными шинами показатель микротоков находился в пределах от 8 до 27 мкА, одиночными коронками – от 1 до 12 мкА, вкладками – от 1 до 6 мкА; между одиночными металлическими коронками и мостовидными протезами – в пределах от 3 до 37 мкА, между коронками и паяными шинами – от 1 до 15 мкА, между вкладками и мостовидными протезами – от 2 до 11 мкА. Без съёмных протезов показатели микротоков между несъёмными протезами на челюсти с металлическим базисом и фарфоровыми зубами находились в пределах от 1 до 27 мкА, а с пластмассовыми съёмными протезами – от 1 до 24 мкА. При фиксации пластиночных протезов с металлическим базисом между несъёмными протезами, соприкасающимися с металлическим базисом, микротоки не определялись. В то же время после наложения съёмных пластмассовых протезов отмечалось увеличение величины микротока на 1-2 мкА.

Величина тока между металлическим базисом пластиночных протезов на одной челюсти и паяными мостовидными протезами, расположенными на противоположной челюсти, нахо-

дилось в пределах от 3 до 27 мкА, паяными шинами – от 5 до 12 мкА, одиночными коронками – от 1 до 18 мкА, вкладками – от 1 до 5 мкА.

Малые величины тока определялись между гнутым удерживающим кламмером пластиночных протезов и металлическими включениями (0-0,5 мкА). Необходимо отметить, что между гнутым кламмером и коронкой или вкладкой опорного зуба имеются микротоки, величина которых составляет 0-2 мкА, в редких случаях – до 4 мкА. В то же время между литым кламмером и коронкой или вкладкой опорного зуба ток не выявлен.

Данные непосредственных измерений ЭДС металлическими включениями распределялись следующим образом. У больных, пользующихся протезами с металлическим базисом и фарфоровыми зубами, по максимуму определяемой величины в полости рта до 100 мВ обнаруживалось у 45,2±12,84%, до 200 мВ – у 45,3±12,72%, до 300 мВ – у 9,5±4,53%, а по минимуму у всех больных величина ЭДС равнялась 0 (p<0,05).

У больных с пластмассовыми съёмными протезами по максимуму определяемой величины в полости рта до 100 мВ выявлено у 60,0±13,61%, до 200 мВ – у 33,3±10,65%, до 300 мВ – у 6,7±3,12%, по минимуму: до 100 мВ – у 66,7±8,38%, до 200 мВ – у 23,3±10,64%; свыше 200 мВ не определялось (p>0,05).

Величина ЭДС между мостовидными протезами и одиночными коронками находилась в пределах 30-320 мВ, несъёмными шинами – 40-250 мВ, одиночными коронками – 10-100 мВ, вкладками – 20-180 мВ. При непосредственном измерении ЭДС между металлическим базисом и несъёмными зубными протезами, расположенными на той же челюсти, определялась наименьшая её величина 0 мВ и наибольшая 20 мВ. Между удерживающими кламмерами пластмассовых пластиночных протезов и несъёмными зубными протезами показатель ЭДС находился в пределах от 10 до 120 мВ.

Определение величины потенциалов металлических включений полости рта проведено у 10 пациентов с металлическим базисом и фарфоровыми искусственными зубами, и у 17 с пластмассовыми съёмными протезами. Величина потенциалов вкладок находилась в пределах 70-110 мВ, одиночных коронок – 110-280 мВ, несъёмных паяных шин – 140-420 мВ, мостовидных протезов – 120-410 мВ, металлических базисов – 130-320 мВ. Потенциал зубных протезов, расположенных на одной челюсти, которые объединялись металлическим базисом в одно целое, находился в пределах 80-300 мВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов, пользующихся съёмными протезами с металлическим базисом, электрические величины были меньше и в ряде случаев отсутствовали. Это можно объяснить следующим. У больных с пластмассовым пластиночным протезом при наличии металлических несъёмных включений в полости рта

электрические заряды проходят между ними по слюне и тканям полости рта. При наличии на челюсти пластиночных протезов с металлическим базисом заряды проходят по металлическому базису. Это обусловлено высокой электропроводностью металла. При наличии пластмассового съёмного протеза этого не происходит, поэтому на ткани полости рта электрические заряды оказывают более вредное воздействие.

В.В. Кубаренко, А.А. Ворожко, В.А. Клемин

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

ГАЛЬВАНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ ЧАСТИЧНЫМИ СЪЕМНЫМИ ПРОТЕЗАМИ С МЕТАЛЛИЧЕСКИМ И ПЛАСТМАССОВЫМ БАЗИСОМ

У 87 пациентов со съёмными протезами на металлической основе электрические характеристики были снижены или отсутствовали. Объяснение заключается в следующем: у больных с пластмассовым пластиночным протезом при наличии металлических несъёмных включений в полости рта электрические заряды проходят между ними по слюне и тканям полости рта, у пациентов с пластиночными протезами на

металлической основе заряды проходят по металлической основе, что связано с высокой электропроводностью металла. Таким образом, у пациентов с пластмассовыми съёмными протезами электрические заряды оказывают более пагубное воздействие на ткани полости рта.

Ключевые слова: частичные съёмные протезы, гальванизм, базисы протезов.

V.V. Kubarenko, A.A. Vorozhko, V.A. Klemmin

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

GALVANIC MANIFESTATIONS DURING PROSTHETICS WITH PARTIAL REMOVABLE PROSTHESES WITH A METAL AND PLASTIC BASE

The electric characteristics were lowered or absent in 87 patients wearing removable metal-based dentures. The explanation is as follows: in patients with plastic plate dentures and permanent metal prostheses in the oral cavity the electric charges pass between the prostheses via the saliva and oral tissues; in patients with metal-based plate dentures the charges pass along the met-

al basis, which fact is due to high electric conductivity of metal. Therefore in patients with plastic removable dentures the electric charges gave a more detrimental effect on the oral tissues.

Key words: partial removable dentures, galvanism, denture bases.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещачин В.И., Хабас Т.А., Кулинич Е.А., Игнатов В.П. Химическая технология. Керамические и стеклокристаллические материалы для медицины: учебное пособие для магистратуры. М.: Юрайт; 2019. 147.
2. Гордон М.Б., Янышук А.С. Высокоэффективная электрохимическая обработка твердых сплавов в режиме самозатачивания алмазного круга и одновременного травления поверхности изделий. Вестник машиностроения. 1984; 3: 12-14.
3. Yanyushkin A., Lobanov D., Arkhipov P., Ivancivsky V. Contact processes in grinding. Applied Mechanics and Materials. 2015; 788: 17-21. doi: 10.4028/www.scientific.net/AMM.788.17
4. Носенко В.А., Носенко С.В. Плоское глубинное шлифование пазов в заготовках из титанового сплава с непрерывной правкой шлифовального круга. Вестник

REFERENCES

1. Vereshchagin V.I., Khabas T.A., Kulnich E.A., Ignatov V.P. Khimicheskaya tekhnologiya. Keramicheskie i steklokristallicheskie materialy dlya meditsiny. M.: Yurait: 2019. 147 (in Russian).
2. Gordon M.B., Yanyushkin A.S. Vysokoeffektivnaya elektrokhimicheskaya obrabotka tverdykh splavov v rezhime samozatachivaniya almaznogo kruga i odnovremennogo travleniya poverkhnosti izdelii. Vestnik mashinostroeniya. 1984; 3: 12-14 (in Russian).
3. Yanyushkin A., Lobanov D., Arkhipov P., Ivancivsky V. Contact processes in grinding. Applied Mechanics and Materials. 2015; 788: 17-21. doi: 10.4028/www.scientific.net/AMM.788.17
4. Nosenko V.A., Nosenko S.V. Ploskoe glubinnoe shlifovanie pazov v zagotovkakh iz titanovogo splava s nepreryvnoi pravkoi shlifoval'nogo kruga. Vestnik mashinostroeniya.

- машиностроения. 2013; 4: 74-79.
5. Bratan S., Roshchupkin S., Kolesov A., Bogutsky B. Identification of removal parameters at combined grinding of conductive ceramic materials. MATEC Web of Conferences. 2017; 129: 01079. doi: 10.1051/mateconf/201712901079
 6. Рахимьянов Х.М., Журавлев А.И., Гаар Н.П. Установка для исследования электрохимических процессов в условиях лазерной активации процесса электрохимической размерной обработки. Научный вестник НГТУ. 2010; 2 (39): 135-144.
 7. Борисов М.А., Мишин В.А. Аспекты применения электрохимического шлифования зубопротезных металлических изделий. Новые технологии науки, техники, педагогики высшей школы: материалы Международной научно-практической конференции «Наука – Общество – Технологии – 2017». Москва; 2017: 157-159.
 8. Павленко В.М., Клёмин В.А., Тимченко А.А. Характеристика электрических величин между металлическими частями зубных протезов у больных, пользующихся пластиночными протезами. Стоматология. 1990; 3: 61-65.
 - 2013; 4: 74-79 (in Russian).
 5. Bratan S., Roshchupkin S., Kolesov A., Bogutsky B. Identification of removal parameters at combined grinding of conductive ceramic materials. MATEC Web of Conferences. 2017; 129: 01079. doi: 10.1051/mateconf/201712901079
 6. Rakhimyanov Kh.M., Zhuravlev A.I., Gaar N.P. Ustanovka dlya issledovaniya elektrokhimicheskikh protsessov v usloviyakh lazernoi aktivatsii protsessa elektrokhimicheskoi razmernoi obrabotki. Nauchnyi vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. 2010; 2 (39): 135-144 (in Russian).
 7. Borisov M.A., Mishin V.A. Aspekty primeneniya elektrokhimicheskogo shlifovaniya zuboproteznykh metallicheskih izdelii. Novye tekhnologii nauki, tekhniki, pedagogiki vyshei shkoly. Moscow; 2017: 157-159 (in Russian).
 8. Pavlenko V.M., Klyomin V.A., Timchenko A.A. Xarakteristika elektricheskix velichin mezhdru metallicheskim chastyami zubny`x protezov u bol`ny`x, pol`zuyushixsya plastinochny`mi protezami. Stomatologiya. 1990; 3: 61-65 (in Russian).

УДК 616.9:578.834.1]-06-036.6

**Г.А. Игнатенко¹, О.Н. Домашенко¹, В.А. Гридасов¹, Е.А. Слюсарь²,
Е.Б. Скорик², Е.А. Гончарук²**¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк²ГБУ «Центральная городская клиническая больница № 1 г. Донецка»

LONG COVID: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

COVID-19 проявляется широким спектром клинических симптомов с распространенными внелегочными осложнениями. На ранних этапах развития COVID-19 лечение сосредоточено на терапии острых синдромов, ассоциированных с COVID-19, в то время как после острой фазы заболевания некоторым пациентам требуется лечение возникших или стойко сохраняющихся симптомов. Общепринятых клинических диагностических критериев «длительного COVID» не существует. Однако в Международной классификации болезней 10-го пересмотра добавлен отдельный код: U09.9 – Состояние после COVID-19 неуточненное. Этот необязательный код позволяет установить связь с COVID-19. Пост-COVID-19-синдром, известный как длительный COVID или хронический COVID-синдром (CCS) – состояние, характеризующееся длительными симптомами, сохраняющимися или появляющимися после выздоровления от COVID-19 [1]. При пост-COVID-19-синдроме поражаются почти все системы и органы, включая расстройства дыхательной, нервной системы и нейрокогнитивные, психические, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные расстройства, обменные нарушения, недомогание, утомляемость, мышечно-скелетные, головные боли, одышку, аносмию, паросмию, мышечную слабость, субфебрилитет [2].

Длительный Covid (Long COVID) до конца не изучен, нет согласованного на международном уровне определения, поэтому данные о распространенности и симптомах достаточно различны [3]. Некоторые исследователи выделяют затяжной COVID или подострый COVID (симптомы заболевания наблюдаются более 3 недель) и хронический пост-COVID-синдром (более 12 недель), которые проявляются мультисистемными синдромами [4].

Британский национальный институт здравоохранения и передового опыта (NICE) делит COVID-19 на три клинических периода:

- острый COVID-19, который наблюдается в течение первых 4 недель после заражения коро-

навирусом с развитием тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2);

- длительный Covid для новых или продолжающихся симптомов через 4 недели или более после начала острого COVID-19, который, в свою очередь, делится на два этапа:

- продолжающийся COVID-19 от 4 до 12 недель после начала заболевания;

- пост-COVID-19-синдром с симптомами, которые сохраняются 12 или более недель после начала болезни [5].

Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) квалифицирует длительный Covid как симптомы через 4 или более недель после первичного заражения. Многонациональный онлайн-опрос 3762 участников с продолжительностью болезни более 28 дней показал, что у 91% переболевших выздоровление занимает более 35 недель. В среднем у опрошенных наблюдалось 56 симптомов в 9 органах систем. Симптомы менялись с течением времени и наиболее распространенными через 6 месяцев были усталость, постнагрузочное недомогание и когнитивная дисфункция [6]. Симптомы длительного COVID, включают: выраженную усталость, длительный кашель, миалгию, субфебрилитет, неспособность сосредоточиться (мозговой туман), провалы памяти, изменения настроения, иногда сопровождающиеся депрессией и другими проблемами психического здоровья, бессоницу, головную боль, артралгии, парестезии, диарею и приступы рвоты, потерю вкуса и обоняния, боль в горле и трудности с глотанием, впервые возникшие диабет и гипертонию, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, кожную сыпь, одышку, боль в груди, сердцебиение, острую почечную недостаточность и хроническую болезнь почек [2, 7, 8], изменения в состоянии полости рта (зубы, слюна, десны), аносмию (отсутствие обоняния), паросмию (измене-

© Г.А. Игнатенко, О.Н. Домашенко, В.А. Гридасов, Е.А. Слюсарь, Е.Б. Скорик, Е.А. Гончарук, 2022
© Университетская Клиника, 2022

ние обоняния), шум в ушах, свертывания крови (тромбоз глубоких вен и легочная эмболия).

Среди 1733 пациентов, которые были выписаны из больницы в Ухане и наблюдались в течение шести месяцев, наиболее распространенными симптомами были усталость или мышечная слабость (63%), проблемы со сном (26%) и тревога или депрессия (23%) [9]. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что 30% выздоровевших пациентов были повторно госпитализированы в течение 140 дней, а 12% от общего числа умерли. У многих пациентов впервые развился диабет, а также проблемы с сердцем, печенью и почками. В июле 2021 года исследование с участием 1497 полностью вакцинированных медицинских работников в Израиле показало, что у 19% лиц с положительным результатом теста (7 из 36 инфицированных) были длительные симптомы COVID-19 в течение 6 недель или более [10]. Наличие двух доз вакцины против COVID-19 вдвое снижает вероятность затяжного COVID [11].

В настоящее время неизвестно, почему большинство людей полностью выздоравливают в течение двух-трех недель, а другие испытывают симптомы на недели или месяцы дольше [12]. Хотя точные процессы, вызывающие длительный COVID, остаются неизвестными, были названы основные причины: прямая токсичность в инфицированных вирусом тканях, особенно в легких, продолжающееся воспаление из-за постинфекционной дисрегуляции иммунной системы, повреждение сосудов и ишемия, вызванная гиперкоагуляцией и тромбозами, нарушение регуляции ренин-ангиотензиновой системы, связанное с влиянием SARS-CoV-2 на ткани, несущие ACE2. Указывают на другие причины, которые могут обусловить новые и продолжающиеся симптомы: длительное присутствие вируса из-за неэффективного иммунного ответа; повторное заражение другим штаммом вируса; повреждение, вызванное воспалением и выраженным иммунным ответом на инфекцию; физическое ухудшение состояния из-за отсутствия физических упражнений во время болезни [12].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности длительного течения COVID-19 у пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 24 больных с длительным течением COVID-19, госпитализированных в инфекционное отделение в остром периоде болезни (14 женщин и 10 мужчин в возрасте от 35 до 84 лет). Диагноз COVID-19 подтвержден

ПЦР-исследованием с обнаружением РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальном секрете при госпитализации. В дальнейшем у госпитализированных еженедельно повторяли данное исследование в течение 6-8 недель. У 4 больных выделение вируса наблюдалось в течение 4-5 недель с начала лечения. Всем пациентам динамично исследовались общий анализ крови, уровень тромбоцитов, коагулограмма, биохимические показатели функции печени, уровень глюкозы, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины. Преобладали лица старше 50 лет – 18 (75,0%), в возрасте от 35 до 50 лет были 6 (25,0%) пациентов. У 87,5% больных наблюдалось тяжелое течение COVID-19, у 12,5% – среднетяжелое.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В работе использовали критерии длительности COVID-19, предложенные NICE. Сроки госпитализации больных с момента появления симптомов болезни варьировали от 4 до 17 дней, медиана 7,9 дня. У всех госпитализированных отмечено острое развитие симптомов болезни с повышения температуры до фебрильных цифр, у 14 (58,3%) – с ознобом, выраженной слабостью, кашлем, преимущественно непродуктивного характера. 41,7% пациентов указывали на диарею. Сопутствующими заболеваниями были ожирение (8), сахарный диабет (6), ИБС (12), гипертоническая болезнь (10), хронический гепатит С (1), хроническая болезнь почек (4), ХОЗЛ (7), тромбофилия (1), онкозаболевание в анамнезе (1), герпетическая инфекция HSV 1/2 (3). Коморбидная патология, нередко сочетанная, была отягощающим фактором в течении COVID-19. У больной 56 лет в остром периоде тяжелого течения COVID-19 впервые выявлена и подтверждена генетическим методом тромбофилия.

У всех пациентов при исследовании СКТ органов грудной клетки установлен диагноз полисегментарной двусторонней пневмонии (КТ II-III). Изменения в легких характеризовались множественными инфильтратами по типу «матового стекла» с преимущественной периферической локализацией, в отдельных случаях с консолидацией, в сочетании с ретикулярной тяжистостью. В одном случае наряду с паренхиматозными изменениями наблюдался двусторонний плеврит. Тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью (ДН): II степень отмечена у 10 (41,7%), III степень – у 14 (58,3%) больных. Пациенты с III степенью ДН первоначально были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Лабораторными маркерами тяжести заболевания и системного воспаления являлись выраженная

лимфопения, резко ускоренная СОЭ, повышенные показатели интерлейкина-6, С-реактивного белка, D-димера, ферритина. При полиорганной недостаточности возникала тромбоцитопения, анемия, снижение показателей общего белка, гипоальбуминемия, повышение уровня сывороточных ферментов, креатинина, мочевины. Гипертрансфераземия отчасти была обусловлена лекарственным поражением печени, о чем свидетельствовало повышение уровня гаммаглутаминтрансферазы, а также отсутствием маркеров наиболее распространенных вирусных гепатитов (HBsAg, Ab-HCV).

На фоне сохраняющегося тяжелого процесса в легких и ДН у больных с длительным течением COVID-19 часто развивалось поражение нервной системы сочетанного характера: у 1 – энцефалит, у 5 – синдром Ландри-Гийена-Барре, у 7 – полинейропатия критических состояний, у 1 – острая энцефаломиеелонеуропатия, у 1 – менингоэнцефаломиеелонеуропатия, у 3 – мононеврит локтевого нерва, у 19 – вегетативные нарушения, у 12 – когнитивные нарушения.

Полинейропатия критических состояний развивалась у пациентов с тяжелым и очень тяжелым течением COVID-19, находящихся в состоянии длительной иммобилизации и инсуффляции кислорода в реанимационном отделении.

При синдроме Гийена-Барре наблюдалось типичное симметричное поражение конечностей. Как правило, этот вариант полинейропатии был легче по течению, восстановление двигательной функции конечностей при активной терапии проходило быстрее.

Энцефалит у пациентки 65 лет на фоне разрешающейся пневмонии характеризовался рецидивом субфебрильной температуры, головной болью, головокружением, атаксией, глазодвигательными нарушениями, поражением языкоглоточного и тройничного нервов. Воспалительные изменения в спинномозговой жидкости отсутствовали.

Случай острой энцефаломиеелонеуропатии у пациента 70 лет отличался длительным выделением коронавируса в мазках из носоглотки (около 2 месяцев), очень тяжелым течением двусторонней субтотальной пневмонии с двусторонним плевритом, краниалгиями, выраженным вялым тетрапарезом в сочетании с поражением черепных нервов, нарушением функции тазовых органов с задержкой мочи и стула. Интеркуррентными заболеваниями у больного были токсический инфекционный миокардит, герпетическая инфекция с односторонним кератоконъюнктивитом, обширным Herpes nasalis, предшествующая COVID-19 комбинирован-

ная терапия по поводу рака предстательной железы.

Мы наблюдали случай менингоэнцефаломиеелонеуропатии у женщины 26 лет без сопутствующих заболеваний, с отрицательным ВИЧ-статусом, которая заболела остро с повышения температуры до 38,7-39,0 °С, появления слабости, сухого кашля. С 8 дня болезни находилась и стационаре по месту жительства, рентгенологически выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония, ассоциированная с COVID-19 (методом ПЦР обнаружена РНК SARS-COV-2 в назофарингеальном секрете), ДН I-II. Ухудшение самочувствия отмечено с 13 дня болезни, температура тела повысилась до 40 °С, появилась головная боль, однократно была рвота, выявлены слабо положительные менингеальные симптомы, SpO₂ снизилась до 89%. Врачом Центра экстренной медицинской помощи доставлена в клинику инфекционных болезней. При исследовании спинномозговая жидкость прозрачная, бесцветная, цитоз – 240 в 1 мм³, лимфоциты – 82%, белок – 600 мг/л, глюкоза – 2,25 ммоль/л, хлориды – 98 ммоль/л, реакция Панди +++ , реакция Нонне-Апельта +++ , ликворное давление – 330 ммН₂О. В последующие дни появились центральный односторонний парез лицевого нерва, нижний парапарез, вестибулоатактический синдром, отсутствие позывов на мочеиспускание и стул.

4 (16,7%) больных из группы с длительным COVID-19 после продолжительного лечения и выписки из стационара через 8-16 дней были госпитализированы повторно. Обострение заболевания характеризовалось повышением температуры от 38,4 до 39,0 °С, нарастанием одышки, снижением уровня насыщения кислорода в крови. Аускультативно с двух сторон над поверхностью легких выслушивалась крепитация. Ухудшение самочувствия пациенты связывали с физической нагрузкой, кратковременной поездкой. В дальнейшем эти больные были выписаны из отделения в удовлетворительном состоянии.

Сроки пребывания в стационаре пациентов с длительным COVID-19 составили от 49 до 65 дней (M 53,6±4,2). У 5 (20,8%) больных развился летальный исход от COVID-19 после 4 недель болезни (38-44 дни пребывания в стационаре) вследствие прогрессирующей дыхательной и полиорганной недостаточности (2), системного тромбоза (2), гемофагоцитарного синдрома (2).

Следует обратить внимание на течение COVID-19 у больных, первично находящихся на амбулаторном лечении под наблюдением терапевтов и поступавших в поздние сроки болезни в стационар. Данные пациенты не вошли в

группу обследованных. К примеру, мы наблюдали больного 62 лет, который в течение 6 недель находился под наблюдением семейного врача с диагнозом «COVID-19 (лабораторно подтвержденный)», при этом наблюдалась рецидивирующая фебрильная лихорадка, кашель, умеренная одышка. Рентгенологически в ранние сроки пневмония не была выявлена, однако с течением заболевания СКТ легких не проведена, мониторинг основных лабораторных показателей не осуществлялся, лечение было не полным и не системным. При очередном повышении температуры до 39 °С по настоянию родственников направлен в инфекционное отделение. На момент поступления при аускультации легких определяется обширная двусторонняя крепитация, SpO₂ 85%, ПЦР-тест на SARS-CoV-2 положительный, СКТ органов грудной клетки выявила полисегментарную двустороннюю пневмонию (КТ III). Продолжительность заболевания к моменту выписки из отделения – свыше 14 недель, с длительным пост-ковидным синдромом на этапе амбулаторного наблюдения.

Состояние обследованных пациентов с длительным COVID-19 на этапе амбулаторного на-

блюдения удалось проследить у 11 (45,8%) человек. В течение 7-9 месяцев наблюдались преимущественно общая слабость (100%), миалгии (63,6%), слабость в нижних конечностях (100%), плохой сон (45,5%), непостоянный субфебрилитет (54,5%), алопеция (81,8%), снижение памяти (72,7%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, длительность COVID-19 весьма вариабельна. В течении данного заболевания необходимо выделять продолжающийся COVID-19 с легочным процессом, полиорганными осложнениями, возможными рецидивами болезни. Такие больные должны получить полный курс лечения в стационаре, нормализовать основные клинические и лабораторные показатели и в дальнейшем тщательно контролироваться в амбулаторных условиях. Постковидные симптомы, сохраняющиеся после 3-4 месяцев от начала заболевания, требуют активной медицинской помощи различных специалистов.

*Г.А. Игнатенко¹, О.Н. Домашенко¹, В.А. Гридасов¹, Е.А. Слюсарь²,
Е.Б. Скорик², Е.А. Гончарук²*

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

²ГБУ «Центральная городская клиническая больница № 1 г. Донецка»

LONG COVID: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Цель работы: изучить особенности длительного течения COVID-19 у госпитализированных в инфекционный стационар пациентов.

Материал и методы. Обследованы 24 больных с длительным течением COVID-19, госпитализированных в инфекционное отделение в остром периоде болезни (14 женщин, 10 мужчин в возрасте 35-84 лет). Диагноз COVID-19 подтвержден ПЦР-исследованием с обнаружением РНК SARS-COV-2 в назофарингеальном секрете при госпитализации. Преобладали лица старше 50 лет – 18 (75,0%), у 87,5% больных наблюдалось тяжелое, у 12,5% – среднетяжелое течение COVID-19.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов установлен диагноз полисегментарной двусторонней пневмонии (КТ II-III). Тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью (ДН): II степень отмечена у 10 (41,7%), III – у 14 (58,3%) больных. У пациентов с длительным течением COVID-19 часто развивалось поражение нервной системы сочетанного характера: у 1 – энцефалит, у 5 – синдром Ландри – Гийена – Барре, у 7 – полинейропатия критических состояний, у 1 – острая энцефаломиелонейропатия, у 1 – менингоэнцефаломиелонейропатия, у 3 – мононеврит локтевого нерва, у 19 – вегетативные и у 12 – когнитивные нарушения. У 5 (20,8%) больных

наблюдался летальный исход от COVID-19 после 4-х недель болезни (38-44 дни пребывания в стационаре) вследствие прогрессирующей дыхательной и полиорганной недостаточности (2), системного тромбоза (2), гемофагоцитарного синдрома (1). 4 (16,7%) больных из группы с длительным COVID-19 после выписки из стационара через 8-16 дней были госпитализированы повторно. Сроки пребывания в стационаре пациентов с длительным COVID-19 от 49 до 65 дней (M 53,6±4,2). У 11 (45,8%) человек с длительным COVID-19 на этапе амбулаторного наблюдения в течение 7-9 месяцев наблюдались преимущественно общая слабость (100%), миалгии (63,6%), слабость в нижних конечностях (100%), плохой сон (45,5%), непостоянный субфебрилитет (54,5%), алопеция (81,8%), снижение памяти (72,7%).

Заключение. Длительность COVID-19 весьма вариабельна. В течении данного заболевания необходимо выделять продолжающийся COVID-19 с легочным процессом, полиорганными осложнениями, возможными рецидивами болезни. Такие больные должны получить полный курс лечения в стационаре. Постковидные симптомы, сохраняющиеся после 3-4 месяцев от начала заболевания, требуют активной медицинской помощи различных специалистов.

Ключевые слова: длительный COVID-19.

G.A. Ignatenko¹, O.N. Domashenko¹, V.A. Gridasov¹, E.A. Slyusar²,
E.B. Skorik², E.A. Goncharuk²

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

²SBI «Donetsk Central City Clinical Hospital № 1»

LONG COVID: THE URGENCY OF THE PROBLEM

Objective: to study the features of the long-term course of COVID-19 in patients hospitalized in an infectious hospital.

Material and methods. 24 patients with a long course of COVID-19 hospitalized in the infectious department in the acute period of the disease (14 women, 10 men aged 35-84 years) were examined. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by a PCR study with the detection of SARS-COV-2 RNA in the nasopharyngeal secret during hospitalization. Persons over 50 years of age prevailed – 18 (75.0%), 87.5% of patients had severe, 12.5% had moderate COVID-19.

Results and discussion. All patients were diagnosed with polysegmental bilateral pneumonia (CT II-III). The severity of the condition was due to respiratory insufficiency (DN): grade II was noted in 10 (41.7%), III – in 14 (58.3%) patients. Patients with a long course of COVID – 19 often developed a combined nervous system lesion: 1 – encephalitis, 5 – Landry – Guillain – Barre syndrome, 7 – polyneuropathy of critical conditions, 1 – acute encephalomyeloneuropathy, 1 – meningoencephalomyeloneuropathy, 3 – ulnar nerve mononeuritis, 19 – vegetative and 12 have cognitive impairments. 5 (20.8%) pa-

tients had a fatal outcome from COVID-19 after 4 weeks of illness (38-44 days of hospital stay) due to progressive respiratory and multiple organ failure (2), systemic thrombosis (2), hemophagocytic syndrome (1). 4 (16.7%) patients from the group with long-term COVID-19 after discharge from the hospital in 8-16 days were hospitalized again. The length of hospital stay of patients with long-term COVID-19 is from 49 to 65 days (M 53.6± 4.2). 11 (45.8%) people with long-term COVID-19 at the outpatient follow-up stage for 7-9 months had mainly general weakness (100%), myalgia (63.6%), weakness in the lower extremities (100%), poor sleep (45.5%), unstable subfebrility (54.5%), alopecia (81.8%), memory loss (72.7%).

Conclusion. The duration of COVID-19 is highly variable. During this disease, it is necessary to isolate the ongoing COVID-19 with a pulmonary process, multiple organ complications, possible relapses of the disease. Such patients should receive a full course of treatment in a hospital. Post-covid symptoms that persist after 3-4 months from the onset of the disease require active medical assistance from various specialists.

Key words: long COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. medRxiv. 2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.19.20214494v2> (дата обращения: 26.08.2022). doi: 10.1101/2020.10.19.20214494
2. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021; 594 (7862): 259-264. doi:10.1038/s41586-021-03553-9
3. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature Medicine*. 2021; 27 (1): 28-33. doi:10.1038/s41591-020-01202-8
4. Garg P., Arora U., Kumar A., Wig N. The «post-COVID» syndrome: How deep is the damage?. *J Med Virol*. 2021; 93 (2): 673-674. doi: 10.1002/jmv.26465
5. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020. 35. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (дата обращения : 26.08.2022).
6. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EclinicalMedicine*. 2021; 38: 101019. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101019
7. Yelin D., Wirtheim E., Vetter P. et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (10): 1115-1117. doi: 10.1016/S1473-3099-(20)30701-5
8. Bowe Bю, Xie Yю, Xu Eю, Al-Aly Z. Kidney Outcomes in Long COVID. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32 (11): 2851-2862. doi: 10.1681/ASN.2021060734
9. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 10270, Vol. 397: 220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
10. Bergwerk M., Gonen T., Lustig Y. et al. Covid-19 Break-

REFERENCES

1. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. medRxiv. 2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.19.20214494v2> (дата обращения: 26.08.2022). doi: 10.1101/2020.10.19.20214494
2. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021; 594 (7862): 259-264. doi:10.1038/s41586-021-03553-9
3. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature Medicine*. 2021; 27 (1): 28-33. doi:10.1038/s41591-020-01202-8
4. Garg P., Arora U., Kumar A., Wig N. The «post-COVID» syndrome: How deep is the damage?. *J Med Virol*. 2021; 93 (2): 673-674. doi: 10.1002/jmv.26465
5. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020. 35. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (дата обращения : 26.08.2022).
6. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EclinicalMedicine*. 2021; 38: 101019. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101019
7. Yelin D., Wirtheim E., Vetter P. et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (10): 1115-1117. doi: 10.1016/S1473-3099-(20)30701-5
8. Bowe Bю, Xie Yю, Xu Eю, Al-Aly Z. Kidney Outcomes in Long COVID. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32 (11): 2851-2862. doi: 10.1681/ASN.2021060734
9. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 10270, Vol. 397: 220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
10. Bergwerk M., Gonen T., Lustig Y. et al. Covid-19 Break-

- through Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2021; 385 (16): 1474-1484. doi: 10.1056/NEJMoa2109072
11. Antonelli M., Penfold R.S., Merino J. et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22 (1): 43-55. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00460-6
12. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020; 370: m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026
- through Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2021; 385 (16): 1474-1484. doi: 10.1056/NEJMoa2109072
11. Antonelli M., Penfold R.S., Merino J. et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22 (1): 43-55. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00460-6
12. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020; 370: m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026

УДК 616-054.3 + 612.107.3

Н.И. Морозова

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

ИЗМЕНЕНИЯ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ГРУДНОГО МОЛОКА У РОДИЛЬНИЦ С ПОСЛЕРОДОВЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ ПРИ НАРУШЕННОЙ ЛАКТАЦИИ

Грудное вскармливание способствует снижению младенческой заболеваемости и смертности [1, 3, 7]. Частота в последние годы остается на высоком уровне и составляет 20-80% среди всех кормящих матерей [4, 6]. Это уникальное состояние женщины зависит от полноценной лактации. Грудное молоко идеально по своему составу, полностью отвечает потребностям младенца в питании в первые месяцы его жизни [2, 5, 8]. Поэтому изучение лактации и качественного состава грудного молока приобрело актуальность.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности лактационной функции и качественного состава грудного молока у родильниц с послеродовыми кровотечениями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 102 родильницы с нарушенной лактацией, перенесшие послеродовые кровотечения. В контрольную группу вошли 50 родильниц с достаточной лактацией и в основную группу – 102 родильницы с нарушенной лактацией. Средний возраст родильниц составил 25 лет. У всех женщин, включенных в исследование было изучено содержание белка, магния, цинка, фосфора, кальция и железа на 1, 3 и 5 сутки лактации. Сбор грудного молока для исследования биохимического его состава проводился с помощью одноразовой стерильной посуды. Пациентка сцеживала 4-5 мл грудного молока в мерную бутылочку, которая закрывалась стерильным тампоном и в течение 20 – 30 минут от момента забора молока до старта теста проводилось исследование. Молоко сцеживалось в стерильный контейнер Philips AVENT до и после кормления ребенка грудью не менее трех раз за сутки (утро-обед-вечер), после чего его гомогенизировали, отбирали порции и хранили при $t = 18^{\circ}\text{C}$. Общее количество молока составляло не менее 50 мл. Определение содержания белка в грудном молоке осуществляли методом Кьельдаля. Метод определения при котором количество выделившегося азота пере-

считывается на белок умножением на коэффициент 6,38, установленный для всех молочных продуктов (коэффициент выведен из среднего содержания белка в молоке). Метод Кьельдаля позволяет определять «истинное» содержание белка в молоке, т.е. коэффициент перерасчета (6,38) учитывает, что 25% общего азота в молоке представлен небелковым азотом и это количество не входит в окончательную цифру по общему белку. Пределами нормальных колебаний белка в зрелом грудном молоке считали 9-13 г/л. Концентрацию кальция определяли Комплексонометрическим методом. Пределами нормальных колебаний кальция в грудном молоке считали 200-340 мг/л, магния 30-35 мг/л. Определение содержания цинка и железа осуществляли Атомно-абсорбционным методом. Пределами нормальных колебаний цинка в грудном молоке считали 0,8-1,4 мг/л, железа 0,3-0,9 мг/л. Определение содержания фосфора осуществляли спектрофотометрическим методом. Пределами нормальных колебаний фосфора в грудном молоке считали 120-150 мг/л. Сцеживание проводилось в удобном расслабленном положении матери в стерильную ёмкость. Большой палец руки помещался на верхнюю часть околососковой области, а указательный палец располагался напротив. Пальцы мягко давят на грудь по направлению к грудной клетке, затем их сводят колечком, сжимая околососковую область, и направляют по ходу протока от грудной клетки. Как только молоко появилось, пальцы расслабляются, затем действие повторяется.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что у женщин с нарушенной лактацией, перенесших послеродовые кровотечения имеются изменения в составе грудного молока (см. табл.).

Исследования показали, что по мере продолжительности лактации в группе женщин с достаточной лактацией содержание белка и фос-

Таблица.

Состав грудного молока у обследованных женщин на разных сроках лактации

Нутриенты	Группа женщин с нарушением лактационной функции (n= 102), M±m			Группа женщин с достаточной лактацией (n=50), M±m		
	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Белок (г/л)	10,7±1,1*	10,1±1,1*	9,7±2,4*	13,7±1,9 [#]	12,7±1,5*	11,7±2,4*
Магний (мг/л)	27,1±7,2	28,4±7,3	31,3±7,3	28,3±5,3*	30,2±6,1	33,5±4,4
Цинк (мг/л)	1,1±0,4*	1,2±0,3*	1,3±0,1*	1,3±0,3	1,4±0,3*	1,7±0,3*
Фосфор (мг/л)	143,7±24,7	125,7±41,8	118,7±41,8*	275,7±70,1	257,6±22,4 [#]	133,7±21,5*
Кальций (мг/л)	232,2±0,3 ^Δ	221,0±0,3	217,9±0,1 ^Δ	249,6±0,7 ^Δ	278,9±0,2	278,7±0,1 ^Δ
Железо (мг/л)	1,2±0,5 ^Δ	0,9±0,3	0,8±0,5 ^Δ	1,4±0,4 ^Δ	1,4±0,1	1,4±0,2 ^Δ

Примечание: * – для белка и фосфора различие между показателями в 1-е и 5-е сутки (p ≤0,05) по сравнению с контролем; [#] – для магния и цинка различие между показателями в 1-е и 5-е сутки по сравнению с контролем (p ≤0,01); ^Δ – для железа и кальция по сравнению с группой контроля (p ≤0,05).

фора в грудном молоке значительно уменьшается, а количество магния и цинка значительно увеличивается, но при этом содержание кальция и железа остается относительно стабильным на протяжении пяти суток лактации. В группе женщин с нарушенной лактацией в 1-е сутки после родов уровень белка был значительно ниже по сравнению с группой с достаточной лактацией. Однако, как и в группе с достаточной лактацией имело место динамика снижения содержания белка и фосфора в грудном молоке. В то время, как количество магния и цинка значительно не увеличивалось, но было меньше по сравнению с основной группой.

Из таблицы видно, что средние значения уровней белка, магния, цинка, фосфора, кальция и железа в грудном молоке были в пределах нормальных величин на протяжении пяти суток лактации, что свидетельствует о хорошей обеспеченности этими компонентами обследуемых женщин с достаточной лактацией. В тоже время, по мере увеличения продолжительности лактации отмечалось достоверное снижение уровня белка.

Средний уровень белка в грудном молоке был статистически значительно ниже на 3-и и 5-е сутки лактации по сравнению с 1-и сутками.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что в динамике лактации содержание белка и фосфора в грудном молоке женщин с достаточной лактацией значительно уменьшается, а количество магния и цинка значительно увеличивается, но при этом содержание кальция и железа остается относительно стабильным на протяжении пяти суток лактации. У женщин с нарушенной лактацией в 1-е сутки после родов уровень белка был значительно ниже по сравнению с группой с достаточной лактацией. В то время, количество магния и цинка значительно не увеличивалось, но было меньше по сравнению с основной группой, а содержание кальция и железа оставалось стабильным

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с достаточной лактацией уровень белка и фосфора уменьшается; количество магния и цинка увеличивается, кальция - не меняется. Не выявили значимого изменения содержания железа в грудном молоке. При нарушенной лактации после перенесенных послеродовых кровотечений, концентрация белка и фосфора в грудном молоке значительно уменьшается, а количество магния и цинка не значительно увеличивается. При этом содержание кальция и железа снижается значительно.

Н.И. Морозова

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

ИЗМЕНЕНИЯ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ГРУДНОГО МОЛОКА У РОДИЛЬНИЦ С ПОСЛЕРОДОВЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ ПРИ НАРУШЕННОЙ ЛАКТАЦИИ

Цель: изучить качественный состав грудного молока у родильниц с послеродовыми кровотечениями при нарушенной лактации.

Исследование проведено у 102 пациенток с нарушенной лактацией, перенесшими послеродовые кровотечения, которые составили основную группу. В контрольную группу вошли 50 пациенток с достаточной лактацией. Средний возраст родильниц составил 25 лет. Было проведено исследование содержания белка, магния, цинка, фосфора, кальция и железа на 1, 3 и 5 сутки лактации.

Анализ проведенных исследований показал, что у женщин с нарушенной лактацией, перенесшими послеродовые кровотечения были выявлены значительные изменения в концентрации уровней белка, магния, цинка, фосфора, кальция и железа в грудном молоке. У женщин с достаточной лактацией отмечались нормальные показатели на протяжении пяти суток

лактации, что свидетельствует о хорошей обеспеченности этими компонентами обследуемых женщин. В тоже время, по мере увеличения продолжительности лактации отмечалось достоверное снижение уровня белка.

Заключение. У женщин с достаточной лактацией уровень белка и фосфора уменьшается; количество магния и цинка увеличивается, кальция - не меняется. Не выявили значимого изменения содержания железа в грудном молоке. При нарушенной лактации после перенесенных послеродовых кровотечений, концентрация белка и фосфора в грудном молоке значительно уменьшается, а количество магния и цинка не значительно увеличивается. Содержание кальция и железа снижается значительно.

Ключевые слова: грудное молоко, нарушения лактационной функции, послеродовой период.

N.I. Morozova

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

CHANGES IN THE QUALITATIVE COMPOSITION OF BREAST MILK IN MATERNITY WOMEN WITH POSTPARTUM BLEEDING WITH IMPAIRED LACTATION

Objective: to study the qualitative composition of breast milk in puerperas with postpartum hemorrhage with impaired lactation.

The study was conducted in 102 patients with impaired lactation who had postpartum hemorrhage, which made up the main group. The control group included 50 patients with sufficient lactation. The average age of women in childbirth was 25 years. A study was made of the content of protein, magnesium, zinc, phosphorus, calcium and iron on the 1st, 3rd and 5th days of lactation.

The analysis of the conducted studies showed that in women with impaired lactation who underwent postpartum hemorrhage, significant changes were found in the concentration of levels of protein, magnesium, zinc, phosphorus, calcium and iron in breast milk. In wom-

en with sufficient lactation, normal indicators were noted for five days of lactation, which indicates a good supply of these components to the examined women. At the same time, as the duration of lactation increased, a significant decrease in protein levels was noted.

Conclusion. In women with sufficient lactation, the level of protein and phosphorus decreases; the amount of magnesium and zinc increases, calcium does not change. There was no significant change in the iron content in breast milk. With impaired lactation after postpartum bleeding, the concentration of protein and phosphorus in breast milk decreases significantly, and the amount of magnesium and zinc does not significantly increase. The content of calcium and iron decreases significantly.

Key words: breast milk, lactation disorders, postpartum period

ЛИТЕРАТУРА

1. Грибакин С.Г., Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Скворцова В.А. Возможности сохранения лактации после преждевременных родов. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 534-538.
2. Гутикова Л.В. Гормональная регуляция лактации у родильниц, перенесших гестоз. Журнал Гродненского государственного университета. 2010; 1 (29): 68-69.
3. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Грудное вскармливание: ответы на некоторые сложные вопросы кормящих женщин. Медицинский совет. 2017; 1: 60-65.
4. Морозова Н.А., Ласачко С.А., Железная А.А., Яковлева Э.Б., Морозова Н.И. Нейромедиаторно-гормональные

REFERENCES

1. Gribakin S.G., Lukoyanova O.L., Borovik T.E., Zakharova I.N., Skvortsova V.A. Vozmozhnosti sokhraneniya laktatsii posle prezhdevremennykh rodov. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2015; 14 (5): 534-538 (in Russian).
2. Gutikova L.V. Gormonal'naya regulyatsiya laktatsii u rodil'nits, perenessikh gestoz. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo universiteta. 2010; 1 (29): 68-69 (in Russian).
3. Zakharova I.N., Machneva E.B. Grudnoe vskarmlyvanie: otvety na nekotorye slozhnye voprosy kormyashchikh zhen-shchin. Meditsinskii sovet. 2017; 1: 60-65 (in Russian).
4. Morozova N.A., Lasachko S.A., Zheleznaya A.A., Yakovle-

- особенности становления лактационной функции у женщин. Восточно-европейский научный журнал: East European Scientific Journal. 2019; 51: 22-27.
5. Морозова Н.И., Морозова Н.А., Меньковская А.А. Стресс при послеродовых кровотечениях как маркер нарушений лактации. Материалы онлайн Пленума Правления Российского общества акушеров-гинекологов и XIII регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя» 29-30 июня 2020 г., М., 2020: 54-55.
 6. Радзинский В.Е. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. 2-е изд., пере-раб. и доп. М.: Медиа бюро Status Praesens; 2017. 352.
 7. Строева Л.Е., Мозжухина Л.И., Калгина С.Е., Ратынская Н.В., Горячева Н.Ю. Почему не всегда эффективна главная функция молочных желез – лактация (анализ результатов анкетирования 744 кормящих грудью матерей). II Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению», 11-13 мая 2017 года, Москва. Исследования и практика в медицине. 2017; 2: 87.
 8. Victora C.G., Bahl R., Barros A.J. et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Lancet. 2016; 387 (10017): 475-490.
 - va E.B., Morozova N.I. Neiromediatorno-gormonal'nye osobennosti ctanovleniya laktatsionnoi funktsii u zhenshchin. Vostochno-evropeiskii nauchnyi zhurnal: East European Scientific Journal. 2019; 51: 22-27 (in Russian).
 5. Morozova N.I., Morozova N.A., Men'kovskaya A.A. Stress pri poslerodovykh krvotocheniyakh kak marker narushenii laktatsii. Materialy onlain Plenuma Pravleniya Rossiiskogo obshchestva akusherov-ginekologov i XIII regional'nogo nauchno-obrazovatel'nogo foruma «Mat' i Ditya» 29-30 iyunya 2020 g., M., 2020: 54-55 (in Russian).
 6. Radzinskii V.E. Meditsina molochnoi zhelezy i ginekologicheskie bolezni. 2-e izd., pere-rab. i dop. M.: Media byuro Status Praesens; 2017. 352 (in Russian).
 7. Stroeve L.E., Mozzhukhina L.I., Kalgina S.E., Ratynskaya N.V., Goryacheva N.Yu. Pochemu ne vseгда effektivna glavnaya funktsiya molochnykh zhelez – laktatsiya (analiz rezul'tatov anketirovaniya 744 kormyashchikh grud'yu materei). II Natsional'nyi kongress «Onkologiya reproduktivnykh organov: ot profilaktiki i rannego vyavleniya k effektivnomu lecheniyu», 11-13 maya 2017 goda, Moskva. Issledovaniya i praktika v meditsine. 2017; 2: 87 (in Russian).
 8. Victora C.G., Bahl R., Barros A.J. et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Lancet. 2016; 387 (10017): 475-490.

УДК 616.12-008.64

И.В. Мухин, Ю.С. Паламарчук, К.С. Зубрицкий, Н.А. Дашкина

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

РАЗЛИЧИЯ ТИРОИДНОГО И ДИАБЕТИЧЕСКОГО СИНДРОМОВ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ГИПОТИРЕОЗА

Патология щитовидной железы выявляется у 3-7% взрослого населения США и 3-5% – Европы [10]. Нарушения тиреоидной функции у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), выявляют приблизительно в 2-2,5 раза чаще [11].

До сих пор такую эндокринную патологию рассценивают в качестве сочетания двух несвязанных между собой заболеваний. В последние годы исследователи все больше склоняются к общности патогенетических механизмов, лежащих в их основе, причем дисфункция щитовидной железы признается в большей степени вторичным диабетозависимым заболеванием [12].

Вероятность развития гипотиреоза у пациентов с СД 2 типа достоверно выше у женщин и увеличивается с возрастом, продолжительностью и тяжестью диабета, а также положительно коррелирует с инсулинрезистентностью [9]. Неоптимальный или недостаточный гликемический контроль при диабете может стать одним из ведущих факторов, способствующих развитию латентного гипотиреоза [8].

Формирование гипотиреоза у больных СД рассматривают в качестве естественного исхода длительно существующего аутоиммунного тиреоидита с постепенной утратой тиреоидной функции. Истинная распространенной дисфункции щитовидной железы при СД 2 типа остается не уточненной в виду малосимптомного проявления заболевания или маскировки симптомов гипотиреоза диабетическими или иными проявлениями [7]. Полагают, что клинически манифестные проявления гипотиреоза при диабете могут маскироваться приемом метформина – базового гипогликемического препарата, тиротропный механизм действия которого остается не выясненным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести анализ различий диабетического и тиреоидного синдромов у мужчин и женщин при сочетанном течении СД 2 типа с гипотиреозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 98 больных СД 2 типа с гипотиреозом, из них 41 (41,8%) мужского пола и 57 (58,2%) женщин. Характеристика больных и здоровых представлена в таблице 1. Средняя продолжительность диабетических проявлений у мужчин была достоверно больше и составила $5,8 \pm 0,09$, против $4,5 \pm 0,12$ лет у женщин ($p < 0,05$). Продолжительность тиреоидного синдрома, напротив, у женщин была статистически достоверно больше ($p < 0,05$), чем у мужчин и составила $10,7 \pm 0,04$ против $6,3 \pm 0,02$ лет.

Критериями включения в исследование были: СД 2 типа средней тяжести в стадии суб- или компенсации без инсулина, клинические и/или лабораторные проявления гипотиреоза.

Контрольную группу составили 11 здоровых мужчин и 14 женщин аналогичного возраста. Больные и здоровые одинакового пола статистически не различались по возрасту ($p > 0,05$).

Для диагностики диабета пользовались критериями Американской диабетической ассоциации (ADA) (2013 г.).

Исследование тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреоидных гормонов (трийодтиронина и тироксина) (Т3 и Т4) проводили традиционным радиоиммунным методом.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ для статистического анализа «Statistica 6.0». Нормальность распределения оценивали в тесте Колмогоров-Смирнова. Некоторые параметры в таблице 1 представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего значения. Для сопоставления цифровых параметров использовали критерий Стьюдента (t). За уровень значимости (p) принимали величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из данных, приведенных в таблице 1 следует, что возраст больных и здоровых мужчин и здоровых и больных женщин не имел достоверных различий ($p > 0,05$). Средний возраст у больных мужчин и женщин, а также здоровых мужчин и женщин имел статистически достоверные различия ($p < 0,05$) (4,8 и 4,6 года) соответственно. Продолжительность диабета у мужчин статистически достоверно ($p < 0,05$) превосходила женщин на 1,3 года. Напротив, у женщин, продолжительность гипотиреоза достоверно ($p < 0,05$) превосходила мужчин на 4,0 года. Обстоятельствами, при которых был установлен диагноз гипотиреоза у мужчин были: случайное исследование гормонов гипофиза и щитовидной железы (у 70,7%) и выявление заболевания при обращении по другому поводу (у 19,5%). У женщин, напротив, доминирующими обстоятельствами были наличие клинических симптомов гипотиреоза (у 66,7%) и выявление гипотиреоза при обследовании по другому поводу (у 26,3%).

Гендерные различия диабетического синдрома у больных СД 2 типа с гипотиреозом представлены в таблице 2, из которой следует, что доминирующими обстоятельствами диагностики у мужчин были никтурия или полиурия, а также бессимптомное течение заболевания (53,7%) боле, чем у половины обследованных. У женщин имела тенденция более частой ($p > 0,05$) встречаемости жажды, гиперкератоза кожи, полифагии. При этом отсутствие у них клинических проявлений встречалось на 27,4% реже, чем у мужчин ($p < 0,001$).

Гендерные различия тиреоидного синдрома у представителей разного пола продемонстриро-

вали преобладание таких проявлений, как чрезмерная усталость или утомляемость, фациальный отечный синдром, окстипация, депрессивные проявления и ощущение зябкости, и гипотермия, а также прогрессивное увеличение массы тела и разнообразие кардиальных жалоб (разнообразные болевые синдромы и их сочетание с нарушениями ритма) у женщин (табл. 3.). У мужчин, напротив, доминирующими по сравнению с женщинами были бессимптомное течение болезни (у 60,9%) и снижение памяти (у 21,9%).

Полагают, что диабетически-тиреоидную синдрогию целесообразно рассматривать с позиции полигландулярного синдрома, как одного из вариантов аутоиммунных полиэндокринных проявлений [7]. При этом, в классическом виде, такие проявления встречаются у больных СД 1 типа и сочетаются с тиреоидной дисфункцией. При этом, в большей степени, это касается именно женщин, у которых частота гипотиреоза не только превосходит мужчин, но и наблюдается комплекс клинико-лабораторных признаков «аутоиммунного заболевания». Это поясняется тем, что частота выявления антител к ткани щитовидной железы, особенно у больных СД 1 типа, превышает 50% [6]. При СД 2 типа частота определения анти tiroидных антител обычно не превышает 30-35%, что указывает на существование иных механизмов взаимной активации и прогрессирования. В частности, дефицит тиреоидных гормонов при утрате гормонсекретирующей ткани в случае ее тотального склерозирования, может способствовать развитию инсулинорезистентности и, в дальнейшем, приводить к СД 2 типа [5].

Функциональная активность щитовидной железы во многом влияет на секрецию, актив-

Таблица 1.

Характеристика больных и здоровых разного пола

Показатели	Больные (n=98)		Здоровые (n=25)	
	мужчины (n=41)	женщины (n=57)	мужчины (n=11)	женщины (n=14)
Возраст	50,7±0,13	45,9±0,24*	50,1±0,90	45,5±0,56*
Продолжительность диабета, годы	5,8±0,09	4,5±0,12*		
Продолжительность гипотиреоза, годы	6,7±0,11	10,7±0,04*		
Обстоятельства выявления/диагностики гипотиреоза:				
- при случайном исследовании гормонов (профосмотр)	29 (70,7%)	4 (7,0%)*		
- при обследовании по другому поводу	8 (19,5%)	15 (26,3%)*		
- при наличии клинических проявлений гипотиреоза	4 (9,8%)	38 (66,7%)*		

Примечание: * – различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин статистически достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 2.

Гендерные различия течения диабетического синдрома у больных СД 2 типа с гипотиреозом

Клинические проявления диабетического синдрома	Больные (n=98)	
	мужчины (n=41)	женщины (n=57)
Жажда	4 (2,4%)	5 (8,8%)
Никтурия, полиурия	8 (19,5%)	5 (8,8%)*
Инфекция кожи/слизистых	1 (2,4%)	1 (1,7%)
Гиперкератоз	2 (4,9%)	4 (7,0%)
Полифагия	4 (9,7%)	5 (8,8%)
Клинические проявления отсутствуют	22 (53,7%)	15 (26,3%)*

Примечание: * – различия между аналогичными показателями у больных разного пола статистически достоверны при $p < 0,05$.

ность инсулина, а также на захват глюкозы. Секреция инсулина находится под непосредственным контролем ТТГ. При гипотиреозе снижена скорость окисления глюкозы и синтеза гликогена. Чувствительность к инсулину улучшается при возвращении концентрации ТТГ до нормы, что теоретически может зависеть от внутриклеточного синтеза тироксина [1].

У больных с недостаточным гликемическим контролем (гликированный гемоглобин $>10\%$) наблюдается ингибирование активности дейодиназы 1-го типа и как результат – снижение конверсии Т4 в Т3, уменьшение уровня Т3 сыворотки и повышение концентрации rТ3 (реверсивного), что может быть объяснено защитным механизмом в ответ на усиление катаболизма тканей и снижение потребления кислорода тканями [2].

Нарушения функционирования тиреоидной системы вследствие развития аутоиммунных механизмов, поражающих фолликулярные клетки щитовидной железы, ведут к вторичным изменениям в органах и тканях, которые зависят от тиреоидных гормонов. В других клинических ситуациях при условии воздействия иных факторов, дисфункция тиреоидной системы формируется на уровне гипофизотропных тиролиберин-секретирующих нейронов и тиротрофов аденогипофиза, а не только тиреоцитов [3]. К таковым факторам относятся: нарушение окислительно-восстановительного баланса и усиление негативного влияния на клетки и ткани активных форм кислорода и других свободных радикалов, повышение активности факторов воспаления, усиление стресса эндоплазматического ретикулума, патологические изме-

Таблица 3.

Гендерные различия течения тироидного синдрома у больных СД 2 типа с гипотиреозом

Клинические проявления тироидного синдрома	Больные (n=98)	
	Мужчины (n=41)	женщины (n=57)
Чрезмерная утомляемость, усталость	8 (19,5%)	24 (42,1%)*
Параорбитальные отеки, пастозность лица/век	5 (12,2%)	11 (19,3%)*
Отсутствие жалоб	25 (60,9%)	14 (24,6%)*
Запоры	4 (9,7%)	8 (14,0%)*
Депрессия	3 (7,3%)	18 (14,0%)*
Ухудшение памяти	9 (21,9%)	2 (3,5%)*
Ощущение зябкости	3 (7,3%)	17 (29,8%)*
Прогрессивное увеличение массы тела	11 (26,8%)	26 (45,6%)*
Нарушения ритма, боли в прекардиальной области	7 (17,1%)	28 (49,1%)*

Примечание: * – различия между аналогичными показателями у больных разного пола статистически достоверны при $p < 0,05$.

нения в иммунной системе и выработка аутоантител к ключевым компонентам тиреоидной системы, нарушение липидного и углеводного гомеостаза, дислипидемия, а также патологические изменения в гормональной сигнализации как в ЦНС, так и на периферии.

Тиреоидные гормоны не только являются классическими антагонистами инсулина, они являются синергистами инсулина и способствуют транспорту и утилизации глюкозы [4]. Стимулируя не только глюконеогенез в печени, но и инсулинозависимый транспорт глюкозы в мышечную и жировую ткань, тиреоидные гормоны оказывают прямое влияние на транскрипцию генов в печени и не прямое влияние через центральный симпатический путь.

Влияние ТТГ на углеводный и липидный обмен осуществляется посредством 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, контролирующей энергетический баланс клетки [6]. Установлено, что ТТГ оказывает влияние на некоторые гены гепатоцитов, участвующие в глюконеогенезе, метаболизме гликогена и передаче инсулинового сигнала. Т3 вызывает усиление экспрессии мРНК глюкозо-6-фосфатазы, конечного фермента глюконеогенеза и гликогенолиза, катализирующего гидролиз глюкозо-6-фосфата с образованием глюкозы [1]. Торможение синтеза тиреоидных гормонов приводит к снижению синтеза гликогена. Селективное влияние Т3 на паравентрикулярное ядро гипоталамуса приводит к увеличению образования глюкозы и усилению выхода ее в кровь независимо от уровня Т3, инсулина и кортикостероидов. В периферических тканях тиреоидные гормоны регулируют экспрессию генов, влияющих на гликолиз и транспорт глюкозы. В скелетных мышцах транспортер глюкозы ГЛЮТ-4 индуцируется тиреоидными гормонами, что приводит к увеличению базального и инсулинстимулированного транспорта глюкозы в мышцы [7].

Эффекты Т3 зависят не только от его содержания в плазме, но и от его внутриклеточной концентрации в зависимости от активности дейодиназ. Установлено снижение экспрессии и активности йодтиронин-дейодиназы 2-го типа, ассоциированное с инсулинорезистентностью [2].

При дефиците тиреоидных гормонов на фоне СД 2 типа отмечается более высокая активность системного воспалительного ответа, о чем свидетельствует повышенный уровень провоспалительных цитокинов (главным образом интерлейкина 1 α и фактора некроза опухоли α). Сочетание СД 2 типа, субклинического или манифестного гипотиреоза также связано с такими отрицательными процессами, как гиперактивность тромбоцитов и снижение дезагрегационных свойств крови [11]. Вследствие этого, дисфункция эндотелия развивается быстрее и интенсивнее, что может влиять на развитие сосудистых осложнений у таких больных.

Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов у пациентов с СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом может оказывать положительное влияние на метаболические процессы, нарушенные в условиях диабета и способствовать снижению риска диабетических микро- и макрососудистых осложнений. Применение препаратов левотироксина у больных СД 2 типа, имеющих субклинический гипотиреоз, позволило снизить содержание атерогенных фракций липидов крови и скорректировать показатели системного воспаления и дисфункции эндотелия, тем самым способствовало замедлению прогрессирования атеросклероза [2-3].

Выводы

1. Течение диабетическо-тиреоидной патологии у представителей разного пола имеет существенные различия. Так, у женщин продолжительность течения гипотиреоза двукратно превосходила мужскую группу и клинически проявлялось преобладанием жажды, избыточной утомляемости, фациальным отечным синдромом, окстипацией, депрессивными расстройствами, ощущением зябкости и гипотермией, немотивированным прогрессивным увеличением массы тела, разнообразными кардиальными симптомами.

2. У мужчин течение эндокринопатии характеризовалось достоверно более старшим возрастом дебюта такой сочетанной патологии, одновременным дебютом диабетического и тиреоидного синдромов, доминированием бессимптомного течения синдропа, преобладанием симптомов никтурии или полиурии, снижения памяти.

И.В. Мухин, Ю.С. Паламарчук, К.С. Зубрицкий, Н.А. Дашкина

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

РАЗЛИЧИЯ ТИРОИДНОГО И ДИАБЕТИЧЕСКОГО СИНДРОМОВ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА И ГИПОТИРЕОЗА

Цель работы заключалась в анализе различий диабетического и тироидного синдромов у мужчин и женщин при сочетанном течении сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) с гипотиреозом.

В исследование включено 98 больных СД 2 типа с гипотиреозом, из них 41 (41,8%) мужского пола и 57 (58,2%) женщин. Средняя продолжительность диабетических проявлений у мужчин была достоверно больше и составила $5,8 \pm 0,09$, против $4,5 \pm 0,12$ лет у женщин ($p < 0,05$). Продолжительность тироидного синдрома, напротив, у женщин была статистически достоверно больше ($p < 0,05$), чему мужчин и составила $10,7 \pm 0,04$ против $6,3 \pm 0,02$ лет.

Критериями включения в исследование были: СД 2 типа средней тяжести в стадии суб-/компенсации без инсулина, клинические и/или лабораторные проявления гипотиреоза.

Контрольную группу составили 11 здоровых мужчин и 14 женщин аналогичного возраста. Больные и здоровые одинакового пола статистически не различались по возрасту ($p > 0,05$).

Для диагностики диабета пользовались критериями Американской диабетической ассоциации (ADA) (2013 г.).

Исследование тиреотропного гормона и тироид-

ных гормонов проводили традиционным радиоиммунным методом.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ для статистического анализа «Statistica 6.0».

Течение диабетическо-тиреоидной патологии у представителей разного пола имеет существенные различия. Так, у женщин продолжительность течения гипотиреоза двукратно превосходила мужскую группу и клинически проявлялось преобладанием жажды, избыточной утомляемости, фациальным отечным синдромом, окстипацией, депрессивными расстройствами, ощущением зябкости и гипотермией, немотивированным прогрессивным увеличением массы тела, разнообразными кардиальными симптомами.

У мужчин течение эндокринопатии характеризовалось достоверно более старшим возрастом дебюта такой сочетанной патологии, одновременным дебютом диабетического и тироидного синдромов, доминированием а-/бессимптомного течения синдрома, преобладанием симптомов никтурии/полиурии, снижения памяти.

Ключевые слова: гендерные различия, тироидный и диабетический синдром у мужчин и женщин.

I.V. Mukhin, Yu.S. Palamarchuk, K.S. Zubritsky, N.A. Dashkina

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

DIFFERENCES IN THYROID AND DIABETIC SYNDROMES IN MEN AND WOMEN WITH COMBINED TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND HYPOTHYROIDISM

The aim of the work was to analyze the differences between diabetic and thyroid syndromes in men and women with a combined course of type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) with hypothyroidism.

The study included 98 patients with type 2 DM with hypothyroidism, of which 41 (41.8%) were males and 57 (58.2%) were females. The average duration of diabetic manifestations in men was significantly longer and amounted to 5.8 ± 0.09 versus 4.5 ± 0.12 years in women ($p < 0.05$). The duration of thyroid syndrome, on the contrary, in women was statistically significantly longer ($p < 0.05$), which in men was 10.7 ± 0.04 versus 6.3 ± 0.02 years.

Inclusion criteria for the study were: type 2 DM of moderate severity in the stage of sub-/compensation without insulin, clinical and/or laboratory manifestations of hypothyroidism.

The control group consisted of 11 healthy men and 14 women of the same age. Patients and healthy people of the same sex did not statistically differ in age ($p > 0.05$).

The American Diabetes Association (ADA) criteria (2013) were used to diagnose diabetes.

The study of thyroid-stimulating hormone and thy-

roid hormones was carried out by the traditional radio-immune method.

Statistical processing of the results was carried out using the software package for statistical analysis "Statistica 6.0".

The course of diabetic-thyroid pathology in representatives of different sexes has significant differences. Thus, in women, the duration of hypothyroidism was twice as long as in the male group and was clinically manifested by the predominance of thirst, excessive fatigue, facial edematous syndrome, octipation, depressive disorders, feeling of chilliness and hypothermia, unmotivated progressive increase in body weight, various cardiac symptoms.

In men, the course of endocrinopathy was characterized by a significantly older age of the debut of such a comorbidity, the simultaneous debut of diabetic and thyroid syndromes, the dominance of a-/asymptomatic syndrome, the prevalence of symptoms of nicturia/polyuria, and memory loss.

Key words: gender differences, thyroid and diabetic syndrome in men and women.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елсукова О.С., Никитина Е.А., Журавлева О.Л. Изучение коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XXXI междунар. науч.-практ. конф. 2014; 5 (31): 27-36.
2. Крутиков Е.С., Глушко А.С., Цветов В.А. Коморбидность патологии щитовидной железы и сахарного диабета 2-го типа в развитии атеросклеротического поражения артерий. Таврический медико-биологический вестник. 2016; 4: 42-46.
3. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леленцова О.В. и др. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2014; 2: 16-21.
4. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5-56.
5. Приступюк А.М. Гипотиреоз у больных сахарным диабетом 2 типа как фактор увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2013; 1: 54-59.
6. Шпаков А.О. Взаимосвязь между тиреоидной патологией и сахарным диабетом 2-го типа. Трансляционная медицина. 2017; 4 (2): 29-39.
7. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr. Rev.* 2019; 40 (3): 789-824.
8. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J. et al. Hypothyroidism. *Lancet.* 2012; 379: 1142-1154.
9. Gronich N., Deftereos S.N., Lavi I. et al. Hypothyroidism is a risk factor for new-onset diabetes: a cohort study. *Diabetes Care.* 2015; 38: 1657-1664.
10. Joffe B.I., Distiller L.A. Diabetes mellitus and hypothyroidism: Strange bedfellows or mutual companions?. *World J. Diabetes.* 2014; 5 (6): 901-904.
11. Kalra S., Aggarwal S., Khandelwal D. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management. *Diabetes Ther.* 2019; 10 (6): 2035-2044.
12. Kalra S., Zargar A.H., Jain S.M. et al. Diabetes insipidus: The other diabetes. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016; 20 (1): 9-21.

REFERENCES

1. Elskova O.S., Nikitina E.A., Zhuravleva O.L. Izuchenie komorbidnoi patologii u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy: sb. st. po mater. XXXI mezhdunar. nauch.-prakt. konf.* 2014; 5 (31): 27-36 (in Russian).
2. Krutikov E.S., Glushko A.S., Tsvetov V.A. Komorbidnost' patologii shchitovidnoi zhelezy i sakharnogo diabeta 2-go tipa v razvitii ateroskleroticheskogo porazheniya arterii. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik.* 2016; 4: 42-46 (in Russian).
3. Nekrasova T.A., Strongin L.G., Lelentsova O.V. i dr. Vzaimocvyaz' mezhdu urovnem TTG i nekotorymi faktorami serdechno-cocudictogo riska pri autoimmunnom tireoidite i cubklinicheskom gipotireoze. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireodologiya.* 2014; 2: 16-21 (in Russian).
4. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I. i dr. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoi praktike. *Klinicheskije rekomendatsii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2017; 16 (6): 5-56 (in Russian).
5. Pristupyuk A.M. Gipotireoz u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa kak faktor uvelicheniya riska serdechno-sudistykh zabolevanii. *Klinichna endokrinologiya ta endokrinna khirurgiya.* 2013; 1: 54-59 (in Russian).
6. Shpakov A.O. Vzaimosvyaz' mezhdu tireoidnoi patologiei i sakharnym diabetom 2-go tipa. *Translyatsionnaya meditsina.* 2017; 4 (2): 29-39 (in Russian).
7. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr. Rev.* 2019; 40 (3): 789-824.
8. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J. et al. Hypothyroidism. *Lancet.* 2012; 379: 1142-1154.
9. Gronich N., Deftereos S.N., Lavi I. et al. Hypothyroidism is a risk factor for new-onset diabetes: a cohort study. *Diabetes Care.* 2015; 38: 1657-1664.
10. Joffe B.I., Distiller L.A. Diabetes mellitus and hypothyroidism: Strange bedfellows or mutual companions?. *World J. Diabetes.* 2014; 5 (6): 901-904.
11. Kalra S., Aggarwal S., Khandelwal D. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management. *Diabetes Ther.* 2019; 10 (6): 2035-2044.
12. Kalra S., Zargar A.H., Jain S.M. et al. Diabetes insipidus: The other diabetes. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016; 20 (1): 9-21.

УДК 616.315/.317-007.254-036.2-053.2(477.62)

А.А. Музычина, И.А. Бугоркова, К.С. Тутова, Е.О. Кальней

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ РАСЩЕЛИНОЙ ГУБЫ И НЕБА В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ

Врожденные пороки развития у детей представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему, так как они занимают одно из первых мест среди причин детской заболеваемости и смертности. За последнее время количество новорожденных в мире с аномалиями развития неуклонно увеличивается, а среди всех пороков развития врожденная расщелина губы и неба (ВРГН) является одним из самых распространенным. В настоящее время по данным ВОЗ частота рождаемости детей с ВРГН в среднем составляет 1:750 новорожденных (по России данный показатель колеблется от 1:1000 до 1:600 в разных регионах), что составляет 20-30% от всех пороков развития человека и 86% от пороков развития челюстно-лицевой области [1, 4].

Реабилитация детей с врожденной патологией лица выходит за рамки медицинской проблемы и приобретает социальный аспект [2, 5, 7]. Отсутствие ранней своевременной помощи таким детям приводит к стойкой инвалидизации, и как следствие не только физиологическим, но и социальным проблемам [6, 8].

Вновь возникшие социально-политические условия, а именно падение экономики, и как следствие снижение уровня жизни населения на фоне давно сформированной неблагоприятной экологической ситуации привели к активному росту детской заболеваемости, ранней хронизации болезней и детской инвалидности в Донецком регионе. Решение данной проблемы требует комплексных подходов и обновленных систем реабилитации [3, 7, 9, 14].

Отправной точкой в планировании комплексной специализированной помощи таким детям является знание количества и структуры порока в общем контингенте детей, проживающих в регионе. Для того чтобы правильно спланировать необходимо понимать сколько рождается детей всего, сколько с аномалиями развития и процент рождения детей с ВРГН, вид и тяжесть самого порока, что позволит грамотно спрогнозировать не только сроки и методы реабилитации, но и весь процесс ее организации [10, 11, 13].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить и сравнить частоту, структуру и эпидемиологию рождаемости детей в Донецком регионе до начала военного конфликта и в настоящее время, для создания алгоритма индивидуальной реабилитации детей с врожденной расщелиной губы и неба.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу проведенного исследования был взят ретроспективный анализ архивной документации отделения челюстно-лицевой хирургии № 2 для детей Центральной городской клинической больницы (ЦГКБ) № 1 г. Донецка за периоды 2009-2013 гг. и 2014-2018 гг. Результаты исследования основаны на данных зафиксированных в истории болезни и амбулаторных картах детей с ВРГН, годовые отчеты Донецкого областного управления медицинской статистики и ежегодные сборники «Показатели здоровья населения и деятельности медицинских учреждений Донецкой области» за 2009-2013 гг., издаваемые Центром медицинской статистики Управления здравоохранения Донецкой областной государственной администрации и показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики за 2014-2018 гг. (статистические материалы).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 2009-2013 гг. в Донецкой области всего родилось 195897 детей, в 2014-2018 гг. – 65017 детей. Важно учитывать, что с 2014 года Донецкая область претерпела территориальные изменения, в соответствии с чем население сократилось на 47,5% и, начиная с 2013 г., динамика рождаемости имеет негативную тенденцию. Из общего числа новорожденных с различными врожденными аномалиями было 3726 детей

в 2009-2013 гг. и 1634 детей в 2014-2018 гг. Частота рождаемости детей с аномалиями за период 2014-2018 гг. составляет 1:40, что выше чем за 2009-2013 гг., когда это соотношение составляло 1:50. В связи с неравноценной выборкой меньшие данные не являются объективными и представлены условными, поскольку сформированы на территории имеющей различные масштабы – таким образом, процентное соотношение детей с аномалиями выше в 2014-2018 гг. (2,6%), чем в 2009-2013 гг. (2%). В 2009-2013 гг. родилось 187 детей с расщелинами, в 2014-2018 гг. – 59. Количество детей с расщелинами на 1000 новорожденных за период в 2009-2013 гг. и 2014-2018 гг. оказалось равным 1:1000. Важно отметить, что полученные данные за период 2009-2013 гг. соответствуют среднеевропейским показателям, а за 2014-2018 гг. – превышают его. В период 2014-2018 гг. частота рождаемости детей с расщелинами была наиболее высокой в 2016 г. (1:1089) и в 2018 г. (1:1340).

Анализ хирургической помощи за 10 лет показал, что в 2009-2018 гг. в клинике был прооперирован 731 ребенок с ВРГН. За этот период времени общее количество операций было 7617. В 2009-2013 гг. хирургическое лечение получили 527 пациентов с ВРГН, общее количество операций – 4578. В период военного конфликта 2014-2018 гг. хирургическое лечение получили 204 пациента с ВРГН, общее количество операций 3039. Несмотря на уменьшение общего количества населения и, соответственно, рождаемости частота рождения детей с ВРГН остается на достаточно высоком уровне без тенденции к снижению. Уменьшение количества операций вероятней всего обусловлено оттоком населения с младенцами в период активных боевых действий.

На следующем этапе исследования мы изучили распределение больных с ВРГН по гендерному признаку. Среди 527 детей с ВРГН за период 2009-2013 гг. хирургическое лечение было проведено 233 (44,2%) девочкам и 294 (55,7%) мальчикам. За период 2014-2018 гг. – 110 (53,9%) девочек и 94 (46%) мальчика.

Детальное изучение структуры врожденных пороков показало, что в период 2009-2013 гг. хирургическое лечение получили 86 (16,3%) детей с врожденной расщелиной губы (ВРГ), 323 (61,2%) ребенка с ВРГН и 118 (22,3%) детей с врожденной расщелиной неба (ВРН). В 2014-2018 гг. оперированы 42 (20%) ребенка с ВРГ, 105 (51%) детей с ВРГН и 57 (28%) детей с ВРН.

Среди девочек прооперированных в период 2009-2013 гг. врожденная левосторонняя расщелина верхней губы (ВЛРВГ) встречалась у 21 (9%), врожденная правосторонняя расщелина верх-

ней губы (ВПРВГ) – у 7 (3%), врожденная двухсторонняя расщелина верхней губы (ВДРВГ) – у 10 (4,2%), врожденная левосторонняя расщелина верхней губы альвеолярного отростка твердого и мягкого неба (ВЛРВГН) – у 54 (23,1%), врожденная правосторонняя расщелина верхней губы альвеолярного отростка твердого и мягкого неба (ВПРВГН) – у 22 (9,4%), врожденная двухсторонняя расщелина верхней губы альвеолярного отростка твердого и мягкого неба (ВДРВГН) – у 46 (19,7%), врожденная расщелина твердого и мягкого неба (ВРН) – у 57 (24,4%), врожденная изолированная расщелина мягкого неба (ВРМН) – у 16 (7%) детей.

Среди мальчиков, прооперированных в 2009-2013 гг., ВЛРВГ была у 33 (11,2%), ВПРВГ – у 13 (4,4%), ВДРВГ – у 2 (0,6%), ВЛРВГН – у 85 (29%), ВПРВГН – 38 (12,9%), ВДРВГН – у 78 (26,5%), ВРН – у 36 (12,2%), ВРМН – у 9 (3%) детей.

В 2014-2018 гг. среди девочек ВЛРВГ выявлена у 14 (12,7%) детей, ВПРВГ – у 5 (4,5%), ВДРВГ – у 5 (4,5%), ВЛРВГН – у 26 (23,6%), ВПРВГН – 8 (7,2%), ВДРВГН – у 20 (18,1%), ВРН – у 22 (20%), ВРМН – у 10 (9%) детей. В этот же период среди мальчиков ВЛРВГ отмечена у 10 (10,6%) пациентов, ВПРВГ – у 4 (4,2%), ВДРВГ – у 4 (4,2%), ВЛРВГН – у 25 (26,5%), ВПРВГН – у 8 (8,5%), ВДРВГН – у 18 (19,1%), ВРН – у 13 (13,8%), ВРМН – у 12 (12,7%) детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ позволил выявить сохраняющийся стабильно высокий уровень рождаемости детей с ВРГН в республике на фоне уменьшения общего количества населения и, соответственно, рождаемости. При этом существенные изменения в гендерной принадлежности не выявлены. Лидирующее место занимает наиболее сложный сквозной порок, при котором поражается не только губа и альвеолярный отросток, но и твердое и мягкое небо. Этот контингент детей требует большего количества этапов хирургического лечения, реабилитации и многофакторного комплексного подхода.

Необходимо создание автоматизированной системы, которая будет отражать лечение и реабилитацию пациентов с соблюдением последовательности лечения и сроками оперативного вмешательства, консультациями и лечением у смежных специалистов, определением взаимосвязи между возрастом ребенка на момент оперативного лечения и дальнейшей реабилитации, определением особенностей течения болезни и реабилитации детей с ВРГН с сопутствующими заболеваниями.

А.А. Музычина, И.А. Бугоркова, К.С. Тутова, Е.О. Кальней

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ РАСЩЕЛИНОЙ ГУБЫ И НЕБА В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ

Изучена динамика частоты, структуры и эпидемиологии рождения детей с врожденной расщелиной губы и неба в донецком регионе до начала военного конфликта и во время него, что составило 10 лет. В работе представлен анализ данных медицинской документации 731 пациента за период 2009-2018 гг. Частота рождаемости детей с аномалиями в среднем составляет 1:49,56. Количество детей с расщелинами на 1000 новорожденных за периоды 2009-2013 гг. и 2014-2018 гг. оказалось равным 1:1000. Проведенный анализ позволил выявить сохраняющийся стабильно высокий уровень рождаемости детей с ВРГН. При этом

существенные изменения в половой принадлежности не выявлено. У детей с врожденной расщелиной губы и неба в структуре клинических форм лидирующее место занимает наиболее сложный сквозной порок, при котором поражается не только губа, но и дно носа, альвеолярный отросток, твердое и мягкое небо. Этот контингент детей остается самым сложным, требует этапности хирургического лечения, реабилитации и многофакторного комплексного подхода.

Ключевые слова: врожденная расщелина губы и неба, врожденные пороки челюстно-лицевой области, эпидемиология.

A.A. Muzychina, I.A. Bugorkova, K. S. Tutova, E.O. Kalney

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

EPIDEMIOLOGY OF BIRTH OF CHILDREN WITH CONGENITAL LIP AND PALATE IN THE DONETSK REGION

Dynamics of rate, structure and epidemiology of the birth of children with cleft lip and palate in Donetsk region has been studied both before the military conflict and in course of it; the period covered made up 10 years. The article contains the analysis of medical documentation data covering 731 patients treated in the department of oral and maxillofacial surgery for the period from 2009 through 2018. The birth rate of children with abnormalities makes 1:49,56 in average. Number of children with cleft lips per 1000 newborns during 2009-2013 and 2014-2018 was found equal 1:1000. Analysis performed enabled detection of a continuing stable high level of birth of children with cleft lip and palate in the republic dem-

onstrating that the children with disorders are responsible for considerable input in the child population general structure, whereby no significant changes in gender were detected. The main contributor among the clinical forms at children with congenital cleft lip and palate is the most complex penetrating deficiency which affects not only the lip but also the bottom of the nose, alveolar ridge, and hard and soft palate. Such group of children remains the most complex one; their treatment requires stagewise surgical management, rehabilitation, and using of multivariant comprehensive approach.

Key words: congenital cleft lip and palate, congenital disorders of maxillofacial area, epidemiology.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаева В.Е. Психолого-педагогическое сопровождение семьи, воспитывающей ребенка раннего возраста с врожденной расщелиной губы и неба. Дефектология. 2019; 3: 50-57.
2. Таалайбеков Н. Т., Ешиев А. М. Статистика рождаемости детей с врожденными пороками развития и использование современных технологий в реабилитации. Молодой ученый. 2016; 3: 310-312.
3. Топольницкий О.З., Федотов Р.Н., Чепик Е.А., Фабелинская И.В. Комплексная реабилитация пациентов с гнатической формой нарушения окклюзии после хейло- и уранопластики. Актуальные вопросы детской черепно-лицевой хирургии и нейропатологии : материалы VI-го международного симпозиума. М.; 2010: 163.
4. Ешиев А.М., Дарбишев Э.П., Давыдова А.К. Частота и причины рождаемости детей с врожденными расщелинами по Южному региону Кыргызстана. Молодой ученый. 2014; 21: 39-41.
5. Левченко И.Ю., Агаева В.Е. Возможности реабилитационного потенциала семьи, воспитывающей ребенка с врожденной расщелиной губы и неба. Детская и подростковая реабилитация. 2018; 2 (34): 31-35.

REFERENCES

1. Agaeva V.E. Psikhologo-pedagogicheskoe soprovozhdenie sem'i, vospityvayushchei rebenka rannego vozrasta s vrozhdennoi rasshchelinoi guby i neba. Defektologiya. 2019; 3: 50-57 (in Russian).
2. Taalaibekov N. T., Eshiev A. M. Statistika rozhdzaamosti detei s vrozhdennymi porokami razvitiya i ispol'zovanie sovremennykh tekhnologii v reabilitatsii. Molodoi uchenyi. 2016; 3: 310-312 (in Russian).
3. Topol'nitskii O.Z., Fedotov R.N., Chepik E.A., Fabelinskaya I.V. Kompleksnaya reabilitatsiya patsientov s gnaticheskoi formoi narusheniya okklyuzii posle kheilo- i uranoplastiki. Aktual'nye voprosy detskoj cherepno-litsevoi khirurgii i neiropatologii : materialy VI-go mezhdunarodnogo simpoziuma. M.; 2010: 163 (in Russian).
4. Eshiev A.M., Darbishev E.P., Davydova A.K. Chastota i prichiny rozhdzaamosti detei s vrozhdennymi rasshchelinaми po Yuzhnomu regionu Kyrgyzstana. Molodoi uchenyi. 2014; 21: 39-41 (in Russian).
5. Levchenko I.Yu., Agaeva V.E. Vozmozhnosti reabilitatsionnogo potentsiala sem'i, vospityvayushchei rebenka s vrozhdennoi rasshchelinoi guby i neba. Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya. 2018; 2 (34): 31-35 (in Russian).

6. Мамедова А.А., Блиндер Ж.А., Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Макленнан А.Б. и др. Оказание хирургической помощи детям с расщелиной губы и неба в периоде новорожденности. Медицинский алфавит. 2016; 11 (274): 22-25.
7. Чуйкин О.С., Топольницкий О.З. Этиология, патогенез, клиника, реабилитация детей с врожденной расщелиной верхней губы, неба в регионе с нефтехимической промышленностью. Успехи современного естествознания. 2015; 6: 70-76.
8. Associated Malformations in Children with Orofacial Clefts in Portugal: A 31-Year Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018; 6 (2): e1635. doi: 10.1097/GOX.0000000000001635.
9. Liu K., Lu Y., Ai L. et al. Association between FOXE1 and non-syndromic orofacial clefts in a northeastern Chinese population. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 53 (8): 705-710. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.05.021
10. Харитонов Д.Ю., Митин Н.Е., Царькова Т.В. Социально-психологическая реабилитация пациентов после хирургических операций при несращениях губы, неба или сочетанных несращениях (обзор литературы). *Наука молодых*. 2015; 4: 134-138.
11. Фоменко И.В., Краевская Н.С., Вологина М.В., Касаткина А.Л. Особенности психологического состояния и самооценки детей с врожденной односторонней расщелиной верхней губы и неба. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016; 1 (57): 91-93.
12. Текуцкая Е.Е., Гусарук Л.Р. Мониторинг врожденных пороков развития челюстно-лицевой области в условиях неблагоприятного воздействия факторов окружающей среды. *Экология человека*. 2013; 5: 18-23.
13. Сидоров Г.А., Евдокимов В.И., Селютин М.Ю. Врожденные пороки развития как показатель экологического состояния окружающей среды. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2014; 26 (11): 173-177.
14. Pet M.A., Marty-Grames L., Blount-Stahl M., Saltzman B.S., Molter D.W. et al. The Furlow palatoplasty for velopharyngeal dysfunction: Velopharyngeal changes, speech improvements, and where they intersect. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2015; 52 (1): 12-22.
6. Mamedova A.A., Blinder Zh.A., Kucherov Yu.I., Zhirkova Yu.V., Maklennan A.B. i dr. Okazanie khirurgicheskoi pomoshchi detyam s rasshchelinoi guby i neba v periode novorozhdennosti. *Meditsinskii alfavit*. 2016; 11 (274): 22-25 (in Russian).
7. Chuikin O.S., Topol'nitskii O.Z. Etiologiya, patogenez, klinika, reabilitatsiya detei s vrozhdennoi rasshchelinoi verkhnei guby, neba v regione s neftekhimicheskoi promyshlennost'yu. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015; 6: 70-76 (in Russian).
8. Associated Malformations in Children with Orofacial Clefts in Portugal: A 31-Year Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018; 6 (2): e1635. doi: 10.1097/GOX.0000000000001635.
9. Liu K., Lu Y., Ai L. et al. Association between FOXE1 and non-syndromic orofacial clefts in a northeastern Chinese population. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 53 (8): 705-710. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.05.021
10. Kharitonov D.Yu., Mitin N.E., Tsar'kova T.V. Sotsial'no-psikhologicheskaya reabilitatsiya patsientov posle khirurgicheskikh operatsii pri nesrashcheniyakh guby, neba ili sochetannykh nesrashcheniyakh (obzor literatury). *Nauka molodykh*. 2015; 4: 134-138 (in Russian).
11. Fomenko I.V., Kraevskaya N.S., Vologina M.V., Kasatkina A.L. Osobennosti psikhologicheskogo sostoyaniya i samootsenki detei s vrozhdennoi odnostoronnei rasshchelinoi verkhnei guby i neba. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 1 (57): 91-93 (in Russian).
12. Tekutskaya E.E., Gusaruk L.R. Monitoring vrozhdennykh porokov razvitiya chelyustno-litsevoi oblasti v usloviyakh neblagopriyatnogo vozdeistviya faktorov okruzhayushchei sredy. *Ekologiya cheloveka*. 2013; 5: 18-23 (in Russian).
13. Sidorov G.A., Evdokimov V.I., Selyutina M.Yu. Vrozhdennye poroki razvitiya kak pokazatel' ekologicheskogo sostoyaniya okruzhayushchei sredy. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2014; 26 (11): 173-177 (in Russian).
14. Pet M.A., Marty-Grames L., Blount-Stahl M., Saltzman B.S., Molter D.W. et al. The Furlow palatoplasty for velopharyngeal dysfunction: Velopharyngeal changes, speech improvements, and where they intersect. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2015; 52 (1): 12-22 (in Russian).

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64

**А.Э. Багрий, Е.В. Шукина, Е.С. Михайличенко, А.В. Приколота,
И.А. Аршавская, Я.С. Совпель**

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

ВАРИАНТЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2 типа представляет серьезную общемедицинскую проблему, что связано как с высокой распространенностью их комбинации, так и с мощным потенцирующим неблагоприятным воздействием на прогноз [1-3]. Известно, что около 50% больных с СД 2 типа имеют АГ, в то же время, примерно у 20% лиц с АГ регистрируется диабет [4, 5]. В одном из недавних представительных регистров, среди лиц с СД 2 типа уровни артериального давления (АД) более 140/90 mmHg или постоянный прием гипотензивных препаратов были представлены в 71% случаев [6]. Риск развития АГ у больных с СД 2 типа в 2-2,5 раза выше, чем у лиц без диабета; во столько же раз наличие АГ увеличивает риск формирования СД 2 типа [2, 7]. АГ и диабет взаимно отягощают течение друг друга: с одной стороны, наличие АГ существенно увеличивает вероятность развития диабетических макро- и микрососудистых осложнений (включая диабетические нефропатию и ретинопатию); с другой стороны, СД 2 типа, как классический независимый фактор сердечно-сосудистого риска, примерно в 2 раза повышает риск осложнений, присущих АГ [6, 9, 10]. В литературе обсуждаются особенности АГ у больных с СД 2 типа [10-12]. Точки зрения по этому вопросу достаточно неоднородны. Ряд специалистов указывает на то, что характер АГ у таких лиц в целом близок к таковому у людей без диабета и каких-либо специальных особенностей не имеет [3, 13]. В то же время, другие исследователи указывают на целый ряд аспектов, которые могут отличать больных с АГ в сочетании с СД 2 типа от общей популяции лиц с АГ. К числу таких, более характерных для комбинации АГ с СД 2 типа, особенностей могут быть отнесены: склонность к солечувствительности, более высокая частота нарушений циркадного ритма АД, изолированной систолической АГ (ИСАГ), резистентной АГ (РАГ), сочетания с альбуминурией, наличие эпизодов ортостатической гипотонии [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка частоты выявления ИСАГ и РАГ среди лиц с АГ и СД 2 типа, установление их клинико-лабораторных и инструментальных особенностей, а также характера поражения органов-мишеней.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 139 больных с АГ в сочетании с СД 2 типа, среди которых было 64 (46,0%) мужчин и 75 (54,0%) женщин, их средний возраст составил $73,9 \pm 11,7$ года. Диагностику АГ, а также выделение ее степеней и стадий проводили в соответствии с рекомендациями Российского Кардиологического Общества и Европейского Общества Кардиологов [1, 4]. Во всех случаях с помощью общепринятых методов исследования исключали симптоматический характер АГ. Основываясь на рекомендациях отечественных и международных экспертов, выделяли ИСАГ, при которой уровень систолического АД (САД) при измерении в кабинете врача превышали 140 mmHg, а значения диастолического АД (ДАД) были менее 90 mmHg; а также систоло-диастолической АГ, при которой величины САД были >140 mmHg, а показатели ДАД выше 90 mmHg. Наличие РАГ определяли в случаях, если у больного несмотря на адекватное изменение образа жизни (включая ограничение поваренной соли) и прием трех классов гипотензивных средств (обычно сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы, блокатора кальциевых каналов и тиазидоподобного диуретика, в достаточно высоких дозах) не удалось достичь целевых уровней АД (130-139/80-89 mmHg) [1, 3, 4].

У всех больных проводили стандартные общеклинические и биохимические лабораторные

исследования. Использовали анализатор биохимический фотометрический кинетический АБХФк-02-«НПП-ТМ» (Би Ан) и наборы производства Россия и Молдавия. Для оценки индексов базальной инсулинорезистентности и функции бета-клеток поджелудочной железы использовали метод НОМА (homeostasis model assessment), при этом по общепринятым методикам подсчитывали индексы НОМА-IR и НОМА-В. У всех проводили амбулаторное мониторирование АД (АМАД) на аппаратах Кардиотехника-04-АД-3М и Кардиотехника-4000-АД, «ИНКАРТ», г. Санкт-Петербург, Россия. Выделяли следующие категории циркадного ритма АД: «dipper» – с нормальной степенью снижения АД ночью, а также 3 категории с патологическими циркадными ритмами – «non-dipper», «over-dipper» и «night-peaker» [3]. Выполняли эхокардиографические исследования (аппараты «Xario SSA-660A», Toshiba, Япония и Canon Aplio 500, Canon, Япония), наличие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), а также его систолической и диастолической дисфункций, а также их типы устанавливали в со-

ответствии с общепринятыми рекомендациями [5]. Толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии, а также реакцию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией оценивали с помощью аппарата General Electric LOGIQ V2 с датчиком 8-13 МГц. Статистическую обработку проводили с помощью программы STATISTICA for Windows/version 10/StatSoft, Inc. (2011 г.) [14]. Средние величины представляли как $M \pm$ стандартное отклонение, категориальные данные представляли в виде процентов (%). Различия считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных больных АГ относилась к 1 степени у 26 (18,7%), ко 2 степени – у 70 (50,4%) и к 3 степени – у 43 (30,9%). II стадия АГ была представлена в 97 (69,8%) наблюдениях и III стадия – в 42 (30,2%). Давность АГ в среднем составила $7,6 \pm 2,4$ года. Хроническая ишемическая болезнь сердца имела у 67 (48,2%) больных, в т.ч. у 28 (20,1%) в анамнезе был перене-

Таблица 1.

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

Показатели	Систолю-диастолическая АГ (n=80)	ИСАГ (n=59)
Мужчины	35 (43,8)	29 (49,1)
Возраст ≥ 75 лет	27 (33,8)*	31 (52,5)
Давность СД 2 типа ≥ 10 лет	31 (38,8)*	30 (50,8)
HbA1C $\geq 8\%$	20 (25,0)*	28 (47,5)
Индекс НОМА-IR ≥ 4	38 (47,5)*	39 (61,1)
Индекс НОМА-В < 60	14 (17,5)*	29 (49,2)
Циркадный ритм АД – «dipper»	16 (20,0)*	1 (1,7)
Циркадный ритм АД – «non-dipper»	37 (46,2)	26 (44,1)
Циркадный ритм АД – «over-dipper»	17 (21,3)*	20 (33,9)
Циркадный ритм АД – «night-peaker»	10 (12,5)*	12 (20,3)
Выраженная гипертрофия ЛЖ	22 (27,5)*	31 (52,5)
Диастолическая дисфункция ЛЖ 2 и 3 типов	9 (11,3)*	29 (49,2)
Фракция выброса ЛЖ $< 50\%$	11 (13,8)	8 (13,5)
ТКИМ общей сонной артерии $> 1,5$ мм	12 (15,0)*	34 (57,6)
Нарушения ответа ПА в пробе с РГ	59 (73,8)	45 (76,3)
Альбуминурия	40 (50,0)	27 (45,8)
Скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин	7 (8,8)*	29 (49,1)
Диабетическая ретинопатия	49 (61,3)*	47 (79,6)

Примечания: * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$. ЛЖ – левый желудочек; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; ПА – плечевая артерия; РГ – реактивная гиперемия.

сенный инфаркт миокарда. Перенесенные ранее мозговые инсульты отмечены в 18 (12,9%) случаях. Хроническая сердечная недостаточность II-III функциональных классов имела у 32 (23,0%) больных, в том числе с низкой (< 40%) фракцией выброса ЛЖ – у 19 (13,7%) больных. Систолю-диастолический вариант АГ был представлен в 80 (57,6%) случаях, ИСАГ – в 59 (42,4%) случаях. Достаточно высокую долю лиц с ИСАГ среди наблюдавшихся больных можно объяснить как их возрастом (этот вариант часто представлен именно у пожилых лиц), так, возможно, и наличием у них СД 2 типа (для которого распространённость ИСАГ некоторыми исследователями рассматривается как более высокая в сравнении с лицами с АГ без диабета) [6]. РАГ имела место в 57 (41,0%) наблюдениях, причем в 33 (23,7%) РАГ сочеталась с ИСАГ, а в 24 (17,3%) наблюдениях – с систоло-диастолической АГ. Отметим весьма высокую частоту РАГ у обследованной категории лиц. Согласно данным литературы, доля лиц с РАГ среди лиц с АГ в целом составляет около 10% [3], в то время как в пред-

ставленной группе больных с АГ с СД 2 типа она оказалась в 4 раза выше. В определенной степени это можно объяснить тем, что в настоящее исследование включались относительно более тяжелые больные, нередко требовавшие стационарной медицинской помощи. Однако, возможно, что столь высокая доля лиц с РАГ у обследованных лиц отражает и одну из особенностей АГ при СД 2 типа, что согласуется и с мнением других авторов [6, 7].

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика больных с СД 2 типа, имеющих ИСАГ и систоло-диастолическую АГ. Как видно из этой таблицы, доли лиц мужского пола, а также больных, имевших альбуминурию, категорию «non-dipper» по данным АМАД, нарушенный ответ плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и уровни фракции выброса ЛЖ <40% между группами с систоло-диастолической АГ и с ИСАГ существенно не различались, все $p > 0,05$. В то же время, среди больных с ИСАГ в сравнении с группой систоло-диастолической АГ, статистически значимо более высокими оказались

Сравнительная характеристика лиц с СД 2 типа с РАГ и с АГ без резистентности к гипотензивной терапии, абсолютное количество больных (%)

Таблица 2.

Показатели	АГ без резистентности (n=82)	РАГ (n=57)
Мужчины	34 (41,4)	30 (52,6)
Возраст ≥75 лет	23 (28,0)*	35 (61,4)
Давность СД 2 типа ≥10 лет	15 (18,3)*	46 (80,7)
HbA1C ≥8%	13 (15,9)*	35 (61,4)
Индекс НОМА-IR ≥4	37 (45,1)*	40 (70,2)
Индекс НОМА-B <60	24 (29,2)	19 (33,3)
Циркадный ритм АД – «dipper»	16 (19,5)*	1 (1,8)
Циркадный ритм АД – «non-dipper»	31 (37,8)*	32 (56,1)
Циркадный ритм АД – «over-dipper»	21 (25,6)	16 (28,0)
Циркадный ритм АД – «night-peaker»	14 (17,0)	8 (14,0)
Выраженная гипертрофия ЛЖ	16 (19,5)*	37 (45,1)
Диастолическая дисфункция ЛЖ 2 и 3 типов	11 (13,4)*	27 (47,4)
Фракция выброса ЛЖ <50%	12 (14,6)	7 (12,3)
ТКИМ общей сонной артерии >1,5 мм	15 (18,3)*	31 (54,4)
Нарушения ответа ПА в пробе с РГ	50 (61,0)*	54 (94,7)
Альбуминурия	29 (35,4)*	38 (66,7)
Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин	9 (10,9)*	27 (47,4)
Диабетическая ретинопатия	56 (68,3)	40 (70,2)

Примечания: * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$. ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; ПА – плечевая артерия; РГ – реактивная гиперемия.

доли лиц в возрасте ≥ 75 лет (соответственно 52,5 против 33,8%), с давностью диабета ≥ 10 лет (50,8 против 38,8%), уровнем HbA1C $\geq 8\%$ (47,5 против 25,0%), индексом НОМА-IR ≥ 4 (61,1 против 47,5%), индексом НОМА-B < 60 (49,2 против 17,5%), с выраженной гипертрофией ЛЖ (52,5 против 27,5%), с категориями «over-dipper» (33,9 против 21,3%) и «night-peaker» (20,3 против 12,5%) по данным АМАД, с диастолической дисфункцией ЛЖ 2 и 3 типов (49,2 против 11,3%), с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии $> 1,5$ мм (57,6 против 15,0%), с уровнями скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин (49,1 против 8,8%), а также с диабетической ретинопатией (79,6 против 61,3%), все $p < 0,05$.

Более высокая частота поражений органов-мишеней (гипертрофия и диастолическая дисфункция ЛЖ, утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии и снижение скорости клубочковой фильтрации) у лиц с ИСАГ в сравнении с систоло-диастолической АГ, отмеченная в настоящей работе, может быть связана с тем, что больные с ИСАГ чаще были более пожилыми, имеющими более значительную продолжительность диабета и менее удовлетворительную его компенсацию [6, 9]. В то же время высокие уровни пульсового АД у этих больных (в среднем $57,8 \pm 9,3$ против $89,6 \pm 9,9$ mmHg, $p < 0,05$) могут являться самостоятельным неблагоприятным фактором, способствующим увеличению механической нагрузки на эндотелий сосудистой стенки (уже скомпрометированный присущими диабету метаболическими нарушениями) и усугубляющим органные поражения при сочетании ИСАГ с СД 2 типа [3, 13].

Таблица 2 иллюстрирует сравнительную характеристику лиц с СД 2 типа в зависимости от наличия РАГ либо АГ без резистентности к гипотензивному лечению. Между этими группами не оказалось достоверных различий в долях лиц мужского пола, больных с индексом НОМА-B < 60 , с категориями «over-dipper» и «night-peaker» при АМАД, с фракцией выброса ЛЖ $< 40\%$, а также с диабетической ретинопатией, все $p > 0,05$.

При этом по другим показателям группы статистически значимо отличались. Так, у больных с РАГ в сравнении с лицами с АГ без резистентности к гипотензивному лечению достоверно (при $p < 0,05$ для всех сравниваемых пар признаков) выше оказались доли лиц в возрасте ≥ 75 лет (соответственно 61,4 против 28,0%), с давностью диабета ≥ 10 лет (80,7 против 18,3%), уровнем HbA1C $\geq 8\%$ (61,4 против 15,9%), индексом НОМА-IR ≥ 4 (70,2 против 45,1%), с выраженной гипертрофией ЛЖ (45,1 против 19,5%), с категорией «non-dipper» (56,1 против 37,8%) при АМАД, с диастолической дисфункцией ЛЖ 2 и 3

типов (47,4 против 13,4%), с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии $> 1,5$ мм (54,4 против 18,3%), с нарушенным ответом плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (94,7 против 61,0%), с альбуминурией (66,7 против 35,4%) и с уровнями скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин (47,4 против 10,9%).

Полученные данные о более значительной распространенности среди лиц с РАГ больных с сердечно-сосудистыми и почечными поражениями находят соответствие с данными ряда исследователей [5, 13]. В то же время, некоторые специалисты отрицают наличие при СД 2 типа ассоциации между устойчивостью АГ к лечению, с одной стороны, и гипертрофией и диастолической дисфункцией ЛЖ, с другой стороны (что, возможно, обусловлено гетерогенностью и относительной малочисленностью анализированной популяции больных) [12]. С нашей точки зрения, весьма примечательным является тот факт, что менее благоприятные в гемодинамическом отношении варианты АГ (ИСАГ с высоким пульсовым АД и РАГ с устойчиво повышенными уровнями АД) демонстрируют в данной работе тесную ассоциацию с другими факторами сердечно-сосудистого риска, включая более высокие уровни гликемии, инсулинорезистентность, возраст, давность диабета, патологические циркадные ритмы АД. По мнению некоторых экспертов [3, 15], при АГ (и особенно в сочетании с СД 2 типа) классические и дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска нередко имеют выраженную тенденцию к образованию различных многокомпонентных комбинаций с созданием «кластеров высокого сердечно-сосудистого риска», значительно повышающих вероятность формирования и прогрессирования поражения органов-мишеней. При таком сочетании, как АГ с диабетом, в образовании этих «кластеров» принимают участие разнообразные и тесно взаимодействующие между собой патофизиологические механизмы, включая генетическую предрасположенность, метаболические нарушения (инсулинорезистентность, накопление конечных продуктов гликирования, липотоксичность, глюкозотоксичность), эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, активация провоспалительных, протромботических и профибротических факторов, и др. [6, 7, 12, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с СД 2 типа среди вариантов АГ частота выявления ИСАГ составила 42,4%, РАГ – 41,0%. Эти варианты АГ были ассоциированы с более пожилым возрастом больных, более значительной давностью диабета, менее удовлет-

ворительной его компенсацией, значительной инсулинорезистентностью. ИСАГ в сравнении с систоло-диастолической АГ и РАГ в сравнении с АГ без резистентности к лечению более часто характеризовались нарушенными циркадными ритмами АД. При ИСАГ и РАГ констатированы более высокие доли лиц с наличием поражений органов-мишеней, включая структурно-

функциональные сердечно-сосудистые нарушения, альбуминурию, снижение функции почек и (для ИСАГ) ретинопатию. Выделение вариантов АГ при СД 2 типа может быть полезным для выбора лечебных подходов, обладающих наряду с гипотензивными эффектами также дополнительными органопротекторными свойствами и благоприятным влиянием на прогноз.

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

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

ВАРИАНТЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и диабета 2 типа представляет серьезную проблему, что связано с высокой распространенностью их комбинации и мощным потенцирующим неблагоприятным воздействием на прогноз. Риск развития АГ у больных с диабетом 2 типа в 2-2,5 раза выше, чем у лиц без диабета; во столько же раз наличие АГ увеличивает риск формирования диабета.

Цель исследования – оценить частоту выявления изолированной систолической (ИСАГ) и резистентной (РАГ) АГ среди лиц с АГ и диабетом 2 типа, установить их клиничко-лабораторные и инструментальные особенности, а также характера поражения органов-мишеней.

Материал и методы. Обследовано 139 больных с АГ и диабетом 2 типа. Всем больным кроме стандартных общеклинических и биохимических исследований, оценивали индекс базальной инсулинорезистентности и функции бета-клеток поджелудочной железы методом НОМА; выполняли амбулаторное мониторирование артериального давления, эхокардиографическое исследование, оценивали толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии, а также реакцию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Статистическую обработку проводили с помощью программы STATISTICA for Windows/ version 10/StatSoft, Inc.

Результаты и обсуждение. Систолю-диастолический вариант АГ был представлен в 57,6% случаях, ИСАГ – в 42,4%. РАГ имела место в 41,0% наблюдений, причем в 23,7% она сочеталась с ИСАГ, а в 17,3% – с систоло-диастолической АГ. Среди больных с ИСАГ в сравнении с группой систоло-диастолической АГ, статистически значимо более высокими оказались доли лиц в возрасте ≥ 75 лет, с давностью диабета ≥ 10 лет, уровнем $HbA1C \geq 8\%$, индексами $НОМА-IR \geq 4$ и $НОМА-V < 60$, с выраженной гипертрофией левого желудочка, с ка-

тегориями «over-dipper» и «night-peaker», с диастолической дисфункцией левого желудочка 2 и 3 типов, с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии $> 1,5$ мм, с уровнями скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин, а также с диабетической ретинопатией (все $p < 0,05$).

У больных с РАГ в сравнении с лицами с АГ без резистентности к гипотензивному лечению достоверно выше оказались доли лиц в возрасте ≥ 75 лет, с давностью диабета ≥ 10 лет, уровнем $HbA1C \geq 8\%$, индексом $НОМА-IR \geq 4$, с выраженной гипертрофией левого желудочка и его диастолической дисфункцией 2 и 3 типов, с категорией «non-dipper», с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии $> 1,5$ мм, с нарушенным ответом плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, с альбуминурией и уровнями скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин (все $p < 0,05$).

Выводы. У больных с СД 2 типа среди вариантов АГ частота выявления ИСАГ составила 42,4%, РАГ – 41,0%. Эти варианты АГ были ассоциированы с более пожилым возрастом, большей давностью диабета, менее удовлетворительной его компенсацией, значительной инсулинорезистентностью. ИСАГ и РАГ более часто характеризовались нарушенными циркадными ритмами артериального давления. При ИСАГ и РАГ констатированы более высокие доли лиц с наличием поражений органов-мишеней, включая нарушения структуры и функции сердца, альбуминурию, снижение функции почек и ретинопатию. Выделение вариантов АГ при диабете может быть полезным для выбора лечебных подходов, обладающих дополнительными органопротекторными свойствами и благоприятным влиянием на прогноз.

Ключевые слова: изолированная систолическая артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, сахарный диабет.

A.E. Bagriy, E.V. Shchukina, E.S. Mihailichenko, A.V. Prikolota, I.A. Arshavskaya, Y.S. Sovpel

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

VARIANTS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The combination of arterial hypertension (AH) and type 2 diabetes presents a serious problem due to the high prevalence of their combination and a powerful potentiating adverse effect on prognosis. The risk of developing hypertension in patients with type 2 diabetes is 2-2.5 higher than in people without diabetes; the same number of times the presence of hypertension increases the risk of diabetes.

Purpose: is to assess the frequency of detection of isolated systolic (ISAG) and resistant (RAG) hypertension among individuals with AH and type 2 diabetes, to establish their clinical, laboratory and instrumental features, as well as the nature of the lesion of target organs.

Material and methods. 139 patients with AH and type 2 diabetes were examined. All patients, in addition to standard general clinical and biochemical studies, were assessed by the index of basal insulin resistance and the function of beta cells of the pancreas by the HOMA method; ambulatory monitoring of blood pressure, echocardiography, assessed the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery, as well as the reaction of the brachial artery in a sample with reactive hyperemia. Statistical processing was carried out using STATISTICA for Windows/version 10/StatSoft, Inc.

Results. Systolic-diastolic variant of hypertension was presented in 57.6%, ISAG – in 42.4%. RAG occurred in 41.0%, with 23.7% of it combined with ISAG, and in 17.3% with systolic-diastolic hypertension. Among patients with ISAG in comparison with the group of systolic-diastolic hypertension, statistically significantly higher were the proportions of persons aged ≥ 75 years, prescription of diabetes ≥ 10 years, level of HbA1C $> 8\%$, indi-

ces HOMA-IR ≥ 4 and HOMA-B < 60 , severe left ventricular hypertrophy, categories «over-dipper» and «night-peak», diastolic dysfunction of types 2 and 3, thickness of the intima-media complex of the common carotid artery > 1.5 mm, glomerular filtration rate < 60 ml/min and diabetic retinopathy (all $p < 0.05$).

In patients with RAH, in comparison with persons with hypertension without resistance to antihypertensive treatment, the proportion of persons aged ≥ 75 years, diabetes duration ≥ 10 years, HbA1C level $> 8\%$, HOMA-IR index > 4 , severe left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction of types 2 and 3, «non-dipper» category, thickness of the intima-media complex of the common carotid artery > 1.5 mm, impaired response of the brachial artery in the sample with reactive hyperemia, albuminuria and glomerular filtration rate < 60 ml/min (all $p < 0.05$).

Conclusion. In patients with type 2 diabetes, among the AH variants, the incidence of ISAH was 42.4%, RAH – 41.0%. These variants of hypertension were associated with older age, longer duration of diabetes, less satisfactory compensation, and significant insulin resistance. ISAH and RAH were more often characterized by disturbed circadian rhythms of blood pressure. In ISAH and RAH, a higher proportion of people with the presence of target organ damage, including disorders of the structure and function of the heart, albuminuria, decreased kidney function, and retinopathy, was stated. Identification of AH variants in diabetes may be useful for choosing therapeutic approaches that have additional organ-protective properties and a favorable effect on prognosis.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В. и др. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии. 2020; 17 (1): 7-45. doi: 10.26442/2075082X.2020.1.200051
2. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Сахарный диабет: руководство для врачей. Донецк: РБ Позитив; 2022. 640.
3. Kaplan N.M., Victor R.G. Kaplan's clinical hypertension. 11th Edition. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2015. 469.
4. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E., Collins K.J. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018; 71 (6):1269-1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066
5. Cosentino F.G.P.J., Aboyans V., Bailey C.J. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020; 41 (2): 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/

REFERENCES

1. Chazova I.E., Shestakova M.V., Zhernakova Ju.V. i dr. Rossijskoe medicinskoje obshhestvo po arterial'noj gipertonii. Rekomendacii po vedeniju bolnyh arterial'noj gipertoniej s metabolicheskimi narushenijami i saharnym diabetom 2-go tipa. Sistemnye gipertenzii; 17 (1): 7-45. doi: 10.26442/2075082X.2020.1.200051 (in Russian).
2. Ignatenko G.A., Bagriy A.Je., Oprishhenko A.A. i dr. Saharnyj diabet: rukovodstvo dlja vrachej. Doneck: RB Pozitiv; 2022. 640 (in Russian).
3. Kaplan N.M., Victor R.G. Kaplan's clinical hypertension. 11th Edition. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2015. 469.
4. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E., Collins K.J. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018; 71 (6):1269-1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066
5. Cosentino F.G.P.J., Aboyans V., Bailey C.J. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020; 41 (2): 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486

- ehz486
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S144-S174.
 7. Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020; 75: 1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
 8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М.; 2021: 34-141.
 9. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Гавриляк В.Г. и др. Синдром метаболических нарушений и его коррекция у больных коморбидной кардиальной патологией. *Университетская клиника*. 2018; 1 (26): 46-53. doi: 10.26435/uc.v0i1(26).121
 10. Al-Makki A., DiPette D., Whelton P.K. et al. Hypertension pharmacological treatment in adults: World Health Organization guideline executive summary. *Hypertension*. 2022; 79 (1): 293-301. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121
 11. Багрий А.Э., Приколота О.А., Аршавская И.А. и др. Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2021; 26 (3): 131-140.
 12. Lamprea-Montealegre J.A., de Boer I.H. Reevaluating the evidence for blood pressure targets in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41:1132-1133. doi: 10.2337/dci17-0063
 13. Oliveros E., Patel H., Kyung S. et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol*. 2020; 43 (2): 99-107. doi: 10.1002/clc.23303
 14. Петри А., Сабин К. Наглядная медицинская статистика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 224.
 15. Palmer S.C., Mavridis D., Navarese E., et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015; 385: 2047-2056. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62459-4
 16. Бабкин А.П. Оптимизация лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2020; 19 (4): 37-41. doi: 10.36622/VSTU.2020.19.4.005
 6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S144-S174.
 7. Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020; 75: 1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
 8. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nyh saharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoju, A.Ju. Majorova. M.; 2021: 34-141 (in Russian).
 9. Ignatenko G.A., Mulin I.V., Gavriljak V.G. i dr. Sindrom metabolicheskikh narushenij i ego korrekcija u bol'nyh komorbidnoj kardial'noj patologiej. *Universitetskaja klinika*. 2018; 1 (26): 46-53 (in Russian). doi: 10.26435/uc.v0i1(26).121
 10. Al-Makki A., DiPette D., Whelton P.K. et al. Hypertension pharmacological treatment in adults: World Health Organization guideline executive summary. *Hypertension*. 2022; 79 (1): 293-301. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121
 11. Bagriy A.Je., Prikolota O.A., Arshavskaja I.A. i dr. Arterial'naja gipertonija i saharnyj diabet 2 tipa (obzor literatury). *Mediko-social'nye problemy sem'i*. 2021; 26 (3): 131-140 (in Russian).
 12. Lamprea-Montealegre J.A., de Boer I.H. Reevaluating the evidence for blood pressure targets in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41: 1132-1133. doi: 10.2337/dci17-0063
 13. Oliveros E., Patel H., Kyung S. et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol*. 2020; 43 (2): 99-107. doi: 10.1002/clc.23303
 14. Petri A., Sabin K. Nagljadnaja medicinskaja statistika. M.: GEOTAR-Media; 2021: 224 (in Russian).
 15. Palmer S.C., Mavridis D., Navarese E., et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015; 385: 2047-2056. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62459-4
 16. Babkin A.P. Optimizacija lechenija arterial'noj gipertenzii u bol'nyh saharnym diabetom. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2020; 19 (4): 37-41 (in Russian). doi: 10.36622/VSTU.2020.19.4.005

УДК 616.831-005.1/4:616.379-008.64]-073

Ю.И. Коценко

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

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В современной медицине цереброваскулярные заболевания остаются ведущей неврологической патологией. [1, 2]. К одному из важнейших факторов риска развития цереброваскулярной патологии относят сахарный диабет (СД) [2]. Ежегодно отмечается тенденция к увеличению распространенности СД, что ухудшает клиническое течение и исход развившейся мозговой катастрофы, а также приводит к ранней инвалидизации при тяжелых неврологических осложнениях [3].

За последние десятилетия значимыми разработками отечественных и зарубежных исследователей считаются изучение клинического течения церебрального инсульта и соотношения с гемодинамическими и морфологическими изменениями головного мозга. В настоящее время метод нейровизуализации головного мозга позволяет не только выявить патологические нарушения, влияющие на развитие ишемического инсульта, но и своевременно оценить эффективности медикаментозного лечения и прогнозировать возможные осложнения [3-5].

Ермолаевой А.И. и соавт. (2017) исследовались пациенты с СД 2 типа, у которых было выявлено преобладание смешанных вариантов нарушения мозгового кровообращения с наличием гематом различной локализации, которые привели к тяжелому неврологическому дефициту, формированию крупных очагов при нейровизуализации и высокому проценту летальных исходов [6]. По данным системного обзора и мета-анализа Stéphanie Debette и соавт., 2019 обнаружено, что случаи церебральных инфарктов, наличие гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга и церебральных микрокровоизлияний по результатам МРТ в общей популяции определяют их клиническую значимость в повышении риска повторных мозговых инсультов, развитию деменции и летального исхода заболевания. Сегодня необходимо продолжать проведение рандомизированных клинических исследований, направленных на выявление случайных маркеров при МРТ и определение специфичности лечебных мероприятий

[7]. В зависимости от выявленных нейровизуализационных изменений в головном мозге при острых нарушениях мозгового кровообращения у больных СД возникает необходимость выбора оптимальной тактики ведения больного. Своевременная диагностика цереброваскулярной патологии у больных СД является актуальной, позволяет расширить понимание клиникопатогенетических изменений в головном мозге и требует дальнейшего изучения [8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить нейровизуализационные изменения в головном мозге при церебральном ишемическом инсульте (ЦИИ) у больных СД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные 377 больных с ЦИИ, которые находились на лечении в неврологических отделениях Донецкого клинического территориального медицинского объединения с 2015 по 2018 годы. Критериями включения в исследование были пациенты с СД, ЦИИ, наличие высшего образования, согласие пациента на участие в исследовании. Исключали пациентов в возрасте младше 18 и старше 80 лет, при наличии вредных привычек (курение, употребление алкоголя, запрещенных препаратов или веществ), применении психотропных препаратов, тяжелой сопутствующей патологии, в анамнезе эпилепсия, травмы (в том числе черепно-мозговые), системные васкулиты, тяжелые психические, гематологические, онкологические, кардиальные и нейроинфекционные заболевания, энцефалопатии другой этиологии, наличие гиперлипидемии, атеросклеротических бляшек в церебральных артериях более 20% и отказ больных от участия в исследовании.

После комплексного обследования в исследование было включено 300 человек с ЦИИ в остром периоде. В основную группу отобра-

но 171 пациент (средний возраст 52,4±4,1 лет) с ЦИИ и СД, где СД 1 типа (СД1) был у 77 (45%) пациентов (средний возраст 51,5±4,3 лет), СД 2 типа (СД2) – у 94 (55%) больных (средний возраст 56,1±4,2 лет). Средняя длительность СД1 составила 9,5±3,4 лет (от 1 года до 13 лет), СД2 – 10,9±3,1 лет (от 1 года до 14 лет). У 62,3% больных СД1 имела место умеренная степень гипергликемии (10,3±2,9 ммоль/л), длительность терапии инсулином в среднем составила 4,7±2,2 лет. У 72,3% больных СД2 также выявлена умеренная гипергликемия (10,7±1,4 ммоль/л) длительность инсулинотерапии была 3,9±1,9 лет. Контрольную группу (КГ) сформировали 129 пациентов с ЦИИ без СД.

Для определения степени неврологического дефицита использовали шкалу инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS) и шкалу инвалидизации Рэнкина (mRS). С помощью клинико-лабораторных методов оценивали степень гликемического профиля (гликированный гемоглобин – 4-6,1%; глюкоза крови натощак 3,3-5,9 ммоль/л), исключали гиперлипидемические состояния. За норму принимали показатели лаборатории с учетом используемых реактивов, где общий холестерин составлял 3,3-5,2 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,03-2,05 ммоль/л, низкой плотности – менее 3,3 ммоль/л и очень низкой плотности – 0,26-1,04 ммоль/л, триглицериды – до 2,3 ммоль/л, индекс атерогенности – менее 4).

Для верификации нейровизуализационных проявлений ЦИИ выполняли МРТ головного мозга в ангиорежиме на магнитно-резонансном томографе «Ingenia» с индукцией магнитного поля 1,5 тесла фирмы Philips, Нидерланды. При проведении исследования импульсные последовательности локализовались в 3-х плоскостях (фронтальной, сагиттальной, аксиальной). Толщина слоя составила 3-5 мм, зазор между слоями – 20% толщины слоя (1-1,2 мм, соответственно коэффициент 1,2). Для дифференциальной диагностики и обнаружения ишемических очагов при ЦИИ получали картинку в T1- и T2-взвешенных изображениях (ВИ) с инверсии-восстановления с подавлением сигнала от жидкости (FLAIR). Режим T1-ВИ использовали для дифференциальной диагностики лакунарных инфарктов и расширения перивентрикулярных пространств. В режиме T2-ВИ определяли лакуны и гиперинтенсивность периваскулярных пространств, оценивали структуры головного мозга и выявляли ранее перенесенные инсульты. При FLAIR сравнивали поражения белого вещества и периваскулярных пространств с выявлением корковых или подкорковых инсультов [9, 10].

В связи с ограничениями нейровизуализации церебральных сосудов малого диаметра и для определения церебральной микроангиопатии (ЦМА) в МРТ-сканирование головного мозга были включены режимы оценки признаков ЦИИ согласно стандартам представления изменений сосудистого генеза при нейровизуализации (Standards for reporting vascular changes on neuroimaging (STRIVE) [11, 12]. Согласно критериям STRIVE (2013) среди основных МРТ-признаков ЦМА оценивали недавние (острые и подострые) малые субкортикальные инфаркты головного мозга, гиперинтенсивность белого вещества (white matter hyperintensity of presumed vascular origin) (ГИБВ), лакуны, расширенные периваскулярные пространства (ПВП), церебральные микрокровоизлияния (МКР) и атрофию вещества головного мозга. По данным STRIVE недавний малый субкортикальный инфаркт (recent small subcortical infarct) не превышал 20 мм на аксиальных изображениях и соответствовал бассейну одной перфорирующей артериолы. Под лакуной предположительно сосудистого генеза (lacune of presumed vascular origin) понимали полость округлой или овоидной формы размерами от 3 мм до 15 мм в глубоком сером или белом веществе, заполненной ликвором с перифокальной зоной глиоза. В режимах T2-ВИ и FLAIR ГИБВ имеет гиперинтенсивные изменения, часть – гипоинтенсивность в T1-ВИ перивентрикулярного или глубокого расположения, симметрично с участками слияния. В режимах T2-ВИ и FLAIR по модифицированной шкале Fazekas (F) имело место отсутствие ГИБВ (F0), единичные очаги (F1), наличие единичных и частично сливных очагов (F2), сливные очаги (F3) (Fazekas F. et al, 1987; Pantoni L. et al., 2004). Значимых признаков ЦМА являлось выявление периваскулярных пространств (perivascular spaces), которые при МРТ-сканировании заполнены жидкостью и расположены по ходу пенетрирующих артерий, артериол, вен и венул, окружённых лептоменингеальной оболочкой.

Во время МРТ-исследования подсчитывали общее количество визуализированных ишемических очагов, оценивали их размер, проводили анализ ликворных путей (желудочковой системы и субарахноидальных пространств). Очаг мелкого размера не превышал 2 см в диаметре корковой или глубинной локализации, среднего размера – корково-подкорковый или глубинный инфаркт в области внутренней капсулы и базальных ядер с размерами менее одной доли головного мозга, крупного размера – очаг ишемии занимающий долю головного мозга или более. Учитывали расположение очагов по артериальным бассейнам: каротидный (передние

и средние мозговые артерии (МА)), вертебро-базиллярный (задняя МА и мозжечковые артерии). Для оценки гемодинамической функции применяли инструментальные обследования (ультразвуковое дуплексное сканирование церебральных артерий с эффектом доплера-УЗДГ и ТКДС ЦА). С целью исключения кардиальной патологии (верификации кардиальной функции) выполняли электрокардиографию (ЭКГ) и эхокардиографию (ЭхоКГ).

Обследование проводили по единой схеме с использованием стандартизованных карт, данные вносили в компьютерную базу программы Microsoft Excel 2011. Для статистического анализа полученных результатов применяли статистические программы «MedStat» с целью расчета параметрических и непараметрических показателей, среднеквадратичной ошибки определения различий по критериям Стьюдента, Вилкоксона и Пирсона, определения медианы, минимум-максимум, рассчитаны отношения шансов для групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ЭКГ в течение первых суток ЦИИ зафиксированы одиночные экстрасистолы у пациентов с СД1 (14,3±4,0%), СД2 (9,3±3,0%) и без СД (6,2±2,1%), а также пароксизм фибрилляции предсердий с СД1 (9,1±3,3%), СД2 (6,4±2,5%), без СД (3,9±1,7%). После консультации кардиолога ишемическая болезнь сердца (атеросклеротический кардиосклероз) выявлена у больных с ЦИИ при СД1 (27,3±5,1%), СД2 (26,6±4,6%) и без СД (29,5±4,0%), из анамнеза известно, что некоторые испытуемые перенесли инфаркт миокарда при СД1 (3,9±2,2%), СД2 (5,3±2,2%) и без СД (8,5±2,5%). Гипертоническая болезнь (ГБ) диагностирована в 64,9±5,4% случаев с СД1, у 63,8±5,0% с СД2 и у 64,3±4,2% без СД. Среди больных с ЦИИ и СД1 преобладала ГБ 2 стадии легкой степени тяжести (20,8±4,6%), реже тяжелая ГБ 3 стадии (3,9±2,2%), с СД2 чаще была ГБ 2 стадии умеренной степени (24,5±4,4%), реже тяжелая ГБ 2 (4,3±2,1%) и без СД в большинстве

встречалась умеренная ГБ 3 стадии (25,6±3,8%), реже легкая ГБ 3 (8,5±2,5%) (ACC/ANA Hypertension Guidelines, 2017).

В ходе изучения гемодинамических изменений в ЦА по данным УЗДГ и ТКДС ЦА не у всех пациентов были выявлены атеросклеротические бляшки (АСБ). АСБ отсутствовали у 40,3±5,6% больных с ЦИИ и СД1, у 52,1±5,2% с ЦИИ и СД2 и у 55±4,4% обследуемых с ЦИИ без СД. По УЗДГ ЦА выявляли утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии от 1,1 мм до 2,0 мм при ЦИИ с СД1 (72,7±5,1%), с СД2 (69,1±4,8%) и без СД (64,3±4,2%), при этом диагностировано наличие АСБ не более 20% в группе с ЦИИ и СД1 (23,4±4,8%), СД2 (17,0±3,9%) и без СД (26,4±3,9%).

Согласно классификации ЦИИ использовали критерии TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) для распределения больных в зависимости от патогенетических вариантов инсульта. НИИ неврологии РАМН дополнительно выделяют гемодинамический инсульт и по типу гемореологической микроокклюзии.

Учитывая результаты обследования у пациентов с СД1 и СД2 преобладал лакунарный вариант ЦИИ у 28,6±5,1% и 43,6±5,1%, соответственно, без СД чаще имел место атеротромботический у 41,1±4,3% (табл. 1.). ЦИИ у больных СД1 был повторным в 67,5±5,3% случаев, у пациентов с СД2 – в 78,7±4,2% и без СД – в 53,5±4,4% случаев.

При оценивании неврологического статуса выявлено, что при ЦИИ и СД1 преобладало поражение двигательного пути (45,5±5,7%), реже глазодвигательные расстройства (14,3±4,0%). У больных с ЦИИ и СД2 чаще были выявлены сенситивные нарушения (39,4±5,0%) и афатические расстройства (40,4±5,1%). В КГ преимущественно встречались глазодвигательные (25,6±3,8%) и мозжечковые нарушения (32,6±4,1%), реже центральные прозопарезы (10,9±2,7%) и афазии (13,2±3,0%). В ходе неврологического осмотра установлено сочетание двигательных, сенситивных нарушений у 18 (23,4±4,8%), а также цен-

Таблица 1.
Распределение пациентов в зависимости от подтипов ишемического инсульта, абс. (%±m%)

Подтипы ЦИИ	ЦИИ и СД1 (n=77)	ЦИИ и СД2 (n=94)	ЦИИ без СД (n=129)
Кардиоэмболический	8 (10,4±3,5%)	15 (16±3,8%)	7 (5,4±2,0%)
Атеротромботический	11 (14,3±4,0%)	8 (8,5±2,9%)	53 (41,1±4,3%)
Гемодинамический	14 (18,2±4,4%)	17 (18,1±4,0%)	32 (24,8±3,8%)
Лакунарный	28 (28,6±5,1%)	41 (43,6±5,1%)	8 (6,2±2,1%)
Криптогенный	16 (20,8±4,6%)	13 (13,8±3,6%)	29 (22,5±3,7%)

трального прозопареза, двигательных и сенситивных расстройств при ЦИИ – у 25 (32,5±5,3%) больных с СД1. В группе пациентов с ЦИИ и СД2 имело место сочетание мозжечковых и глазодвигательных нарушений у 13 (13,8±3,6%), афатических проявлений и центрального прозопареза – у 34 (36,2±5,0%), двигательных и сенситивных нарушений – у 27 (28,7±4,7%). При ЦИИ без СД выявлено сочетание глазодвигательных и мозжечковых нарушений у 7 (5,4±2,0%) больных. Статистически значимые различия по выявленным неврологическим синдромам были в группах с ЦИИ при СД1, СД2 и без СД (p<0,05, по критерию хи-квадрат) (табл. 2.).

По шкале NIHSS легкая степень (менее 6 баллов) тяжести неврологического дефицита ЦИИ выявлена у 7 (9,1±3,3%) пациентов с СД1, умеренная степень (7-13 баллов) – у 15 (19,5±4,5%), выраженная степень (14-20 баллов) – у 39 (50,6±5,7%) и крайне тяжелая степень (21-42 балла) – у 16 (20,8±4,6%) больных. Для больных СД2 была характерна легкая степень тяжести неврологического дефицита ЦИИ у 23 (24,5±4,4%), умеренная степень – у 58 (61,7±5,0%), выраженная степень – у 9 (9,6±3%) и тяжелая – у 4 (4,3±2,1%) больных. Для пациентов КГ с ЦИИ без СД была характерна легкая степень тяжести неврологических прояв-

лений в 8,5±2,5% случаев, умеренная – в 69±4,1%, выраженная – в 16,3±3,3% и тяжелая – в 6,2±2,1% случаев. Среднее значение тяжести неврологической симптоматики в группе пациентов с СД1 составило 18,9±0,41 баллов, с СД2 – 12,7±0,29 и без СД – 8,6±0,47 баллов. Отмечены статистически значимые различия (p<0,05) тяжести неврологического дефицита при ЦИИ и СД1 по сравнению с СД2 и без него (табл. 3.).

По mRS определили легкую степень инвалидизации (1 балл) при ЦИИ у 11 (14,3±4%) исследуемых с СД1, умеренную (2 балла) – у 42 (54,5±5,7%), выраженную (3 балла) – у 17 (22,1±4,7%) больных. При СД2 легкая степень инвалидизации имела место у 57 (60,6±5%), умеренная – у 19 (20,2±4,1%), выраженная – у 5 (5,3±2,3%) обследуемых. В КГ по mRS легкая инвалидизация была у 93 (72,1±3,9%), умеренная – у 15 (11,6±2,8%), выраженная – у 2 (1,6±1,1%) пациентов. Не у всех пациентов с ЦИИ по mRS была выявлена инвалидизация, при СД1 было 7 (9,1±3,3%), СД2 – 13 (13,8±3,6%) и в КГ – 19 (14,7±3,1%) случаев. Средний показатель неврологических изменений по mRS при ЦИИ с СД1 (2,55±0,11 баллов) статистически значимо (p<0,001, по критерию хи-квадрат) был выше, чем при СД2 (1,93±0,08 баллов) и без него

Таблица 2.

Основные неврологические синдромы ЦИИ у пациентов с СД и без СД, абс. (%±m%)

Синдромы	Группы пациентов		
	ЦИИ и СД1 (n=77)	ЦИИ и СД2 (n=94)	ЦИИ без СД (n=129)
Двигательные нарушения	35 (45,5±5,7%)*#	25 (26,6±4,6%)*	21 (16,3±3,3%)
Сенситивные нарушения	18 (23,4±4,8%)*	37 (39,4±5,0%)*	21 (16,3±3,3%)
Глазодвигательные нарушения	11 (14,3±4,0%)	14 (14,9±3,7%)	33 (25,6±3,8%)
Мозжечковые нарушения (атактический синдром)	14 (18,2±4,4%)	24 (25,5±4,5%)	42 (32,6±4,1%)
Центральные прозопарезы	19 (24,7±4,9%)*	31 (32,98±4,8%)*	14 (10,9±2,7%)
Синдром афатических нарушений	23 (29,9±5,2%)*	38 (40,4±5,1%)*	17 (13,2±3,0%)

Примечание: * – отличие от группы с ЦИИ и СД2 статистически значимо, p<0,05 (по критерию хи-квадрат); # – отличие от группы с ЦИИ без СД статистически значимо, p<0,05 (по критерию хи-квадрат).

Таблица 3.

Средний показатель степени тяжести неврологического дефицита по шкалам при ЦИИ у пациентов с СД и без СД, в баллах (M±m) и Me [min; max]

Шкалы	ЦИИ и СД1 (n=77)	ЦИИ и СД2 (n=94)	ЦИИ без СД (n=129)
NIHSS	18,9±0,41*# 18 [4; 26]	12,7±0,29* 12 [3; 25]	8,6±0,47* 8 [2; 22]
mRS	2,55±0,11*# 3 [0; 4]	1,93±0,08 2 [0; 3]	1,41±0,06* 1 [0; 2]

Примечание: * – отличие от группы с ЦИИ и СД2 статистически значимо, p<0,05 (по критерию хи-квадрат); # – отличие от группы с ЦИИ без СД статистически значимо, p<0,05 (по критерию хи-квадрат).

(1,41±0,06 баллов), а также соответственно выше при сравнении ЦИИ с СД2 и без него (p<0,001, по критерию хи-квадрат) (табл. 3.).

По данным МРТ-АГ у всех пациентов с ЦИИ при СД и без СД были выявлены изменения по критериям STRIVE (табл. 4.). В группе с ЦИИ и СД1 преобладали очаги среднего размера (45,5±5,7%), с СД2 – малые субкортикальные инфаркты (34±4,9%) и без СД – лакуны (67,4±4,1%).

Локализация средних очагов при ЦИИ с СД1 имела место в корково-подкорковых зонах у 11 (31,4±7,8%) больных, в проекции внутренней капсулы – у 21 (60,3±8,3%) и в области базальных ганглиев – у 3 (8,6±4,7%) пациентов. При ЦИИ с СД2 были средние очаги преимущественно во внутренней капсуле – у 17 (60,7±9,2%) обследуемых, реже корково-подкорковой локализации – у 9 (32,1±8,8%) и в базальных ганглиях – у 2 (7,1±4,9%) больных. В группе с ЦИИ без СД выявлены средние очаги в корково-подкорковых областях – у 2 (16,7±10,8%), внутренней капсуле – у 4 (33,3±13,6%) и базальных ганглиях – у 6 (50±14,4%) пациентов.

Согласно классификации крупный очаг занимал долю головного мозга и более при МРТ-АГ. Крупные очаги в группах с ЦИИ и СД1 выявлялись преимущественно в теменно-височной (50±13,4%) и лобно-теменной (35,7±12,8%) областях, реже в теменной (2,6±1,8%). При ЦИИ и СД2 чаще были в лобно-теменной (36,7±14,5%) и теменно-височных (45,5±15%) долях, реже в теменной (18,2±11,6%). В КГ у больных без СД крупные очаги чаще диагностированы в лобно-теменной (44,4±16,6%) и теменной (33,3±15,7%) долях, реже в теменно-височной (22,2±13,9%).

Наряду с острыми и подострыми малыми субкортикальными инфарктами, наличием средних крупных очагов и лакун диагностирована ГИБВ, выраженность которой определялась по визуальной шкале Fazekaz [11]. Не у всех больных выявлена ГИБВ в группах с ЦИИ при наличии или отсутствии СД. При анализе МРТ-АГ при ЦИИ и СД1 описывали единичные оча-

ги у 9 (11,7±3,7%), частично сливные зоны – у 21 (27,3±5,1%) и выраженные сливные очаги – у 28 (36,4±5,5%) пациентов.

При ЦИИ и СД2 имели место единичные очаги у 15 (16±3,8%), частично сливные зоны – у 31 (33±4,8%) и выраженные сливные очаги – у 42 (44,7±5,1%) больных. В группе с ЦИИ без СД преобладали единичные очаги у 67 (51,9±4,4%), реже были частично сливные зоны – у 18 (14±3,1%) и выраженные сливные очаги – у 15 (11,6±2,8%) пациентов.

В зависимости от артериального бассейна при ЦИИ диагностировано поражение ПМА среди пациентов с СД1 (19,5±4,5%), СД2 (16±3,8%) и без СД (10,9±2,7%); СМА у больных с СД1 (45,5±5,7%), СД2 (40,4±5,1%) и без СД (20,9±3,6%); ЗМА у испытуемых с СД1 (16,9±4,3%), СД2 (18,1±4,0%) и без СД (28,7±4,0%); ВБС у обследуемых с СД1 (18,2±4,4%), СД2 (25,5±4,5%) и без СД (39,5±4,3%).

Отмечена статистическая значимость различий между группами испытуемых с СД и без СД, где при ЦИИ и СД1 (p=0,01, критерий хи-квадрат) и с СД2 (p=0,0096, критерий хи-квадрат) преобладала корково-подкорковая локализация очагов среднего размера по сравнению с группой без СД. При ЦИИ с СД1 средние очаги во внутренней капсуле чаще (p=0,003, критерий хи-квадрат) встречались, чем с ЦИИ без СД. В исследуемых группах выявлены различия по наличию умеренных (p=0,011, критерий хи-квадрат) и выраженных зон (p=0,0001, критерий хи-квадрат) ГИБВ при ЦИИ и СД1, а также умеренной ГИБВ у больных с ЦИИ и СД2 (p=0,0017, критерий хи-квадрат) по сравнению с группой без СД. Определена статистическая значимость преобладания очагов в теменно-височных долях при ЦИИ с СД1 (p=0,0006, критерий хи-квадрат) и с СД2 (p=0,002, критерий хи-квадрат) при сравнении распределения локализации крупных очагов по МРТ-АГ у больных без СД. Учитывая поражение артериального бассейна при ЦИИ значимо чаще в процесс выключения из кровообращения во-

Таблица 4.
Нейровизуализационная характеристика пациентов с ЦИИ при СД и без СД, абс. (%±m%)

Размер очагов	ЦИИ и СД1 (n=77)	ЦИИ и СД2 (n=94)	ЦИИ без СД (n=129)
Лакуны	12 (15,6±4,1%)	23 (24,5±4,4%)	87 (67,4±4,1%) ^Δ
Малые субкортикальные инфаркты	16 (20,8±4,6%)	32 (34±4,9%) [#]	21 (16,3±3,3%)
Средние	35 (45,5±5,7%)*	28 (29,8±4,7%) [#]	12 (9,3±2,6%)
Крупные	14 (18,2±4,4%) [#]	11 (11,7±3,3%)	9 (7±2,2%)

Примечание: * – отличие от группы с ЦИИ и СД2 статистически значимо, p<0,05 (по критерию хи-квадрат); # – отличие от группы с ЦИИ и ГБ без СД статистически значимо, p<0,05 (по критерию хи-квадрат); Δ – отличие от группы с ЦИИ и СД2 статистически значимо, p<0,05 (по критерию хи-квадрат).

влекалась ПМА при СД1 ($p=0,035$, критерий хи-квадрат) и СМА при СД1 ($p=0,001$, критерий хи-квадрат) и СД2 ($p=0,004$, критерий хи-квадрат) по сравнению с пациентами без СД.

Сравнивая группы больных ЦИИ, установлена значимая разница, где у пациентов с ЦИИ умеренная степень гликемии при СД1 (ОШ=10,29; 95% ДИ 4,81-22,01) ($F<0,0001$, критерий Фишера) ($p<0,05$, критерий хи-квадрат) и СД2 (ОШ=6,92; 95% ДИ 3,54-13,52) ($F<0,0001$, критерий Фишера) ($p<0,05$, критерий хи-квадрат) повышала риск развития очагов среднего и крупного размера по сравнению с больными ЦИИ без СД. Статистически значимых различий отношений шансов (ОШ) влияния легкой и умеренной гликемии в группах с ЦИИ при СД1 (ОШ=1,87; 95% ДИ 0,73-4,8) ($F=0,23$, критерий Фишера) ($p=1,7$, критерий хи-квадрат) и СД2 (ОШ=1,15; 95% ДИ 0,46-2,86) ($F=0,02$, критерий Фишера) ($p=0,9$, критерий хи-квадрат) не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлено, что у больных с ЦИИ и СД1 преобладало поражение двигательного пути, а при ЦИИ и СД2 чаще сенситивные и афатические расстройства. При ЦИИ и СД1 у пациентов сочетались как пирамидных, сенситивных нарушений ($23,4\pm 4,8\%$), так и центрального прозопа-реза, двигательных и сенситивных расстройств

($32,5\pm 5,3\%$). У испытуемых с СД2 чаще имели место мозжечковые и глазодвигательные нарушения, афатические проявления и центральный прозопа-рез, двигательные и сенситивные нарушения при ЦИИ. В группе с СД1 выявлена выраженная степень тяжести неврологического дефицита ЦИИ по NIHSS и умеренная степень инвалидизации по mRS. Для больных СД2 была характерна умеренная степень тяжести неврологического дефицита ЦИИ при легкой степени инвалидизации.

Согласно критериям STRIVE по данным МРТ-АГ у всех пациентов с ЦИИ и СД1 преобладали очаги среднего размера и с СД2 – малые субкортикальные инфаркты. Локализация средних очагов при ЦИИ с СД1 и СД2 чаще была в проекции внутренней капсулы. В группах с ЦИИ и СД1 диагностировали крупные очаги преимущественно в теменно-височной и лобно-теменной областях. При ЦИИ и СД2 чаще были в лобно-теменной и теменно-височных долях. По визуальной шкале Fazekas при ЦИИ описывали чаще частично сливные зоны и выраженные сливные очаги у пациентов с СД1 и СД2. При ЦИИ у больных с СД1 из кровообращения выключался бассейн ПМА и СМА, с СД2 чаще СМА. У пациентов с ЦИИ умеренная степень гликемии при СД1 и СД2 повышала риск развития очагов среднего и крупного размера по сравнению с ЦИИ без СД.

Ю.И. Коценко

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

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Цереброваскулярные заболевания остаются ведущей неврологической патологией, где одним из факторов является дисметаболические нарушения. Ежегодно отмечается тенденция к увеличению распространенности сахарного диабета. Церебральная нейровизуализация позволяет выявить патологические нарушения, влияющие на клиническое течение ишемического инсульта с оценкой эффективности меди-

каментозного лечения и прогнозирования возможных осложнений. Установлено, что наличие сахарного диабета на фоне имеющихся факторов развития ишемического инсульта головного мозга ухудшал клинику-неврологическую и нейровизуализационную характеристики мозговой катастрофы.

Ключевые слова: церебральный ишемический инсульт, нейровизуализация, сахарный диабет.

Yu.I. Kotsenko

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

NEUROIMAGING CHARACTERISTIC OF CEREBRAL ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Cerebrovascular diseases remain the leading neurological pathology, where one of the factors is dysmetabolic disorders. A tendency towards an increase in the prevalence of diabetes mellitus is noted annually. Cere-

bral neuroimaging makes it possible to identify pathological disorders affecting the clinical course of ischemic stroke, assessing the effectiveness of drug treatment and predicting possible complications. It was found that the

presence of diabetes mellitus against the background of the existing factors of the development of ischemic cerebral stroke worsened the clinical, neurological and neu-

roimaging characteristics of the cerebral catastrophe.

Key words: cerebral ischemic stroke, neuroimaging, diabetes mellitus.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коценко Ю.И., Статинова Е.А. Диагностические критерии прогнозирования степени тяжести церебрально-ишемического инсульта у больных сахарным диабетом. Актуальные проблемы неврологии. Практическая кардиоангионеврология: материалы двенадцатой научно-практической конференции неврологов Северо-западного Федерального округа Российской Федерации с международным участием. 4-5 апреля 2019. Сыктывкар; 2019: 60-62.
2. Амелина И.П., Соловьева Э.Ю. Коморбидный пациент с диабетической невропатией и цереброваскулярной болезнью. Нервные болезни. 2018; 4: 21-28. doi: 10.24411/2071-5315-2018-12053.
3. Кондратенко А. В., Чобитко В. Г. Тяжёлые гипогликемии при сахарном диабете: причины, особенности течения и исходы. Медицина и здравоохранение: материалы III Междунар. науч. конф. Казань; 2015: 44-47.
4. Мухутдинова Э.М., Ибатуллин М.М. Методы нейровизуализации в диагностике ишемического инсульта (обзор литературы). Практическая медицина. Неврология и психиатрия. 2007; 3 (22): 11-13.
5. Ki Woong Kim, James R. MacFall, Martha E. Payne. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in the elderly. Biol Psychiatry. 2008; 64 (4): 273-280. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.03.024.
6. Ермолаева А.И., Баранова Г.А., Нестеренко Т.А., Кокарева Е.А. Методы нейровизуализации при острых нарушениях мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2-го типа. Медицинский альманах. 2017; 5 (50): 36-39.
7. Stéphanie Debette, Sabrina Schilling, Marie-Gabrielle Duperron, Susanna C. Larsson, Hugh S. Markus. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2019; 76 (1): 81-94. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3122.
8. Loes C.A., Rutten-Jacobs, Hugh S. Markus, Vascular Risk Factor Profiles Differ Between Magnetic Resonance Imaging-Defined Subtypes of Younger-Onset Lacunar Stroke. Stroke. 2017; 48: 2405-2411. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017813.
9. Араблинский А.В., Макотрова Т.А., Трусова Н.А., Левин О.С., Нейровизуализационные маркеры церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии. Russian electronic journal of radiology. 2014; 4 (1): 24-34.
10. Раимкулов Б.Н., Сраилова К.Б., Раимкулова Х.Б., Бхат Н.А., Ташманова А.Б. Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) и ишемические инсульты на фоне сахарного диабета в сочетании с артериальной гипертензией. Показатели компьютерно-томографических исследований. Вестник КазНМУ. 2019; 1: 209-213.
11. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol. 2013; 12 (8): 822-838.
12. Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018; 12 (1): 61-68.

REFERENCES

1. Kotsenko Yu.I., Statinova E.A. Diagnosticheskie kriterii prognozirovaniya stepeni tyazhesti tserebral'nogo ishemiceskogo insul'ta u bol'nykh sakharnym diabetom. Aktual'nye problemy nevrologii. Prakticheskaya kardio-angionevrologiya: materialy dvenadtsatoi nauchno-prakticheskoi konferentsii nevrologov Severo-zapadnogo Federal'nogo okruga Rossiiskoi Federatsii s mezhdunarodnym uchastiem. 4-5 aprelya 2019. Syktyvkar; 2019: 60-62 (in Russian).
2. Amelina I.P., Solov'eva E.Yu. Komorbidnyi patsient s diabetichekoi nevropatiei i tserebrovaskulyarnoi bolezni'yu. Nervnye bolezni. 2018; 4: 21-28. doi: 10.24411/2071-5315-2018-12053 (in Russian).
3. Kondratenko A. V., Chobit'ko V. G. Tyazhelye gipoglikemii pri sakharnom diabete: prichiny, osobennosti techeniya i iskhody. Meditsina i zdravookhranenie: materialy III Mezhdunar. nauch. konf. Kazan'; 2015: 44-47 (in Russian).
4. Mukhutdinova E.M., Ibatullin M.M. Metody neirovizualizatsii v diagnostike ishemiceskogo insul'ta (obzor literatury). Prakticheskaya meditsina. Nevrologiya i psikiatriya. 2007; 3 (22): 11-13 (in Russian).
5. Ki Woong Kim, James R. MacFall, Martha E. Payne. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in the elderly. Biol Psychiatry. 2008; 64 (4): 273-280. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.03.024.
6. Ermolaeva A.I., Baranova G.A., Nesterenko T.A., Kokareva E.A. Metody neirovizualizatsii pri ostryykh narusheniyakh mozgovogo krovoobrashcheniya u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. Meditsinskii al'manakh. 2017; 5 (50): 36-39 (in Russian).
7. Stéphanie Debette, Sabrina Schilling, Marie-Gabrielle Duperron, Susanna C. Larsson, Hugh S. Markus. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2019; 76 (1): 81-94. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3122.
8. Loes C.A., Rutten-Jacobs, Hugh S. Markus, Vascular Risk Factor Profiles Differ Between Magnetic Resonance Imaging-Defined Subtypes of Younger-Onset Lacunar Stroke. Stroke. 2017; 48: 2405-2411. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017813.
9. Arablinskii A.V., Makotrova T.A., Trusova N.A., Levin O.S., Neirovizualizatsionnye markery tserebral'noi mikroangiopatii po dannym magnitno-rezonansnoi tomografii. Russian electronic journal of radiology. 2014; 4 (1): 24-34 (in Russian).
10. Raimkulov B.N., Sraилова K.B., Raimkulova Kh.B., Bkhat N.A., Tashmanova A.B. Khronicheskaya ishemiya golovno-go mozga (KhIGM) i ishemichekieskul'ty na fone sakharnogo diabeta v sochetanii s arterial'noi gipertenziei. Pokazateli komp'yuterno-tomograficheskikh issledovani. Vestnik KazNMU. 2019; 1: 209-213 (in Russian).
11. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol. 2013; 12 (8): 822-838.
12. Gnedovskaya E.V., Dobrynnina L.A., Krotenkova M.V., Sergeeva A.N. MRT v otsenke progressirovaniya tserebral'noi mikroangiopatii. Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii. 2018; 12 (1): 61-68 (in Russian).

УДК 616-002.5:546.81:669.73 (1-31)

Д.А. Госман¹, Д.О. Ластков¹, А.Е. Клочков²¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк²Городской противотуберкулезный диспансер г. Донецка

ВЛИЯНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ СВИНЦОМ И КАДМИЕМ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ЭКОКРИЗИСНОМ РЕГИОНЕ

По данным ВОЗ в 2019 году во всем мире от туберкулеза умерло 1,4 миллиона человек (в том числе 208 тыс. человек с ВИЧ – инфекцией). Туберкулез является одной из 10 основных причин смерти, а также основной причиной смерти, обусловленной каким-либо одним возбудителем инфекции, опережая ВИЧ/СПИД. По оценкам ВОЗ в 2019 году туберкулезом заболели 10 миллионов человек, включая 5,6 миллиона мужчин, 3,2 миллиона женщин и 1,2 миллиона детей. Туберкулез встречается во всех странах и возрастных группах без исключений. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью по-прежнему представляет собой кризисную ситуацию и угрозу безопасности в области здравоохранения. В 2019 г. было выявлено и поставлено на учет в общей сложности 206 030 человек с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или с устойчивостью к рифампицину, что на 10% больше, чем в 2018 г. (186 883 человека). Во всем мире заболеваемость туберкулезом снижается примерно на 2% в год, а в период с 2015 по 2019 гг. совокупное снижение составило 9%. Это менее половины от контрольного показателя, предусмотренного в стратегии по ликвидации туберкулеза на период с 2015 по 2020 гг. и составляющего 20%. В 2000-2019 гг., благодаря диагностике и лечению туберкулеза, было спасено 60 миллионов человеческих жизней. Одна из задач в области здравоохранения в рамках целей в области устойчивого развития заключается в том, чтобы к 2030 г. положить конец эпидемии туберкулеза [1, 2].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На основании многофакторного анализа заболеваемости туберкулезом в г. Донецке выявить влияние загрязнения окружающей среды свинцом и кадмием на уровень заболеваемости туберкулезом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Заболеваемость населения анализировалась за три периода – довоенный период с 2010 по

2013 гг., военный переходный – 2014-2016 гг., военный стабильный – 2017-2019 гг. В период с 2010 г. по 2013 г. анализ был проведен по утвержденным статистическим формам отчетности № 12 «Отчет о количестве заболеваний» и № 33 «Отчет о больных туберкулезом». В период с 2014 г. по 2016 г. и с 2017 г. по 2019 г. анализ проводился по сборникам показателей здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики, изданных Республиканским центром организации здравоохранения, медстатистики и информационных технологий.

Также был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, проживающих в районах с повышенной концентрацией тяжелых металлов (ТМ) в почве. Общее количество анализируемых случаев 431: 144 случая в Буденновском районе, 143 случая в Пролетарском районе и 144 случая в Ворошиловском районе г. Донецка. В исследование были включены пациенты Городского противотуберкулезного диспансера г. Донецка с диагнозом по классификации МКБ-10 «А-15.0 – Туберкулез легких, подтвержденный бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры», в возрасте 34-39 лет, со сроком постановки диагноза не менее 2 лет. Все обследуемые проживали в сходных бытовых условиях, имели сопоставимый уровень дохода. Из исследования были исключены пациенты, которые не соответствуют вышеприведенным критериям, а также имеют иные диагнозы по основной патологии или сопутствующие хронические заболевания дыхательных путей. Также были исключены пациенты, которые ранее подвергались воздействию промышленных токсичных и ядовитых веществ, в том числе тяжелыми металлами, исключены пациенты с высокой степенью алкоголизации.

Всего в исследование включены 270 человек, которые разделены на две основные группы по 91 человеку и одну контрольную 88 человек. В предшествующих исследованиях [3-5] нами была проведена комплексная оценка загрязнения окружающей среды г. Донецка ТМ, на основании чего были получены следующие результаты. Анализ данных гигиенического мониторинга в течение 2010-2019 гг. свидетельствует о снижении концентраций свинца в атмосферном воздухе в 6,4 раза ($p < 0,05$), кадмия в 5,9 раз ($p < 0,05$) с тенденцией к дальнейшему снижению показателей, при постепенном увеличении показателей их содержания в питьевой воде промышленных районов с превышением среднегодовых показателей свинца в 2,4 раза ($p < 0,05$), кадмия в 2,5 раза ($p < 0,05$). Наибольшая кратность превышения концентрации свинца отмечается в почвах Буденновского района (113 раз, $p < 0,05$), Значимые кратности превышения концентрации кадмия выявлены в Буденновском (2815 раз, $p < 0,05$) и Пролетарском (45 раз, $p < 0,05$) районах г. Донецка [6].

У всех испытуемых было проведено определение уровня тяжелых металлов в волосах и ногтях (биомаркеры), что является одним из показательных методов по установлению интоксикации тяжелыми металлами. Общее количество исследований 643: 130 исследований крови, 213 исследований мочи и 300 исследований волос [7,8,10]. Для подготовки первичных материалов использовались методы описательной статистики, оценка различий проводилась с помощью T2-критерия Хотеллинга и дискриминантного анализа, так же использовался метод построения трендовых моделей. Основная часть

математической обработки была выполнена с использованием стандартных статистических пакетов STATISTICA 13.3. и IBM SPSS Statistic 26.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом исследования была проведена оценка уровня заболеваемости туберкулезом по показателю впервые диагностированный туберкулез (ВДТБ). Данные по заболеваемости ВДТБ на 100 тыс. взрослого населения представлены в таблице 1.

Таким образом, анализ заболеваемости ВДТБ по районам г. Донецка показывает снижение показателей заболеваемости в период 2014-2016 г. в Буденновском районе на 3,8%, в Ворошиловском – на 36,7%, в Калининском – на 29,4%, в Киевском – на 21,0%, в Кировском – на 27,3%, в Куйбышевском – на 24,1%, в Ленинском – на 31,5%, в Петровском – на 43,6%, в Пролетарском – на 28,4%. Среднее снижение показателя заболеваемости за первый военный период составило 27,3%. Основные причины снижения данного показателя можно разделить на три группы. В первую очередь, это изменение демографической ситуации в ДНР вызванное активным военным конфликтом, что привело к усилению внешней миграции населения, то есть выезду населения за пределы республики, но и также усилению внутренней миграции населения из городов и районных центров, где происходили активные боевые действия в более «спокойные» районы. Следующий важный фактор – демографические потери, который связан как с естественной убылью населения, так и с потерями населения в результате локального военного конфликта. Следующая группа факторов – со-

Таблица 1.

Данные о ВДТБ на 100 тысяч взрослого населения в г. Донецке за период 2010-2019 гг.

Район	2010-2013	2014-2016	2017-2019
Буденновский	66,8	64,3	52,6
Ворошиловский	17,4	11,2	12,2
Калининский	40,5	28,6	30,3
Киевский	37,1	29,3	20,6
Кировский	64,6	46,9	45,1
Куйбышевский	62,9	47,7	47,5
Ленинский	58,9	40,3	35,5
Петровский	88,9	50,1	60,1
Пролетарский	87,4	62,5	53,3
В среднем	58,2	42,3	39,6
min	17,4	11,2	12,2
max	88,9	64,3	60,1

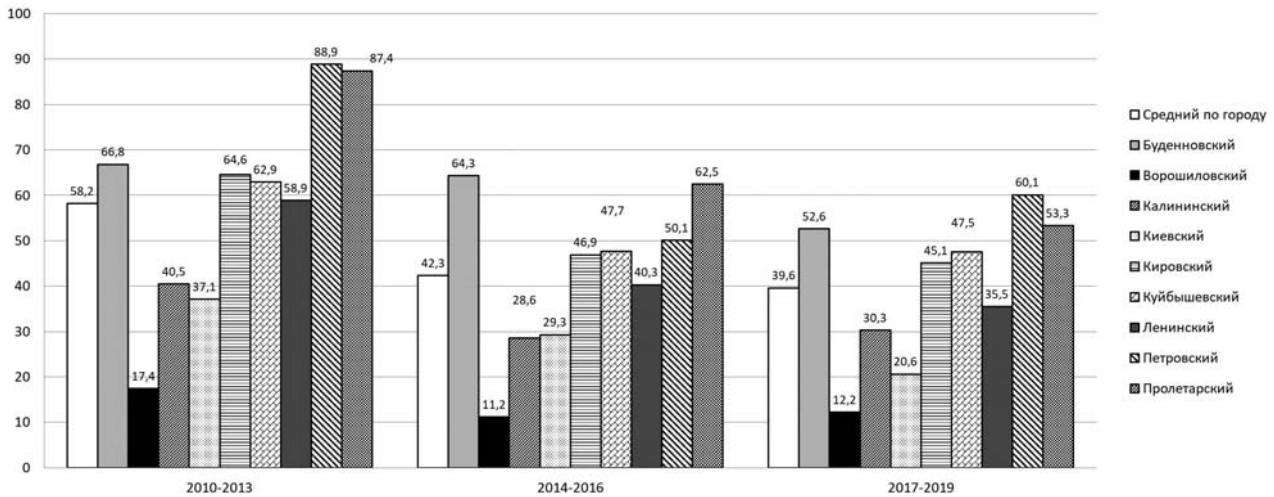


Рис. 1. Динамика заболеваемости ВДТБ по районам города Донецка в 2010-2019 гг.

циально -экономические. Снижение общего достатка населения и ухудшение социально бытовых условий, в первую очередь, оказывают действие на общую резистентность организма, как фактор, указывающий на снижение калоража рациона питания и снижение витаминизации населения. В некоторых случаях можно говорить о потере жилья и вынужденном переезде семьи в худшие социально-бытовые условия с сомнительной эпидемиологической обстановкой. Медицинские факторы указывают на снижение обращаемости населения по сравнению с довоенным периодом 2010-2013 гг. и более высокими показателями отрыва больных ТБ от лечения. Несмотря на то, что социально-экономические и медицинские факторы оказывают в данном случае негативное влияние на уровень заболеваемости ВДТБ, они перевешиваются демографическими факторами и сохраняется риск роста заболеваемости ВДТБ в отсроченной перспективе 2022-2024 гг. Учитывая вышеперечисленные факторы, необходимо отметить влияние окружающей среды на заболеваемость населения ТБ: в районах с максимальными уровнями загрязнения тяжелыми металлами процент снижения заболеваемости был минимальным, учитывая среднегородской показатель и средний показатель по республике. В анализируемых районах

(Буденновский и Пролетарский) среднее снижение заболеваемости составило 16,1%, при учете того, что в районе с максимальными показателями загрязненности почв свинцом (Буденновский район) процент снижения за данный период составил всего 3,8%.

Данные за второй военный период 2017-2019 гг. также демонстрируют снижение показателей заболеваемости ТБ в районах г. Донецка: в Буденновском – на 21,2%, в Ворошиловском – на 29,8%, в Калининском – на 25,1%, в Киевском – на 21,0%, в Кировском – на 44,4%, в Куйбышевском – на 24,4%, в Ленинском – на 39,7%, в Петровском – на 32,3%, в Пролетарском – на 39,0%. Среднее снижение показателя заболеваемости за второй военный период составило 31,9%. Необходимо отметить прирост данного показателя по сравнению с первым военным периодом в Ворошиловском районе на 8,9%, в Калининском – на 5,9%, в Петровском – на 19,9%. Динамика заболеваемости ВДТБ по районам города Донецка представлена на рисунке 1.

Оценка заболеваемости населения исследуемых Буденновского и Пролетарского районов выявила превышение показателя заболеваемости относительно среднегородских значений в первом районе на 34,2% в первый военный период, а во втором районе – на 32,3%. Необходи-

Таблица 2. Статистические показатели заболеваемости туберкулёзом в изучаемых районах за период 2010-2019 гг.

Район	Средний показатель, $M \pm m$	Max уровень	Min уровень	Тпр. %	Трендовая модель	rs	p
Буденновский	61,8±7,8	72,2	48,3	-7,9	$y = -1,797x + 71,66$	0,49	0,005
Пролетарский	69,6±17,1	96,5	45,4	-31,4	$y = -5,380x + 99,17$	0,86	0,006
Ворошиловский	13,9±3,8	21,8	9,9	-18,5	$y = -0,873x + 18,79$	0,48	0,9

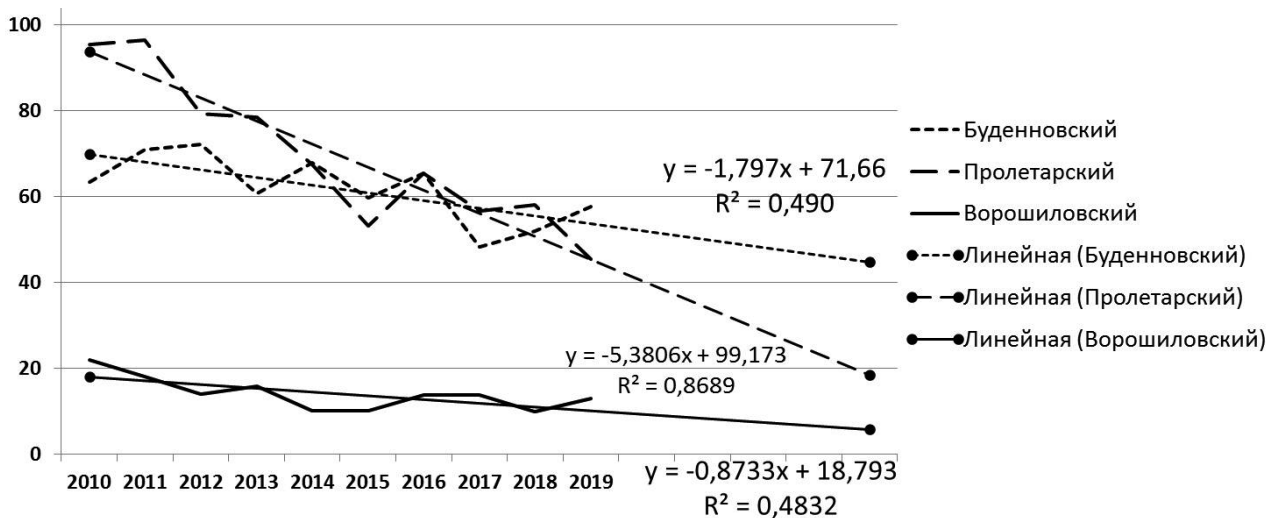


Рис. 2. Статистические показатели заболеваемости туберкулёзом на изучаемых территориях в 2010-2019 гг.

мо отметить что довоенный показатель заболеваемости ТБ также превышал среднегородской показатель на 12,1% и 33,4% соответственно. Таким образом, можно сделать вывод, что несмотря на положительную динамику заболеваемости в целом, в районах с загрязнением почв тяжелыми металлами, рост показателя сохраняется. Сравнение данного показателя в условно чистом районе показывает положительную динамику снижения заболеваемости ТБ. Динамика заболеваемости ТБ во второй военный период в анализируемых районах так же характеризуется превышением средне городских показателей заболеваемости ТБ в Буденновском районе на 24,7%, а в Пролетарском – на 25,7%.

Оценка заболеваемости туберкулёзом в изучаемых районах приведена в таблице 2. Согласно представленным данным отрицательный темп прироста регистрируется как в промышленных районах, так и в условно чистом, однако, данные районов Б. и В. имеют низкую степень соответствия прямолинейной трендовой модели (рис. 2.), что может быть связано с выраженной эпидемической нестабильностью в этих районах города. Уровень заболеваемости туберкулёзом в Буденновском и Пролетарском районах оказался значимо выше района В. ($p=0,005$ и $0,006$ соответственно). Тем не менее для комплексной оценки влияния загрязнения почвы тяжелыми металлами на заболеваемость туберкулёзом, необходимо учитывать и уровень организации выявления больных туберкулёзом. В связи с этим были проанализированы такие показатели, как уровень охвата населения профилактическими флюорографическими осмотрами (ФЛГ) и частота выявления больных туберкулёзом легких при проведении профилактических ФЛГ.

беркулёзом легких при проведении профилактических ФЛГ.

Было выявлено, что на территориях Буденновского и Пролетарского районов уровень охвата профилактическими ФЛГ осмотрами достаточно низкий ($47,4 \pm 5,1$ и $51,3 \pm 4,3$ % соответственно), что значимо отличает данные от Ворошиловского района ($68,3 \pm 1,1$, $p=0,005$).

Одним из значимых индикаторов своевременного выявления больных туберкулёзом является также доля фиброзно-кавернозного туберкулёза (ФКТ) и очагового туберкулёза легких в структуре ВДТБ. Был проведен дискриминантный анализ клинических форм туберкулёза органов дыхания в структуре ВДТБ, мощность дискриминации была близка к 1 ($N = 270$; $W1LKS$ $LAMBDA = 0,055$; $F(21; 86) = 7,2$; $p < 0,00001$). Наиболее информативными признаками в модели были такие формы, как ФКТ ($p = 0,00001$; $F = 13,1$), очаговый туберкулез ($p = 0,0002$; $F = 9,2$), туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов ($p = 0,008$; $F = 4,8$), казеозная пневмония ($p = 0,03$; $F = 3,4$) и прочие формы ($p = 0,003$; $F = 6,1$). Было выявлено, что на территориях, имеющих низкий уровень охвата населения профилактическими ФЛГ (Буденновский и Пролетарский районы), имеются различия в формах туберкулёза в структуре ВДТБ, несущих информативность в модели. Так, для Буденновского района имеют место существенно более высокие показатели ФКТ (Ворошиловский район, $p=0,007$) и достаточно низкий удельный вес очагового туберкулёза легких (Ворошиловский район, $p=0,005$), что указывает на дефекты противотуберкулёзных мероприятий. На территории района Пр. доля ФКТ не имеет статистически значимых различий с Буденновским районом, но зна-

Таблица 3.

Оценка различий клинической структуры ВДТБ в изучаемых районах г. Донецка

Группа	T2	F (V1;V2)	p
Сравнение с р.В.			
р.Б-р.В	67,3	6,7 (7;12)	0,002
р.Пр.-р.В	74,2	7,4 (7;12)	0,001
Сравнение промышленных районов			
р.Б-р.Пр.	58,2	5,64 (7;12)	0,005

Примечание: оценка различий по T2-критерию Хотеллинга и дискриминантного анализа, Б. – Буденновский, В. – Ворошиловский, Пр. – Пролетарский.

чимо выше такового уровня в Ворошиловском районе (p=0,001) По вышеперечисленным формам группы имели различия с высоким уровнем достоверности (табл. 3.)

Одним из основных показателей характеризующих активную часть резервуара туберкулёзной инфекции на территории, является распространенность.

Анализ первичных материалов показал, что на территории Буденновского района такие показатели, как общая распространенность и распространенность ВДТБ (198,1±10,3 и 166,1±11,1 соответственно) значимо выше аналогичных показателей территории Ворошиловского района (43,2±5,8, p<0,05 и 37,1±4,9, p<0,05). Показатель превалентности контингентов с бактериовыделением в Буденновском районе (74,1±6,9, p<0,05) значимо отличается не только от контрольного Ворошиловского района (11,3±1,6, p<0,05), но и в сравнении с Пролетарским районом (54,1±7,3, p<0,05). Обратная ситуация обстоит с показателем распространенности контингентов с деструкцией легочной ткани, данный показатель значимо выше в Пролетарском районе (32,3±4,4, p<0,001), чем в Ворошиловском районе (7,3±0,5, p<0,001) и Буденновском районе (20,5±6,9, p<0,05). Этот показатель значительно выше в промышленных районах, что свиде-

тельствует о хронизации процесса на территориях с обширным загрязнением почвы тяжелыми металлами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ первичных материалов заболеваемости населения показал, что для Буденновского района такие показатели, как общая распространенность и распространенность ВДТБ (198,1±10,3 и 166,1±11,1, соответственно) значимо выше аналогичных показателей района В. (43,2±5,8; p<0,05 и 37,1±4,9; p<0,05). Показатель превалентности контингентов с бактериовыделением в районе Б. (74,1±6,9; p<0,05) значимо отличается не только от контрольного Ворошиловского района (11,3±1,6; p<0,05), но и в сравнении с Пролетарским районом (54,1±7,3; p<0,05). Иная ситуация с показателем распространенности контингентов с деструкцией легочной ткани: данный показатель значимо выше в Пролетарском районе (32,3±4,4; p<0,001), по сравнению с Ворошиловским районом (7,3±0,5; p<0,001) и Буденновским районом (20,5±6,9; p<0,05). Этот показатель значительно выше в промышленных районах, что свидетельствует о хронизации процесса на территориях с обширным загрязнением почвы тяжелыми металлами.

Д.А. Госман¹, Д.О. Ластков¹, А.Е. Клочков²

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

²Городской противотуберкулёзный диспансер г. Донецка

ВЛИЯНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ СВИНЦОМ И КАДМИЕМ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЁЗОМ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ЭКОКРИЗИСНОМ РЕГИОНЕ

Работа посвящена влиянию загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами на заболеваемость населения туберкулёзом. Целью работы было: проведение многофакторного анализа заболеваемости населения г. Донецка туберкулёзом и выявление связи между уровнем заболеваемости и загрязнением

окружающей среды свинцом и кадмием. Анализ первичных материалов заболеваемости населения показал, что для Буденновского района такие показатели, как общая распространенность и распространенность ВДТБ (198,1±10,3 и 166,1±11,1, соответственно) значимо выше аналогичных показателей Ворошиловского

района ($43,2 \pm 5,8$; $p < 0,05$ и $37,1 \pm 4,9$; $p < 0,05$). Показатель превалентности контингентов с бактериовыделением в Буденновском районе ($74,1 \pm 6,9$; $p < 0,05$) значимо отличается не только от контрольного Ворошиловского района ($11,3 \pm 1,6$; $p < 0,05$), но и в сравнении с Пролетарским районом ($54,1 \pm 7,3$; $p < 0,05$). Обратная ситуация обстоит с показателем распространенности контингентов с деструкцией легочной ткани: данный показатель значимо выше в Пролетарском рай-

оне ($32,3 \pm 4,4$; $p < 0,001$), чем в Ворошиловском районе ($7,3 \pm 0,5$; $p < 0,001$) и Буденновском районе ($20,5 \pm 6,9$; $p < 0,05$). Этот показатель значительно выше в промышленных районах, что свидетельствует о хронизации процесса на территориях с обширных загрязнением почвы тяжелыми металлами.

Ключевые слова: тяжелые металлы, туберкулёз, почва, свинец, кадмий.

D.A. Gosman¹, D.O. Lastkov¹, A.E. Klochkov²

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

²Donetsk municipal tuberculosis dispensary

INFLUENCE OF LEAD AND CADMIUM INTOXICATION ON TUBERCULOSIS INCIDENCE IN THE POPULATION LIVING IN THE ECOCRISIS REGION

The work is devoted to the influence of environmental pollution with heavy metals on the incidence of tuberculosis in the population. The aim of the work was: to conduct a multivariate analysis of the incidence of tuberculosis in the population of Donetsk and to identify the relationship between the incidence rate and environmental pollution with lead and cadmium. An analysis of primary materials on the incidence of the population showed that for the district of B., such indicators as the general prevalence and prevalence of FDTB ($198,1 \pm 10,3$ and $166,1 \pm 11,1$, respectively) are significantly higher than those of the district V. ($43,2 \pm 5,8$; $p < 0,05$ and $37,1 \pm 4,9$; $p < 0,05$). The prevalence indicator of contingents with bacterial excre-

tion in area B. ($74,1 \pm 6,9$; $p < 0,05$) significantly differs not only from the control area B. ($11,3 \pm 1,6$; $p < 0,05$), but and in comparison with the area of Pr. ($54,1 \pm 7,3$; $p < 0,05$). The opposite situation is with the prevalence of contingents with destruction of lung tissue: this indicator is significantly higher in the area of Pr. ($32,3 \pm 4,4$; $p < 0,001$) than in area V. ($7,3 \pm 0,5$; $p < 0,001$) and area B. ($20,5 \pm 6,9$; $p < 0,05$). This indicator is significantly higher in industrial areas, which indicates the chronization of the process in areas with extensive soil contamination with heavy metals.

Key words: heavy metals, tuberculosis, soil, lead, cadmium.

ЛИТЕРАТУРА

1. Госман Д.А., Романченко М.П., Сабаш О.В. Сравнительная характеристика загрязнения атмосферного воздуха города Донецка тяжелыми металлами. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2021; 30 (1): 50-54.
2. Госман Д.А., Романченко М.П., Сабаш О.В. Влияние загрязнения атмосферного воздуха города Донецка тяжелыми металлами на заболеваемость населения: Донецкие чтения 2020: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности. Донецк; 2020: 180-182.
3. Госман Д.А. Загрязнение почвы г. Донецка тяжелыми металлами и заболеваемость туберкулёзом в угольной промышленности ДНР: Материалы I Национального конгресса с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды «СЫНСИНСКИЕ ЧТЕНИЯ-2020». Москва; 2020: 85-89.
4. Госман Д.А., Ластков Д.О., Извекова Т.С. Оценка влияния загрязнения почвы тяжелыми металлами на заболеваемость туберкулёзом работников угольной промышленности. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2020; приложение. 110.
5. Госман Д.А. Влияние загрязнения атмосферного воздуха города Донецка тяжелыми металлами на заболеваемость населения туберкулёзом: Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь». Донецк; 2020: 120-121.
6. Госман Д.А. Влияние уровня загрязнения почвы тяжелыми металлами на заболеваемость населения города Донецка туберкулёзом. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2018; 22 (2): 27-29.
7. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В., Евтушен-

REFERENCES

1. Gosman D.A., Romanchenko M.P., Sabadash O.V. Sravnitel'naya kharakteristika zagryazneniya atmosfer'nogo vozdukha goroda Donetska tyazhelymi metallami. Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny. 2021; 30 (1): 50-54 (in Russian).
2. Gosman D.A. Romanchenko M.P., Sabadash O.V. Vliyanie zagryazneniya atmosfer'nogo vozdukha goroda Donetska tyazhelymi metallami na zaboлеваemost' naseleniya: Donetskie chteniya 2020: obrazovanie, nauka, innovatsii, kul'tura i vyzovy sovremennosti. Donetsk; 2020: 180-182 (in Russian).
3. Gosman D.A. Zagryaznenie pochvy g. Donetska tyazhelymi metallami i zaboлеваemost' tuberkulezom v ugol'noi promyshlennosti DNR: Materialy I Natsional'nogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem po ekologii cheloveka, gigiene i meditsine okruzhayushchei sredy «SYNSINSKIE CHTENIYA-2020». Moskva; 2020: 85-89 (in Russian).
4. Gosman D.A., Lastkov D.O., Izvekova T.S. Otsenka vliyaniya zagryazneniya pochvy tyazhelymi metallami na zaboлеваemost' tuberkulezom rabotnikov ugol'noi promyshlennosti. Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny. 2020; prilozhenie. 110 (in Russian).
5. Gosman D.A. Vliyanie zagryazneniya atmosfer'nogo vozdukha goroda Donetska tyazhelymi metallami na zaboлеваemost' naseleniya tuberkulezom: Materialy Mezhdunarodnogo meditsinskogo foruma Donbassa «Nauka pobezhdat'... bolezni». Donetsk; 2020: 120-121.
6. Gosman D.A. Vliyanie urovnya zagryazneniya pochvy tyazhelymi metallami na zaboлеваemost' naseleniya goroda Donetska tuberkulezom. Vestnik gigiyeni i epidemiologii. 2018; 22 (2): 27-29 (in Russian).
7. Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaya A.V., Evtushen-

- ко Е.И., Госман Д.А., Ежелева М.И. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения, взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечнососудистой системы : монография. Раздел 2. Медико-экологические аспекты здоровья человека. Чита; 2021: 47-61.
8. Ластков Д.О., Ежелева М.И., Остренко В.В., Попович В.В., Госман Д.А. Прогноз распространенности, заболеваемости и смертности от соматической патологии населения экокризисного региона в современных условиях. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2021; приложение:15-17.
9. Ластков Д.О., Гапонова О.В., Госман Д.А., Остренко В.В. Тяжелые металлы как загрязнители окружающей среды: оценка риска здоровью населения. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2019; 28 (2): 180-183.
10. Ластков Д.О., Госман Д.А., Гапонова О.В., Остренко В.В., Талб Аль Каравани Я.Б. Оценка, прогноз и управление рисками воздействия тяжелых металлов на здоровье населения. Современные проблемы оценки, прогноза и управления экологическими рисками здоровью населения и окружающей среды, пути их рационального решения: Материалы III Международного Форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды 13-14 декабря 2018. Москва; 2018: 202-205.
- ko E.I., Gosman D.A., Ezheleva M.I. Vliyanie zagryazneniya okruzhayushchei sredy na sostoyanie zdorov'ya naseleniya, vzaimosvyaz' diselementoza s razlichnoi patologiei serdechnososudistoi sistemy : monografiya. Razdel 2. Mediko-ekologicheskie aspekty zdorov'ya cheloveka. Chita; 2021: 47-61 (in Russian).
8. Lastkov D.O., Ezheleva M.I., Ostrenko V.V., Popovich V.V., Gosman D.A. Prognoz rasprostranennosti, zaboлеваemosti i smertnosti ot somaticheskoi patologii naseleniya ekokrizisnogo regiona v sovremennykh usloviyakh. Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny. 2021; prilozhenie:15-17 (in Russian).
9. Lastkov D.O., Gaponova O.V., Gosman D.A., Ostrenko V.V. Tyazhelye metally kak zagryazniteli okruzhayushchei sredy: otsenka riska zdorov'yu naseleniya. Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny. 2019; 28 (2): 180-183 (in Russian).
10. Lastkov D.O., Gosman D.A., Gaponova O.V., Ostrenko V.V., Taleb Al' Karavani Ya.B. Otsenka, prognoz i upravlenie riskami vozdeistviya tyazhelykh metallov na zdorov'e naseleniya. Sovremennye problemy otsenki, prognoza i upravleniya ekologicheskimi riskami zdorov'yu naseleniya i okruzhayushchei sredy, puti ikh ratsional'nogo resheniya: Materialy III Mezhdunarodnogo Forum Nauchnogo soveta Rossiiskoi Federatsii po ekologii cheloveka i gigiene okruzhayushchei sredy 13-14 dekabrya 2018. Moskva; 2018: 202-205 (in Russian).

УДК 617.586-002.44:616.379-008.64]-08-039+615.468.21

Ю.Г. Луценко, В.Б. Ахрамеев

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

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРАКТИВНЫХ ПЕРЕВЯЗОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Синдром диабетической стопы – осложнение сахарного диабета, нередко приводящая к инвалидизации. Известно, что риск развития гангрены у таких больных в 10-15 раз выше, чем у пациентов, которые не болеют сахарным диабетом. Примерно 50% этих больных требуют хирургического вмешательства [1-3].

Вследствие нарушения кровоснабжения и иннервации сахарный диабет приводит к замедлению процессов заживления и высокому риску воспаления ран. Процесс заживления ран замедлен в 50% случаев, а риск развития инфекции в 5 раз выше. Следовательно, хирургическое лечение гнойно-некротических язв при синдроме диабетической стопы является сложной задачей [4, 5].

Несмотря на достижения современной медицины, уровень высоких ампутаций конечностей составляет от 40 до 50% [1, 2]. Важными задачами хирургического лечения осложненных форм диабетической стопы является снижение смертности от гнойно-септических осложнений и сохранения опорной функции ноги.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Улучшить результаты лечения больных с осложненными формами диабетической стопы.

В клинике хирургии ФИПО на базе ГБУ ЦГКБ № 9 г. Донецка на протяжении 9 месяцев пролечено 37 больных с синдромом диабетической стопы в возрасте от 52 до 76 лет (мужчин – 15, женщин – 22). Из них с трофическими язвами было 12 больных, после вскрытия флегмон – 4, после резекции стопы – 9, после экзартикуляции пальцев – 12.

Течение раневого процесса прослеживали путем цитологических исследований мазков из раневых выделений или от отпечатка со дна раны в сроки от 1 до 7 суток после операции. После фиксации мазки и отпечатки красили по методу Романовского-Гимзы. Мазки и отпечатки исследовали качественно и количественно, одновременно проводили микроскопическое ис-

следование микрофлоры в мазках и отпечатках в динамике. Во время исследования проводили общеклинические и биохимические анализы крови и мочи. Для изучения состояния кровотока выполняли ультразвуковую доплерографию, изучали объемный кровоток на аппарате «Logic-5».

В комплексной терапии для лечения гнойно-некротических ран после вскрытия флегмоны и резекции стопы по методам Шопара, Шарпа или на уровне сустава Лисфранка, как один из этапов подготовки раны до закрытия, мы использовали раневые покрытия «Тендер-Вет», «Сорбалгон».

Течение послеоперационного периода зависело от уровня и степени поражения стопы (локализации, глубины гнойно-некротических процессов и т.д.). Основным критерием оценки эффективности лечения мы считали состояние микробного содержимого ран.

Через сутки после операции у 23 больных цитологически определялись признаки острой стафилококковой инфекции с гибелью и дистрофией нейтрофильных лейкоцитов, незавершенным фагоцитозом до 11%, с наличием 15-20 стафилококков в поле зрения. У 11 больных выявили только единичные стафилококки. Через 5-7 суток после операции под влиянием комплексного и местного лечения стафилококковая микрофлора исчезала, и фагоцитоз был завершен. При этом в раневом экссудате увеличивалось количество нейтрофильных лейкоцитов. У других больных экссудат из раны, по цитологическим данным, был стерильным. Лишь у трех больных, у которых применяли «Тендер-Вет», через 2-3 суток после операции наблюдалась умеренно выраженная раневая стафилококковая инфекция с незавершенным фагоцитозом.

Количественные цитологические исследования клеток раневого экссудата свидетельствова-

ли об относительно выраженном воспалении на дне раны через 1-2 суток после операции.

Различия в динамике предполагали в уменьшении количества дистрофических измененных нейтрофилов через 2 суток после операции по сравнению с первым сутками. Во время сравнения реакции нейтрофилов в экссудате из раны, полученном через сутки после операции, выявлено более выраженную воспалительную реакцию у тех больных, у которых раневые покрытия не использовали (24-26 в поле зрения), по сравнению с пациентами, которых им лечили (10-15 в поле зрения). Одновременно через 1-2 суток после операции процент клеток соединительной ткани из раневого содержимого был выше у больных, которым назначали «Тендер-Вет» и «Сорбалгон», по сравнению с пациентами, которым не применяли раневые покрытия.

Через 2-3 суток после операции в ранах без применения раневых покрытий воспалительная реакция достигла высоких показателей (26,3% нейтрофилов в поле зрения, некроз – 23,7%, дистрофия нейтрофилов – 46,4%), чем в ранах с применением «Тендер-Вет», «Сорбалгон» (18,6% нейтрофилов в поле зрения, некроз – 20,7%, дистрофия – 40,7%), а количество нормальных сегментоядерных нейтрофилов была значительно меньше (32,3-46,9%).

Полученные цитологические данные позволяют определить, что используемый в комплексе лечения раневые покрытия «Тендер-Вет» и «Сорбалгон» улучшает очищения раны, что спо-

собствует сокращению продолжительности подготовки раны перед пластическими операциями. В тех же случаях, когда раневые покрытия не применялись, наблюдались воспаление и развитие некротического процесса в ране. Через 2-3 суток после операции в ранах в случае применения «Тендер-Вет» и «Сорбалгон» выявляли раневую инфекцию у 12 больных со стафилококками и грамотрицательной палочкой. Инфекция усиливала у этих больных некротический дистрофический процесс. Инфекцию в ране подавляли с помощью антибиотикотерапии. То есть инфекция существенно не повлияла на пролиферацию клеток соединительной ткани, а воспалительная реакция была умеренной или слабой.

На основании результатов исследования определяли сроки оперативных вмешательств. Так, в группе больных, у которых не применялись «Тендер-Вет» и «Сорбалгон», возможность выполнения оперативного закрытия раны появлялась на 20-22 сутки. В группе пациентов, у которых «Тендер-Вет» и «Сорбалгон» использовались, – через 14-16 суток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В случае использования в комплексном лечении раневых покрытий «Тендер-Вет» или «Сорбалгон» улучшается очищения раны, что позволило сократить срок подготовки раны для оперативного закрытия с 20-22 до 14-16 суток.

Ю.Г. Луценко, В.Б. Ахрамеев

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

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРАКТИВНЫХ ПЕРЕВЯЗОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Изучено течение раневого процесса у 37 больных с осложненными формами диабетической стопы, которым в комплексном лечении применяли раневые покрытия «Тендер-Вет», «Сорбалгон». Основным критерием оценки эффективности лечения считали состояние клеточного отделяемого раны в процессе лечения. Цитологические данные позволили установить,

что применение раневых покрытий «Тендер-Вет», «Сорбалгон» улучшает очищение раны, способствуя сокращению сроков подготовки раны к пластическим операциям с 20-22 до 14-16 суток.

Ключевые слова: диабетическая стопа, раневые покрытия, лечение.

Yu.G. Lutsenko, V.B. Akhrameev

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

APPLYING OF INTERACTIVE DRESSINGS IN THE COMPLEX TREATMENT OF DIABETIC PATIENTS WITH ULCERATIVE NECROTIC LESIONS OF THE LOWER EXTREMITIES

The course of the wound process was studied in 37 patients with complicated forms of diabetic foot, who were treated with Tender-Vet and Sorbalgon wound coatings in complex treatment. The main criterion for evaluating the effectiveness of treatment was considered to be the state of the cellular discharge of the wound during treatment. Cytological data allowed us to establish that

the use of wound coatings “Tender-Vet”, “Sorbalgon” improves wound cleansing, helping to reduce the time of wound preparation for plastic surgery from 20-22 to 14-16 days.

Key words: diabetic foot, wound coverings, treatment.

ЛИТЕРАУРА

1. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. Раны и раневые инфекции. 2015; 2 (3): 63-83.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 20 (1): 13-41.
3. Armstrong D.G., Boulton A.J.M., Bus S.A. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med. 2017; 376 (24): 2367-2375.
4. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res ClinPract 2019; 157: 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
5. Lavery L.A., Davis K.E., Berriman S.J., Braun L., Nichols A., Kim P.J., Margolis D., Peters E.J., Attinger C. WHS guidelines update:diabetic foot ulcer treatment guidelines. Wound Repair and Regeneration. 2016; 24 (1): 112-126. doi: 10.1111/wrr.12391

REFERENCES

1. Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu., Egorova D.N. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sindroma diabeticheskoi stopy. Rany i ranevye infektsii 2015; 2 (3): 63-83 (in Russian).
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: kliniko-statisticheskii analiz po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta. Sakharnyi diabet. 2017; 20 (1): 13-41 (in Russian).
3. Armstrong D.G., Boulton A.J.M., Bus S.A. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med. 2017; 376 (24): 2367-2375.
4. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res ClinPract 2019; 157: 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
5. Lavery L.A., Davis K.E., Berriman S.J., Braun L., Nichols A., Kim P.J., Margolis D., Peters E.J., Attinger C. WHS guidelines update:diabetic foot ulcer treatment guidelines. Wound Repair and Regeneration. 2016; 24 (1): 112-126. doi: 10.1111/wrr.12391

УДК 616.5-002.52-071-08

Г.А. Игнатенко, И.В. Ракитская, Г.Г. Тарадин, А.Л. Христуленко, Т.Е. Куглер

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: АКЦЕНТЫ НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) – мультисистемное заболевание соединительной ткани, характеризующееся гетерогенным поликлональным аутоантительным ответом, которое оказывает существенное влияние на индивидуальное и общественное здоровье, являясь одной из 20 основных причин женской смертности в возрасте от 5 до 64 лет [1-3]. В развитии заболевания весомую роль играют пол, раса и социально-экономический статус [4-6]. Кроме того признается значение генетической предрасположенности и воздействия окружающей среды на восприимчивость к СКВ [7]. Проведенные в последние годы исследования показали, что заболевание встречается чаще, чем считалось ранее, вероятно из-за улучшения диагностики СКВ [5-7]. Скорректированные показатели распространенности волчанки во всем мире приближаются или даже превышают 50-100 на 100 тыс. взрослых.

Клиническая и серологическая гетерогенность волчанки обуславливает существенные сложности в её диагностике, особенно на самых ранних стадиях. В XXI веке международными группами, изучающими СКВ, предложены диагностические шкалы Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), 2012 г. и European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR), 2019 г. [3, 8]. В последние десятилетия достигнуты существенные результаты в лечении заболевания за счёт применения патогенетически обоснованных лекарственных препаратов. Однако, несмотря на усилия, предпринимаемые исследователями в диагностике заболевания и внедряемые новые подходы лечения, достигнутое в 90-х годах улучшение выживаемости при СКВ существенно не изменилось [9, 10].

В настоящем обзоре представлен анализ современных данных, посвященных вопросам, вызывающим наибольшие трудности для врачей-ревматологов, – диагностике и лечению СКВ, включая как традиционные лекарственные препараты, так и новые методы терапии.

Диагностические критерии системной красной волчанки

Для выявления относительно однородных групп пациентов с СКВ для их включения, прежде всего в научные исследования потребовалось создание единых классификационных критериев, первые из которых были разработаны в 1982 г. ACR [8, 11, 12]. Кроме того, классификационные критерии применимы и в клинической практике для диагностики заболевания, особенно в его дебюте или при атипичной/стёртой манифестации.

С 1982 г. по настоящее время было предложено несколько систем диагностических критериев СКВ, включающих как клинические, так и лабораторные признаки, с возрастающей со временем ролью иммунологических параметров. В таблице суммированы классификационные критерии СКВ, разработанные в период с 1982 по 2019 гг.

Что касается иммунологических аспектов, то, начиная с критериев ACR 1982 г. [12], было включено определение аутоантител, в частности, наличие антител к нативной или двухспиральной ДНК в аномальном титре или антител к ядерному антигену Sm. В пересмотре критериев ACR 1997 г. [13] наличие антифосфолипидных антител было введено в качестве критерия для определения этого иммунологического нарушения.

Критерии SLICC 2012 г. [8] подтвердили значимость этих аутоантител, а также представили наличие низких уровней комплемента (низкий уровень C3, низкий уровень C4 или низкий уровень CH50), отражающих потребление ранних факторов классического пути образования комплемента, вторичное по отношению к отложениям иммунокомплексов в тканях. Основная позиция шкалы SLICC – ни клинические критерии, ни положительные серологические тесты сами по себе не подтверждают диагноз СКВ, по-

Таблица.

Классификационные критерии СКВ, разработанные American College of Rheumatology, Systemic Lupus International Collaborating Clinics и European League Against Rheumatism

ACR 1982	ACR 1997	SLICC 2012	EULAR/ACR 2019 – балльная оценка
			Лихорадка – 2
Кожные проявления: ✖ скуловая сыпь ✖ дискоидная сыпь ✖ фотосенсибилизация ✖ язвочки в полости рта Артриты	Кожные проявления: ✖ скуловая сыпь ✖ дискоидная сыпь ✖ фотосенсибилизация ✖ язвочки в полости рта Неэрозивные артриты	Кожные проявления: ✖ острая или подострая кожная волчанка ✖ хроническая кожная волчанка ✖ язвочки в полости рта или в полости носа ✖ алопеция, не оставляющая рубцов Синовиты	Кожные проявления: ✖ острая кожно-слизистая волчанка – 6 ✖ подострая кожная или дискоидная волчанка – 4 ✖ язвочки в полости рта – 2 ✖ алопеция, не оставляющая рубцов – 2 Поражение мышечно-скелетного и суставного аппарата – 6
Серозит: ✖ плеврит ✖ перикардит	Серозит: ✖ плеврит ✖ перикардит	Серозит: ✖ плеврит ✖ перикардит	Серозит: ✖ плеврит или перикардит – 5 ✖ острый перикардит – 6
Нарушение почечной функции: ✖ персистирующая протеинурия ✖ клеточные цилиндры	Нарушение почечной функции: ✖ персистирующая протеинурия ✖ клеточные цилиндры	Нарушение почечной функции: ✖ персистирующая протеинурия ✖ эритроцитарные цилиндры	Нарушение почечной функции: ✖ протеинурия > 0,5 г/сутки – 4 ✖ по результатам биопсии II класс волчаночного нефрита – 8 ✖ IV класс волчаночного нефрита – 10
Неврологические нарушения: ✖ эпилептиформные припадки ✖ психозы	Неврологические нарушения: ✖ эпилептиформные припадки ✖ психозы	Неврологические нарушения: ✖ эпилептиформные припадки ✖ психозы ✖ множественный мононеврит ✖ миелит ✖ периферическая или краниальная нейропатия ✖ острое спутанное состояние	Неврологические нарушения: ✖ эпилептиформные припадки – 5 ✖ психозы – 3 ✖ делирий – 2
Гематологические нарушения: ✖ гемолитическая анемия ✖ лейкопения ✖ лимфопения ✖ тромбоцитопения	Гематологические нарушения: ✖ гемолитическая анемия ✖ лейкопения ✖ лимфопения ✖ тромбоцитопения	Гематологические нарушения: ✖ гемолитическая анемия ✖ лейкопения ✖ лимфопения ✖ тромбоцитопения	Гематологические нарушения: ✖ гемолитическая анемия – 4 ✖ лейкопения – 3 ✖ тромбоцитопения – 4
Иммунологические критерии: ✖ положительные LE-клетки ✖ анти-DNA антитела ✖ анти-Sm антитела ✖ ложноположительный тест на сифилис	Иммунологические критерии: ✖ анти-DNA антитела ✖ анти-Sm антитела ✖ антифосфолипидные антитела	Иммунологические критерии: ✖ анти-DNA антитела ✖ анти-Sm антитела ✖ антифосфолипидные антитела ✖ снижение уровней комплемента (C3, C4, CH50) ✖ прямая проба Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	Иммунологические критерии: ✖ анти-dsDNA или анти-Sm антитела – 6 ✖ антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые или анти-β2 GPII или волчаночный антикоагулянт) – 2 ✖ уровень комплемента низкий C3 ИЛИ низкий C4 – 3 ✖ C3 И низкий C4 – 4
Антинуклеарные антитела Диагноз: Достоверен при наличии 4 и более критериев	Антинуклеарные антитела Диагноз: Достоверен при наличии 4 и более критериев	Антинуклеарные антитела Диагноз: Достоверен при наличии 4 и более критериев (при условии минимум одного иммунологического) ИЛИ при наличии «волчаночного нефрита» (при наличии ANA антител или анти-dsDNA антител).	Антинуклеарные антитела ≥1:80 (обязательный критерий) Диагноз: 10 баллов и более (учитываются только самые высокие баллы в каждом домене)

Примечания: ACR – American College of Rheumatology; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; EULAR/ACR – European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology; СКВ – системная красная волчанка; DNA – ДНК, дезоксирибонуклеиновая кислота; dsDNA – двуспиральная ДНК. Адаптировано из Igrue-Ventura J, López-Hoyos M. (2022) [11].

скольку, в конечном счете, в развитии заболевания основная роль отводится аутоантителам.

Наконец, в новых критериях EULAR/ACR 2019 г. иммунологические изменения были включены в домены классификации в рамках лабораторных критериев. Таким образом, специфические для волчанки антитела к Sm и двуспиральной ДНК были сгруппированы в один домен, антифосфолипидные антитела – во второй, а низкий уровень комплемента – в третий [11]. Критерии EULAR/ACR, 2019 г. определяют существующую на настоящее время номенклатуру СКВ и оптимизируют подходы к классификации заболевания. В соответствии с EULAR/ACR, 2019 г. для диагностики СКВ требуются как клинические, так и иммунологические данные, большинство пациентов с СКВ являются ANA-позитивными [3]. Пересмотрен взгляд на ANA: чувствительность положительного теста на ANA-антитела (превышающий эталонный рекомендуемый диапазон) составляет 97%, специфичность – 45%. Это позволило вынести наличие ANA антител в отдельный обязательный классификационный критерий [14]. Следует учитывать, что положительный тест на ANA может обнаруживаться при различных аутоим-

мунных заболеваниях (в частности аутоиммунном тиреоидите, аутоиммунном заболевании печени), на фоне приема некоторых лекарственных препаратов, а также у пациентов с вирусными инфекциями [15].

На рисунке 1 представлен диагностический подход при подозрении на СКВ с использованием классификационных критериев EULAR/ACR, 2019 г. В соответствии с критериями EULAR/ACR, 2019 для диагностики СКВ требуется положительный результат теста на ANA. У пациентов с отрицательным тестом на ANA в качестве альтернативного критерия включения в диагностический поиск можно использовать выявление низкого уровня комплемента и/или антител к фосфолипидам. Для пациентов, у которых число баллов по шкале EULAR/ACR, 2019 < 10, для диагностики СКВ может быть использовано наличие фоточувствительности (определяемой в соответствии с критериями ACR, 1997) или сочетание иммунологических и клинических признаков. ANA – антинуклеарные антитела; EULAR/ACR – European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology. Адаптировано из Fanouriakis A. et al. (2021). [17].

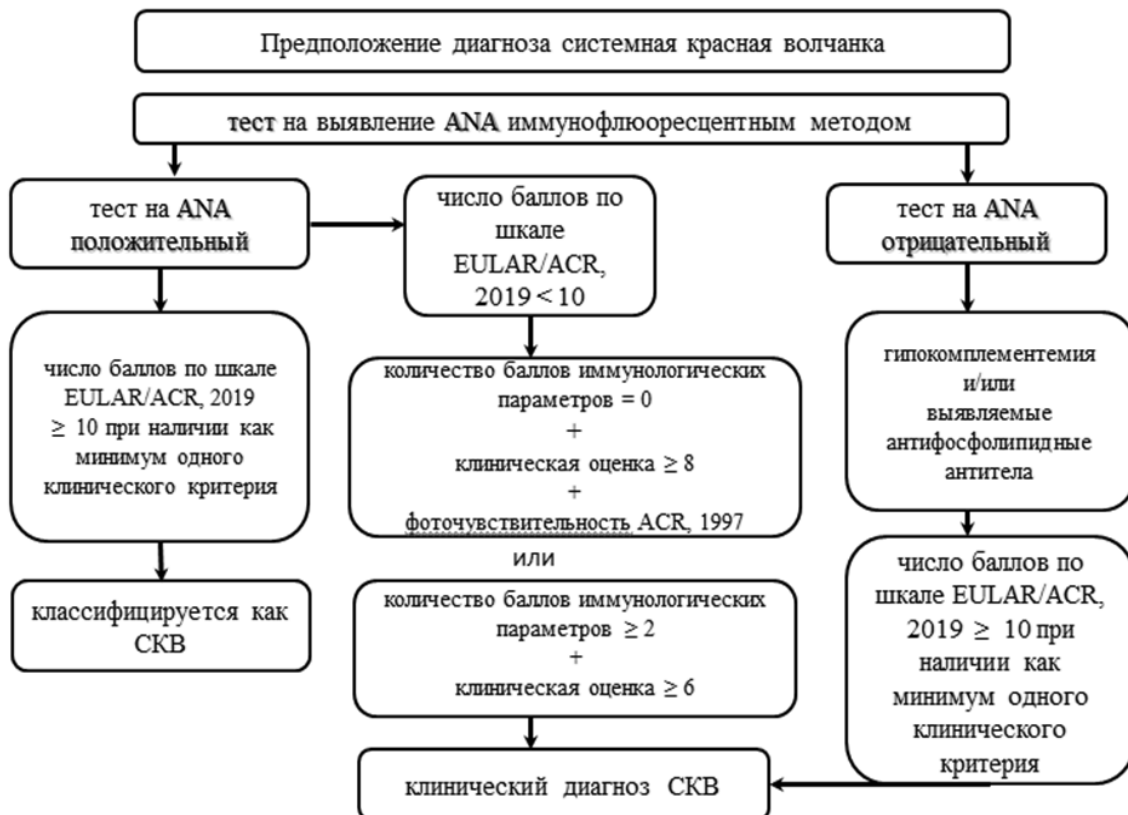


Рис. 1. Диагностический подход при подозрении на системную красную волчанку и использование классификационных критериев в установлении клинического диагноза.

Стоит отметить, что значение аутоантител при СКВ не ограничивается лишь участием в патогенезе заболевания. Установлено более широкое их значение в выполнении защитных функций, мониторинге активности заболевания и оценке его прогноза. Спектр аутоантител при волчанке превышает 200 единиц, причем большая часть не включены в критерии классификации EULAR/ACR, 2019 г., несмотря на обнаружение у больных СКВ [16].

Модификация классификационных критериев СКВ за счет повышения их чувствительности дала возможность диагностировать заболевание на ранних стадиях. И хотя для подтверждения диагноза требуются лабораторные исследования, предположить его можно только на основании клинических данных.

Особенности основных шкал активности/обострений/повреждений при системной красной волчанке

Оценка активности СКВ остается сложной задачей, учитывая мультисистемный характер заболевания, известного своей изменчивостью как среди разных больных, так и у одного и того же пациента с течением времени. В то же время необходимость анализа активности продиктована влиянием этого показателя на тактику лечения и прогноз заболевания.

В рекомендациях EULAR/ACR, 2019 по лечению СКВ требуется оценивать активность заболевания по крайней мере по одной из оценочных шкал при каждом посещении больным врача и индексы органного повреждения один раз в год [18]. Наиболее часто используемыми являются следующие оценочные шкалы активности СКВ:

- ✧ SLE Disease Activity Index (SLEDAI);
- ✧ British Isles Lupus Activity Group (BILAG);
- ✧ Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA) – SLEDAI.

SLEDAI-2K является модификацией исходной шкалы SLEDAI, разработанной в 1985 г., позволяющей документировать персистирующую активность заболевания по следующим признакам: сыпь, алопеция, язвы слизистых оболочек и протеинурия. Ее чувствительность и способность определять исходы была доказана при сравнении с классической шкалой SLEDAI [19, 20]. Шкала SLEDAI-2K позволяет проанализировать выраженность 24 клинических и лабораторных проявлений в течение 28 дней; степень тяжести поражения органов оценивается по шкале от 1 до 8 (диапазон от 0 до 105 баллов). В зависимости от суммы баллов используются следующие степени активности СКВ:

- ✧ SLEDAI = 0 ремиссия;
- ✧ SLEDAI = 1–4 низкая активность;

- ✧ SLEDAI = 5–10 умеренная активность;
- ✧ SLEDAI > 10 высокая активность [19].

Клинически значимые изменения, выявленные с применением шкалы SLEDAI-2K, трактуются следующим образом:

- ✧ повышение > 3 баллов – обострение;
- ✧ снижение < 3 баллов – улучшение (положительная динамика);
- ✧ ± 3 – персистирующая активность [19].

При использовании шкалы SLEDAI-2K следует учитывать, что причиной пиурии может быть инфекция мочевой системы; алопеция или лейкопения могут быть обусловлены применением препарата цитотоксического действия. Необходимо дифференцировать возникновение инсультов и других нервно-психических нарушений у пациентов с СКВ как результат атеросклеротического поражения, метаболических нарушений, побочных эффектов применяемых препаратов от проявлений основного заболевания.

Модифицированная версия шкалы SLEDAI (SELENA-SLEDAI) была разработана в ходе исследования Safety of Estrogens in Lupus National Assessment (SELENA) для выявления обострений СКВ, времени их возникновения, количества и интенсивности [21]. Обострения определяются изменением в баллах SLEDAI и/или отдельных проявлений и/или изменением в лечении и/или необходимостью в госпитализации. Минимальное/умеренное обострение констатируется при изменении оценки по шкале SELENA-SLEDAI на 3 балла и более (но не более чем на 12); увеличении дозы преднизолона, но не более 0,5 мг/кг/день; добавлении нестероидного противовоспалительного препарата, гидроксихлорохина (ГХ). Тяжелое обострение рассматривается при изменении оценки по шкале SELENA-SLEDAI до >12 баллов; увеличении дозы преднизолона до >0,5 мг/кг/день; добавлении к терапии циклофосфамида, азатиоприна, метотрексата, микофенолата мофетила или биологических препаратов; госпитализации.

Применяя шкалу SELENA-SLEDAI, следует учитывать, что тяжелое обострение может развиться, в том числе, в результате небольшого увеличения активности заболевания. Изменения в лечении расцениваются как обострение, даже в случае персистирующей активности заболевания. Нет различий между легкими и умеренными обострениями, так как даже незначительное обострение приводит к нарастающему повреждению органов или систем [20].

Чтобы определить степень повреждения органов, определяющих неблагоприятные клинические исходы и смерть, применяется шкала SDI (SLICC/ACR Damage Index), которая позволяет оценить простот необратимых повреждений

в 12 системах органов [18]. Шкала оценивает повреждение, вызванные как самим заболеванием, так и побочными эффектами принимаемых лекарственных препаратов (глюкокортикоидами (ГК) или циклофосфамидом).

Оценка повреждения по шкале SDI:

✦ SDI = 0 нет повреждения;

✦ SDI ≥ 1 имеются необратимые повреждения;

✦ SDI ≥ 3 имеются тяжелые повреждения.

Любое увеличение баллов по шкале SDI является прогностически значимым, связанным с дальнейшим накоплением органических повреждений и ростом риска смертности. При использовании шкалы SDI следует учитывать, что оцениваются элементы, присутствующие в течение как минимум 6 мес. (то есть обратимые проявления, например протеинурия, алоpecia необходимо трактовать с осторожностью). SDI может увеличиваться со временем, отдельные элементы шкалы оцениваются в равной степени, независимо от степени ущерба и влияния на качество жизни.

Лечение системной красной волчанки – традиционные препараты

В связи с неустановленной до конца этиологией и мультисистемным характером СКВ лечение пациентов является патогенетическим с применением комплексных подходов. Информация по лечению больных с волчанкой, основанная на результатах клинических исследований, суммирована в рекомендациях EULAR, впервые опубликованных в 2008 г. и обновленных в 2019 г. [18, 22]. Целями лечения является увеличение выживаемости больных, предотвращение повреждения органов и улучшение качества жизни. Терапия должна быть направлена на снижение активности заболевания, достижение ремиссии, предотвращение обострений [23]. Лечение СКВ проводится с применением противовоспалительных препаратов, ГК, иммунодепрессантов. В последние годы используются также новые биологические агенты [24]. Существенная проблема лечения пациентов с СКВ связана с неспособностью ряда лекарственных средств подавлять отдельные проявления заболевания, например волчаночный гломерулонефрит (ВГН),

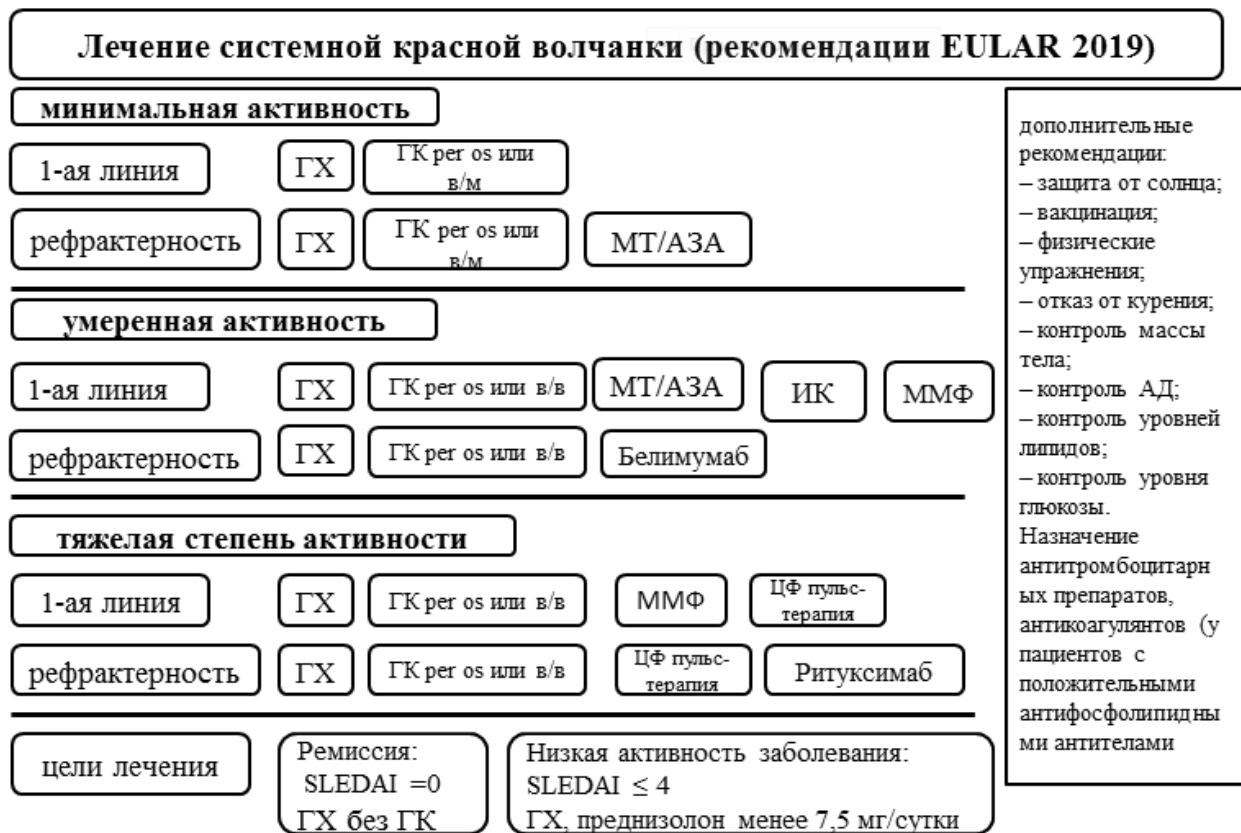


Рис. 2. Лечение системной красной волчанки в соответствии с рекомендациями EULAR 2019 г. ГХ – гидроксихлорохин; ГК – глюкокортикоиды; MT – метотрексат; AZA – азатиоприн; ИК – ингибитор кальциневрина; ММФ – микофенолат мофетил, ЦФ – циклофосфамид; в/м – внутримышечно; в/в – внутривенно; АД – артериальное давление. Адаптировано из Fanouriakis A. et al. (2021). [17].

и вместе с тем демонстрировать обнадеживающие результаты для других его проявлений, таких как гематологические, кожно-слизистые или суставные поражения [23, 25]. Иммуносупрессивная терапия способна предотвратить рецидив заболевания более чем у половины пациентов, вместе с тем лечение высокими дозами этих препаратов увеличивает риск развития тяжелой инфекции и смерти [26, 27]. На рисунке 2 схематически представлена стратегия лечения СКВ, в соответствии с рекомендациями EULAR 2019 г. Определение тяжести СКВ основывается на наличии поражений главных органов и/или одновременно высокой активности заболевания в нескольких второстепенных органах, и/или необходимости в применении высоких доз глюкокортикоидов и/или иммуносупрессивной терапии.

Противомалярийные препараты: гидроксихлорохин, хлорохин, мепакрин

Первоначально представитель противомалярийных препаратов ГХ использовался для лечения паразитарной инфекции *Plasmodium*, откуда и произошло название класса. Имеющиеся ранее показания для этих препаратов, которые ограничивались лишь кожными и суставными проявлениями заболевания, существенно изменились [18, 22]. На сегодняшний день установлено, что противомалярийные препараты могут снизить смертность у больных СКВ более чем на 50%, причем их влияние на исходы связано не только с воздействием на патогенез самого заболевания, но и обусловлено положительными плейотропными эффектами [28, 29]. Улучшение долгосрочного прогноза опосредовано не только их влиянием на активность СКВ, но и снижением на фоне применения представителей класса риска тромбоза, сосудистых заболеваний и развития органных повреждений. Основными благоприятными результатами противомалярийных препаратов в лечении пациентов с СКВ являются дополнительные антитромботический, гиполипидемический, сахароснижающий, противомикробный и глюкокортикоидсберегающий эффекты [29, 30].

Имеются некоторые индивидуальные особенности применения отдельных представителей противомалярийных препаратов. ГХ может быть единственным препаратом, необходимой при легком течении СКВ [18]. Хлорохин не имеет терапевтических преимуществ перед ГХ, однако проявляет более высокую токсичность. В случаях подтвержденной токсичности на зрение вместо ГХ можно использовать мепакрин. Также мепакрин можно комбинировать с ГХ при СКВ с рефрактерным поражением суставов, кожи, плевры или перикарда.

Имеются некоторые индивидуальные особенности применения отдельных представителей противомалярийных препаратов. При легком течении СКВ применяется ГХ, который считается наиболее безопасным представителем класса [18, 31]. Серьезным побочным эффектом применения противомалярийных препаратов является макулопатия, развитие которой выявляется у $\approx 2\%$ пациентов при назначении хлорохина и $0,1\%$ пациентов при лечении ГХ в течение 10 лет. В случаях подтвержденной окулотоксичности возможна замена ГХ на мепакрин [32]. Также мепакрин можно комбинировать с ГХ при СКВ с рефрактерным поражением суставов, кожи, плевры или перикарда. Для минимизации риска развития окулотоксичности рекомендуется строгий контроль дозы принимаемого противомалярийного препарата (не более 5 мг/кг/сут), а также регулярный осмотр офтальмолога [33]. Другие побочные эффекты противомалярийных препаратов включают желудочно-кишечные расстройства, сыпь, гиперпигментацию кожи, ногтей и десен, зуд. Кардиотоксичность, включая удлинение интервала QT, при лечении ГХ развивается крайне редко. Возможно также появление желтоватого окрашивания кожи (мепакин). Следует отметить, что применение ГХ и хлорохина безопасно во время беременности и кормления грудью [30, 34, 35]. В то же время назначение мепакрина не рекомендуется во время беременности и период лактации из-за отсутствия данных о безопасности [31].

Таким образом, среди базисных препаратов, применяемых в лечении СКВ, значимая роль отводится ГХ и другим противомалярийным препаратам [18, 36]. В руководствах EULAR/ACR 2019 г. рекомендуется бессрочная терапия ГХ (если нет противопоказаний) для всех пациентов с СКВ, включая пациентов с ВГН и во время беременности [18]. В обновленных рекомендациях EULAR/ERA-EDTA 2019 г. по лечению ВГН говорится, что использование ГХ связано с уменьшением риска развития почечной недостаточности и смертности у пациентов с СКВ с поражением почек [37].

Глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон)

ГК – один из основных классов препаратов, применяемых для начальной и поддерживающей терапии СКВ. В настоящее время одним из ведущих направлений изучения их применения является необходимость свести к минимуму токсическое воздействие ГК, поскольку развитие инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза при СКВ нередко обусловлено принимаемыми препаратами, а не самим заболеванием [27, 33]. Проведенными исследо-

ваниями доказано, что токсичность ГК в значительной степени зависит от дозы и длительности их применения [31, 38]. Одновременно отмечены успехи при применении более низких доз перорального преднизолона в лечении пациентов с тяжелыми формами СКВ, например с ВГН [39, 40]. В случаях длительного применения ГК представляется более разумным использовать 5 мг/сут преднизолона в связи с доказанной способностью к накоплению препарата даже при дозах 5-7,5 мг/сут. Его токсичность повышается при применении в дозировке >30 мг/сут без значительных дополнительных терапевтических эффектов. Для быстрой индукции ремиссии при умеренно-тяжелых обострениях рекомендована пульс-терапия метилпреднизолоном 125-500 мг/сут в течение 3 дней. Конечной целью лечения считается достижение ремиссии с возможностью полного прекращения приема ГК [31].

Пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с ранним назначением иммуносупрессивных препаратов, не ограничиваясь пациентами с тяжелым течением заболевания, и применение ГК могут способствовать быстрому и длительному контролю активности волчанки, со снижением не только частоты развития побочных эффектов, связанных с применением ГК, но и сердечно-сосудистых и других органных повреждений СКВ [18, 39]. Известными побочными эффектами, развивающимися при кратковременном применении ГК, являются ожирение, стрии, артериальная гипертензия, гирсутизм, акне, инфекции; при средне- и долгосрочном применении – остеонекроз, остеопороз, сердечно-сосудистые осложнения, катаракта, инфекции. Пульс-терапия до 500 мг/день в течение 3 дней не вызывает усугубление повреждений или значительных побочных эффектов [18, 37]. ГК безопасны при беременности в низких дозах [34]. Высокие дозы могут вызывать побочные эффекты, такие как преэклампсия, гестационный диабет и инфекции.

Иммунодепрессанты

Небиологические иммунодепрессанты назначают пациентам с умеренной и тяжелой волчанкой с целью взятия под контроль активности заболевания, предотвращения обострений, снижения дозы принимаемых ГК для профилактики развития побочных эффектов. Эффективность и безопасность применения иммунодепрессантов у пациентов с ВГН доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях. Их использование у пациентов с СКВ без поражения почек изучено менее широко [25]. Выбор того или иного представителя зависит от преобладающих проявлений заболева-

ния, возраста пациента и детородного потенциала, соображений безопасности и стоимости лечения.

Метотрексат эффективен при лечении мышечно-скелетных, кожных проявлений заболевания, серозитов. Препарат демонстрирует мягкий стероид-сберегающий эффект. При назначении метотрексата возможны нежелательные явления со стороны печени, желудочно-кишечного тракта и гематологические проявления, которые снижаются при совместном приеме с фолиевой кислотой. Рекомендуется избегать назначения метотрексата у пожилых пациентов и/или в случае снижения скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин. Противопоказан при беременности и лактации [18, 41].

Азатиоприн демонстрирует свою эффективность в лечении широкого спектра проявлений СКВ, включая конституциональные, гематологические, неврологические проявления и васкулиты. Препарат поддерживает ответ после индукции ремиссии с применением циклофосфамида, обладает мягким стероид-сберегающим эффектом. Возможно токсическое влияние азатиоприна на печень, желудочно-кишечный тракт, на фоне его применения наблюдаются отдельные гематологические нежелательные явления. Возможно лекарственное взаимодействие при одновременном применении с аллопуринолом. Препарат безопасен для использования во время беременности и лактации (доза \geq 2 мг/кг/день) [26, 36].

Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус, воклоспорин) используются в сочетании с микофенолатом в отдельных случаях ВГН. Относятся к препаратам третьей линии: то есть их назначение требуется, когда другие варианты недоступны или непереносимы, при рефрактерных кожных и гематологических проявлениях заболевания. К возможным побочным явлениям относят метаболические нарушения (гипертензия, дислипидемия, гипергликемия), нарушение функции почек (повышение уровня креатинина в сыворотке, гиперкалиемия) и желудочно-кишечные расстройства, гиперплазию десен, тремор. Безопасны для использования во время беременности (рекомендуется постоянно использовать фолиевую кислоту) [42-44].

Микофенолат мофетил считается терапией первой линии ВГН. Кроме того, препарат эффективен при широком спектре других проявлений СКВ, включая среднетяжелые и тяжелые гематологические проявления заболевания. Используется для поддержания ответа после индукции ремиссии достигнутой циклофосфамидом. На фоне применения микофенолат мо-

фетила возможно возникновение желудочно-кишечных, гематологических (лейкопения развивается реже, чем при применении азатиоприна), инфекционных (особенно при применении в дозе 3 г/сут или при высоких дозах ГК) осложнений. Препарат противопоказан при беременности и лактации [26, 40].

Циклофосфамид применяется в терапии первой линии ВГН, а также тяжелых или рефрактерных проявлений СКВ, включая почечные, нейropsychические, гематологические проявления, васкулиты. В большинстве случаев предпочтительна низкая доза (500 мг 1 раз в две недели 4 раза в/в), тогда как высокая доза может быть показана при особенно тяжелом течении заболевания (0,75-1 г/м² в месяц 6-7 раз в/в) [40]. На фоне применения циклофосфамида возможно развитие гематологических, инфекционных и мочевых (цистит) нежелательных явлений (особенно при применении высоких доз циклофосфамида). При использовании высоких доз доказана гонадная токсичность (возрастная и дозозависимая). Циклофосфамид противопоказан при беременности (в отдельных случаях разрешается использовать во втором/третьем триместре) и в период лактации [40, 45].

Особенности терапии волчаночного гломерулонефрита

ВГН является одним из наиболее тяжелых органных проявлений СКВ. Варианты лечения пациентов с ВГН с каждым годом расширяются. В качестве индукционной терапии первой линии активного пролиферативного ВГН согласно EULAR/ACR 2019 г. рекомендуются низкие дозы циклофосфамида внутривенно (болюсы 500 мг, каждые две недели, всего шесть раз) или микофенолат (целевая доза мофетила 2-3 г/день в течение 6 месяцев). В последнее время частью многоцелевых схем лечения ВГН все чаще становятся ингибиторы кальциневрина, особенно такролимус и воклоспорин. Пациенты, у которых отмечается устойчивое снижение протеинурии со стабилизацией или улучшением скорости клубочковой фильтрации, могут быть переведены на поддерживающую терапию либо микофенолатом (особенно, если тот же препарат применялся для индукции или при более тяжелых формах нефрита), либо азатиоприном [18, 40, 45].

Клинический ответ на проводимую медикаментозную терапию оценивают путем измерения уровня креатинина в сыворотке и экскреции белка с мочой, а также при микроскопическом исследовании осадка мочи. Морфологическое исследование является единственным достоверным методом подтверждения эффективности лечения ВГН, но проведение повторной

биопсии почек не является целесообразным в рутинной клинической практике.

Клеточная терапия, направленная на волчаночные В-клетки

Характерная для СКВ дисфункция В-клеток служит мишенью для новых биологически активных препаратов.

Белимумаб представляет собой моноклональное антитело, нацеленное на фактор активации В-клеток (B-cell activating factor, BAFF), который регулирует их выживание. Повышенные уровни циркулирующего фактора активации В-клеток характерны для СКВ и коррелируют с высокой активностью заболевания и повышенными концентрациями антител против двухспиральной ДНК. В двух исследованиях III фазы (BLISS-52 и BLISS-76) у пациентов, получавших белимумаб в дополнение к стандартной терапии, наблюдаемый индекс ответа на лечение при СКВ был выше по сравнению с плацебо [46, 47]. Пациенты с активным ВГН были исключены из этих исследований. Следует отметить, что добавление белимумаба к стандартной терапии привело к значительному сокращению тяжелых обострений, снижению кумулятивного воздействия ГК, снижению числа необратимых повреждений органов и улучшению качества жизни.

На основе экспериментальных данных, подчеркивающих роль BAFF в формировании внутри почечных лимфоидных структур, а также ретроспективного анализа исследований BLISS-52/76, предполагающих возможные антипротениурические эффекты белимумаба, его применение было изучено у пациентов с активным ВГН [48]. Белимумаб в сочетании со стандартной терапией (циклофосфамид или микофенолат, а затем азатиоприн или микофенолат соответственно) превосходил стандартную терапию в отдельности по достижению первичной конечной точки [31].

Ритуксимаб – моноклональное анти-CD20-антитело, вызывающее истощение В-клеток. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях ритуксимаб не смог продемонстрировать свое превосходство над стандартным лечением СКВ и ВГН, возможно, в результате мощной фоновой терапии и недостатков дизайна исследования [49, 50]. Тем не менее, наблюдательные исследования подтверждают эффективность препарата при наличии затруднений в лечении волчанки традиционными лекарственными препаратами, в том числе при тяжелой суставной, гематологической, кожной и почечной и психоневрологической патологии [51].

Ответ на проводимую терапию ритуксимабом наблюдается приблизительно у 65-80% пациентов через 3-9 мес, с особенно высокими по-

казателями ремиссии (61 %) при иммунной цитопении. Рецидивы фиксируются довольно часто (25-40%), но у 80% пациентов они успешно поддаются лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время диагностика СКВ основывается на рекомендациях SLICC и EULAR/ACR 2019. Определение уровня большинства аутоантител при СКВ, в большей степени направлено на изучение активности заболевания, а не выступает лишь в качестве диагностических критериев заболевания. Будущие исследования в этой области, вероятно, покажут, можно ли рассматривать СКВ как заболе-

вание с множественными клиническими фенотипами, связанными с различными классификационными критериями, в которых аутоантитела занимают ведущее место.

Сохраняется необходимость в новых методах лечения СКВ, поскольку персистирующая активность заболевания, несмотря на одобренные в настоящее время методы лечения, нередко наблюдается среди пациентов с волчанкой, а токсичность таких препаратов, как ГК и циклофосфамид, в значительной степени влияет на качество жизни. Результаты исследований новых биологических агентов обнадеживают, но ни один из них пока не стал панацеей для пациентов с СКВ.

Г.А. Игнатенко, И.В. Ракитская, Г.Г. Тарадин, А.Л. Христуленко, Т.Е. Куглер

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: АКЦЕНТЫ НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ

В обзоре фиксируется внимание на существующих в настоящий момент классификационных критериях диагностики системной красной волчанки (СКВ). Обсуждается структура и значение диагностических шкал Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), 2012 г. и European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR), 2019 г. Описываются наиболее часто используемые шкалы активности, обострений, повреждения СКВ, особенности их применения в клинической практике. Также в статье обобщаются современные данные о лечении СКВ. Отмечается, что лечение заболевания помимо

превентирования обострений, должно быть направлено на предотвращение повреждения органов, увеличение выживаемости и улучшение качества жизни. Приводится стратегия лечения СКВ в соответствии с рекомендациями EULAR/ACR, 2019 г. Разбираются как традиционные классы препаратов, применяющиеся в лечении волчанки (противомаларийные препараты, иммунодепрессанты), так и новые методы терапии.

Ключевые слова: системная красная волчанка, диагностические критерии, активность, шкалы активности заболевания, лечение.

G.A. Ignatenko, I.V. Rakitskaya, G.G. Taradin, A.L. Khristulenko, T.E. Kugler

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

CURRENT CONCEPTS ABOUT SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: ACCENTS ON DIAGNOSIS AND TREATMENT

The review focuses on the currently existing classification criteria for diagnosing systemic lupus erythematosus (SLE). The structure and significance of the diagnostic scales Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), 2012 and European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR), 2019 are discussed. The most commonly used scales of activity, exacerbations, and damage to SLE are described, as well as the features of their use in clinical practice. The article also summarizes current data on the treatment of SLE. It is noted that the treatment of the

disease, in addition to preventing exacerbations, should be aimed at preventing organ damage, increasing survival and improving the quality of life. A strategy for the treatment of SLE is presented in accordance with the EULAR/ACR, 2019 recommendations. Both traditional classes of drugs used in the treatment of lupus (antimalarial and immunosuppressive drugs) and new methods of therapy are analyzed.

Key words: systemic lupus erythematosus, diagnostic criteria, activity, disease activity index, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дядык А.И. Багрий А.Э. Системная красная волчанка. Донецк: КП «Регион»; 2003. 463.
2. Yen E.Y., Singh R.R. Brief Report: Lupus – An Unrecognized Leading Cause of Death in Young Females: A Population-Based Study Using Nationwide Death Certificates, 2000–2015. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70: 1251-1255. doi: 10.1002/art.40512
3. Aringer M., Costenbader K., Daikh D., Brinks R., Mosca M., Ramsey-Goldman R., Smolen J.S., Wofsy D., Boumpas D.T., Kamen D.L., Jayne D., Cervera R., Costedoat-Chalumeau N., Diamond B., Gladman D.D., Hahn B., Hiepe F., Jacobsen S., Khanna D., Lerstrøm K., Massarotti E., McCune J., Ruiz-Irastorza G., Sanchez-Guerrero J., Schneider M., Urowitz M., Bertsias G., Hoyer B.F., Leuchten N., Tani C., Tedeschi S.K., Touma Z., Schmajuk G., Anic B., Assan F., Chan T.M., Clarke A.E., Crow M.K., Czirájk L., Doria A., Graninger W., Halda-Kiss B., Hasni S., Izmirly P.M., Jung M., Kumánovics G., Mariette X., Padjen I., Pego-Reigosa J.M., Romero-Diaz J., Rúa-Figueroa Fernández I., Seror R., Stummvoll G.H., Tanaka Y., Tektonidou M.G., Vasconcelos C., Vital E.M., Wallace D.J., Yavuz S., Meroni P.L., Fritzler M.J., Naden R., Dörner T., Johnson S.R.. 2019 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 1400-1412. doi: 10.1002/art.40930
4. Дядык А. И. Багрий А.Э., Ракитская И.В., Шукина Е.В. Системная красная волчанка: некоторые вопросы этиологии и патофизиологии. *Укр. ревматол. журнал.* 2009; 2: 61-66.
5. Barber M.R.W., Drenkard C., Falasinnu T., Hoi A., Mak A., Kow N.Y., Svenungsson E., Peterson J., Clarke A.E., Ramsey-Goldman R. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2021; 17 (9): 515-532. doi: 10.1038/s41584-021-00668-1.
6. Rees F., Doherty M., Grainge M., Davenport G., Lanyon P., Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (1): 136-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206334
7. Gergianaki I., Bortoluzzi A., Bertsias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32 (2): 188-205. doi: 10.1016/j.berh.2018.09.004
8. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., Gordon C., Merrill J.T., Fortin P.R., Bruce I.N., Isenberg D., Wallace D.J., Nived O., Sturfelt G., Ramsey-Goldman R., Bae S.C., Hanly J.G., Sánchez-Guerrero J., Clarke A., Aranow C., Manzi S., Urowitz M., Gladman D., Kalunian K., Costner M., Werth V.P., Zoma A., Bernatsky S., Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Jacobsen S., Buyon J.P., Maddison P., Dooley M.A., van Vollenhoven R.F., Ginzler E., Stoll T., Peschken C., Jorizzo J.L., Callen J.P., Lim S.S., Fessler B.J., Inanc M., Kamen D.L., Rahman A., Steinsson K., Franks A.G. Jr, Sigler L., Hameed S., Fang H., Pham N., Brey R., Weisman M.H., McGwin G Jr, Magder L.S.. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (8): 2677-86. doi: 10.1002/art.34473
9. Mak A., Cheung M.W., Chiew H.J., Liu Y., Ho RC. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 41 (6): 830-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.11.002.
10. Tsang-A-Sjoe M.W.P., Bultink I.E.M.. New developments in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2021; 60 (Suppl 6): vi21-vi28. doi: 10.1093/rheumatology/keab498.
11. Irure-Ventura J., López-Hoyos M. Disease criteria of systemic lupus erythematosus (SLE); the potential role of non-criteria autoantibodies. *J Transl Autoimmun.* 2022; 5: 100143. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100143
12. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F., Masi A.T., McShane D.J., Rothfield N.F., Schaller J.G., Talal N., Winchester R.J.. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lu-

REFERENCES

1. Dyadyk A.I. Bagrii A.E. Sistemnaya krasnaya volchanka. Donetsk: KP «Region»; 2003. 463 (in Russian).
2. Yen E.Y., Singh R.R. Brief Report: Lupus – An Unrecognized Leading Cause of Death in Young Females: A Population-Based Study Using Nationwide Death Certificates, 2000–2015. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70: 1251-1255. doi: 10.1002/art.40512
3. Aringer M., Costenbader K., Daikh D., Brinks R., Mosca M., Ramsey-Goldman R., Smolen J.S., Wofsy D., Boumpas D.T., Kamen D.L., Jayne D., Cervera R., Costedoat-Chalumeau N., Diamond B., Gladman D.D., Hahn B., Hiepe F., Jacobsen S., Khanna D., Lerstrøm K., Massarotti E., McCune J., Ruiz-Irastorza G., Sanchez-Guerrero J., Schneider M., Urowitz M., Bertsias G., Hoyer B.F., Leuchten N., Tani C., Tedeschi S.K., Touma Z., Schmajuk G., Anic B., Assan F., Chan T.M., Clarke A.E., Crow M.K., Czirájk L., Doria A., Graninger W., Halda-Kiss B., Hasni S., Izmirly P.M., Jung M., Kumánovics G., Mariette X., Padjen I., Pego-Reigosa J.M., Romero-Diaz J., Rúa-Figueroa Fernández I., Seror R., Stummvoll G.H., Tanaka Y., Tektonidou M.G., Vasconcelos C., Vital E.M., Wallace D.J., Yavuz S., Meroni P.L., Fritzler M.J., Naden R., Dörner T., Johnson S.R.. 2019 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 1400-1412. doi: 10.1002/art.40930
4. Dyadyk A. I. Bagrii A.E., Rakitskaya I.V., Shchukina E.V. Sistemnaya krasnaya volchanka: nekotorye voprosy etiologii i patofiziologii. *Ukr. revmatol. zhurnal.* 2009; 2: 61-66 (in Russian).
5. Barber M.R.W., Drenkard C., Falasinnu T., Hoi A., Mak A., Kow N.Y., Svenungsson E., Peterson J., Clarke A.E., Ramsey-Goldman R. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2021; 17 (9): 515-532. doi: 10.1038/s41584-021-00668-1
6. Rees F., Doherty M., Grainge M., Davenport G., Lanyon P., Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (1): 136-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206334
7. Gergianaki I., Bortoluzzi A., Bertsias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32 (2): 188-205. doi: 10.1016/j.berh.2018.09.004
8. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., Gordon C., Merrill J.T., Fortin P.R., Bruce I.N., Isenberg D., Wallace D.J., Nived O., Sturfelt G., Ramsey-Goldman R., Bae S.C., Hanly J.G., Sánchez-Guerrero J., Clarke A., Aranow C., Manzi S., Urowitz M., Gladman D., Kalunian K., Costner M., Werth V.P., Zoma A., Bernatsky S., Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A., Jacobsen S., Buyon J.P., Maddison P., Dooley M.A., van Vollenhoven R.F., Ginzler E., Stoll T., Peschken C., Jorizzo J.L., Callen J.P., Lim S.S., Fessler B.J., Inanc M., Kamen D.L., Rahman A., Steinsson K., Franks A.G. Jr, Sigler L., Hameed S., Fang H., Pham N., Brey R., Weisman M.H., McGwin G Jr, Magder L.S.. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (8): 2677-86. doi: 10.1002/art.34473
9. Mak A., Cheung M.W., Chiew H.J., Liu Y., Ho RC. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 41 (6): 830-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.11.002.
10. Tsang-A-Sjoe M.W.P., Bultink I.E.M.. New developments in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2021; 60 (Suppl 6): vi21-vi28. doi: 10.1093/rheumatology/keab498.
11. Irure-Ventura J., López-Hoyos M. Disease criteria of systemic lupus erythematosus (SLE); the potential role of non-criteria autoantibodies. *J Transl Autoimmun.* 2022; 5: 100143. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100143
12. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F., Masi A.T., McShane D.J., Rothfield N.F., Schaller J.G., Talal N., Winchester R.J.. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lu-

- pus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25 (11): 1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101.
13. Hochberg M.C.. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40 (9): 1725. doi: 10.1002/art.1780400928
 14. Infantino M., Nagy E., Bizzaro N., Fischer K., Bossuyt X., Damoiseaux J. Anti-dsDNA antibodies in the classification criteria of systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun.* 2021; 5: 100139. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100139
 15. Leuchten N., Hoyer A., Brinks R., Schoels M., Schneider M., Smolen J., Johnson S.R., Daikh D., Dörner T., Aringer M., Bertsias G.; Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria Steering Committee. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018; 70 (3): 428-438. doi: 10.1002/acr.23292
 16. Yaniv G., Twig G., Shor D.B., Furer A., Sherer Y., Mozes O., Komisar O., Slonimsky E., Klang E., Lotan E., Welt M., Marai I., Shina A., Amital H., Shoenfeld Y. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (1): 75-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.003
 17. Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G., Boumpas D.T.. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (1): 14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
 18. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A., Aringer M., Bajema I., Boletis J.N., Cervera R., Doria A., Gordon C., Govoni M., Houssiau F., Jayne D., Kouloumas M., Kuhn A., Larsen J.L., Lerström K., Moroni G., Mosca M., Schneider M., Smolen J.S., Svenungsson E., Tesar V., Tincani A., Trøldborg A., van Vollenhoven R., Wenzel J., Bertsias G., Boumpas D.T.. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78 (6): 736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
 19. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B.. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002; 29 (2): 288-291.
 20. Mikdashi J., Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17 (1): 183. doi: 10.1186/s13075-015-0702-6
 21. Buyon J.P., Petri M.A., Kim M.Y., Kalunian K.C., Grossman J., Hahn B.H., Merrill J.T., Sammaritano L., Lockshin M., Alarcón G.S., Manzi S., Belmont H.M., Askanase A.D., Sigler L., Dooley M.A., Von Feldt J., McCune W.J., Friedman A., Wachs J., Cronin M., Hearth-Holmes M., Tan M., Licciardi F. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142 (12): 953-62. doi: 10.7326/0003-4819-142-12_part_1-200506210-00004
 22. Bertsias G., Ioannidis J.P., Boletis J., Bombardieri S., Cervera R., Dostal C., Font J., Gilboe I.M., Houssiau F., Huizinga T., Isenberg D., Kallenberg C.G., Khamashta M., Piette J.C., Schneider M., Smolen J., Sturfelt G., Tincani A., van Vollenhoven R., Gordon C., Boumpas D.T.; Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (2): 195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367
 23. Golder V., Tsang-A-Sjoe M.W.P. Treatment targets in SLE: remission and low disease activity state. *Rheumatology.* 2020; 59 (Suppl 5): v19-v28. doi: 10.1093/rheumatology/keaa420.
 24. Paley M.A., Strand V., Kim A.H.. From mechanism to therapies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29 (2): 178-186. doi: 10.1097/art.1002/art.1780251101.
 13. Hochberg M.C.. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40 (9): 1725. doi: 10.1002/art.1780400928
 14. Infantino M., Nagy E., Bizzaro N., Fischer K., Bossuyt X., Damoiseaux J. Anti-dsDNA antibodies in the classification criteria of systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun.* 2021; 5: 100139. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100139
 15. Leuchten N., Hoyer A., Brinks R., Schoels M., Schneider M., Smolen J., Johnson S.R., Daikh D., Dörner T., Aringer M., Bertsias G.; Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria Steering Committee. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018; 70 (3): 428-438. doi: 10.1002/acr.23292
 16. Yaniv G., Twig G., Shor D.B., Furer A., Sherer Y., Mozes O., Komisar O., Slonimsky E., Klang E., Lotan E., Welt M., Marai I., Shina A., Amital H., Shoenfeld Y. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (1): 75-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.003
 17. Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G., Boumpas D.T.. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (1): 14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
 18. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A., Aringer M., Bajema I., Boletis J.N., Cervera R., Doria A., Gordon C., Govoni M., Houssiau F., Jayne D., Kouloumas M., Kuhn A., Larsen J.L., Lerström K., Moroni G., Mosca M., Schneider M., Smolen J.S., Svenungsson E., Tesar V., Tincani A., Trøldborg A., van Vollenhoven R., Wenzel J., Bertsias G., Boumpas D.T.. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78 (6): 736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
 19. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B.. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002; 29 (2): 288-291.
 20. Mikdashi J., Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17 (1): 183. doi: 10.1186/s13075-015-0702-6
 21. Buyon J.P., Petri M.A., Kim M.Y., Kalunian K.C., Grossman J., Hahn B.H., Merrill J.T., Sammaritano L., Lockshin M., Alarcón G.S., Manzi S., Belmont H.M., Askanase A.D., Sigler L., Dooley M.A., Von Feldt J., McCune W.J., Friedman A., Wachs J., Cronin M., Hearth-Holmes M., Tan M., Licciardi F. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142 (12): 953-62. doi: 10.7326/0003-4819-142-12_part_1-200506210-00004
 22. Bertsias G., Ioannidis J.P., Boletis J., Bombardieri S., Cervera R., Dostal C., Font J., Gilboe I.M., Houssiau F., Huizinga T., Isenberg D., Kallenberg C.G., Khamashta M., Piette J.C., Schneider M., Smolen J., Sturfelt G., Tincani A., van Vollenhoven R., Gordon C., Boumpas D.T.; Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (2): 195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367
 23. Golder V., Tsang-A-Sjoe M.W.P. Treatment targets in SLE: remission and low disease activity state. *Rheumatology.* 2020; 59 (Suppl 5): v19-v28. doi: 10.1093/rheumatology/keaa420
 24. Paley M.A., Strand V., Kim A.H.. From mechanism to therapies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29 (2): 178-186. doi: 10.1097/

- BOR.000000000000369
25. Pego-Reigosa J.M., Cobo-Ibáñez T., Calvo-Alén J., Loza-Santamaría E., Rahman A., Muñoz-Fernández S., Rúa-Figueroa Í. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65 (11): 1775-85. doi: 10.1002/acr.22035
 26. Broen J.C.A., van Laar J.M.. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16 (3): 167-178. doi: 10.1038/s41584-020-0374-8.
 27. Moreno-Torres V., Tarín C., Ruiz-Irastorza G., Castejón R., Gutiérrez-Rojas Á., Royuela A., Durán-Del Campo P., Mellor-Pita S., Tutor P., Rosado S., Sánchez E., Martínez-Urbistondo M., de Mendoza C., Yebra M., Vargas J.A.. Trends in hospital admissions and death causes in patients with systemic lupus erythematosus: Spanish National registry. *J Clin Med*. 2021; 10 (24): 5749. doi: 10.3390/jcm10245749
 28. Ponticelli C., Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16 (3): 411-419. doi: 10.1080/14740338.2017.1269168
 29. Dima A., Jurcut C., Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic and autoimmune diseases: where are we now? *Joint Bone Spine*. 2021; 88 (3): 105143. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105143
 30. Dima A., Jurcut C., Chasset F., Felten R., Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022; 14: 1759720X211073001. doi: 10.1177/1759720X211073001
 31. Ruiz-Irastorza G., Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology*. 2020; 59 (Suppl 5): v69-v81. doi: 10.1093/rheumatology/keaa403
 32. Ruiz-Irastorza G., Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Khamashta M.A.. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (1): 20-8. doi: 10.1136/ard.2008.101766
 33. Ugarte A., Danza A., Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30 (5): 482-489. doi: 10.1097/BOR.0000000000000527
 34. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В. Обзор рекомендаций Европейской Антиревматической Лиги по охране женского здоровья, планированию семьи, вспомогательному оплодотворению, ведению в период беременности и менопаузы больных системной красной волчанкой и/или антифосфолипидным синдромом. Медико-социальные проблемы семьи. 2017; 22 (2): 97-107.
 35. Saavedra M.Á., Miranda-Hernández D., Lara-Mejía A., Sánchez A., Morales S., Cruz-Reyes C., Cruz-Domínguez P., Medina G., Jara L.J.. Use of antimalarial drugs is associated with a lower risk of preeclampsia in lupus pregnancy: a prospective cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2020; 23 (5): 633-640. doi: 10.1111/1756-185X.13830
 36. Gordon C., Amissah-Arthur M.B., Gayed M., Brown S., Bruce I.N., D'Cruz D., Empson B., Griffiths B., Jayne D., Khamashta M., Lightstone L., Norton P., Norton Y., Schreiber K., Isenberg D. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology*. 2018; 57 (1): e1-e45. doi: 10.1093/rheumatology/kex286
 37. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Cheema K., Anders H.J., Aringer M., Bajema I., Boletis J., Frangou E., Houssiau F.A., Hollis J., Karras A., Marchiori F., Marks S.D., Moroni G., Mosca M., Parodis I., Praga M., Schneider M., Smolen J.S., Tesar V., Trachana M., van Vollenhoven R.F., Voskuyl A.E., Teng Y.K.O., van Leew B., Bertsias G., Jayne D., Boumpas D.T.. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (6): 713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
 38. Mok C.C., Tse S.M., Chan K.L., Ho LY. Effect of im-
 25. Pego-Reigosa J.M., Cobo-Ibáñez T., Calvo-Alén J., Loza-Santamaría E., Rahman A., Muñoz-Fernández S., Rúa-Figueroa Í. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65 (11): 1775-85. doi: 10.1002/acr.22035
 26. Broen J.C.A., van Laar J.M.. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16 (3): 167-178. doi: 10.1038/s41584-020-0374-8
 27. Moreno-Torres V., Tarín C., Ruiz-Irastorza G., Castejón R., Gutiérrez-Rojas Á., Royuela A., Durán-Del Campo P., Mellor-Pita S., Tutor P., Rosado S., Sánchez E., Martínez-Urbistondo M., de Mendoza C., Yebra M., Vargas J.A.. Trends in hospital admissions and death causes in patients with systemic lupus erythematosus: Spanish National registry. *J Clin Med*. 2021; 10 (24): 5749. doi: 10.3390/jcm10245749
 28. Ponticelli C., Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16 (3): 411-419. doi: 10.1080/14740338.2017.1269168
 29. Dima A., Jurcut C., Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic and autoimmune diseases: where are we now? *Joint Bone Spine*. 2021; 88 (3): 105143. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105143
 30. Dima A., Jurcut C., Chasset F., Felten R., Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022; 14: 1759720X211073001. doi: 10.1177/1759720X211073001
 31. Ruiz-Irastorza G., Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology*. 2020; 59 (Suppl 5): v69-v81. doi: 10.1093/rheumatology/keaa403
 32. Ruiz-Irastorza G., Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Khamashta M.A.. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (1): 20-8. doi: 10.1136/ard.2008.101766
 33. Ugarte A., Danza A., Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30 (5): 482-489. doi: 10.1097/BOR.0000000000000527
 34. Vatutin N.T., Taradin G.G., Kanisheva I.V. Review of the recommendations of the European Antirheumatic League on women's health, family planning, assisted insemination, management during pregnancy and menopause of patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Medical and social problems of family. 2017; 22 (2): 97-107 (in Russian).
 35. Saavedra M.Á., Miranda-Hernández D., Lara-Mejía A., Sánchez A., Morales S., Cruz-Reyes C., Cruz-Domínguez P., Medina G., Jara L.J.. Use of antimalarial drugs is associated with a lower risk of preeclampsia in lupus pregnancy: a prospective cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2020; 23 (5): 633-640. doi: 10.1111/1756-185X.13830
 36. Gordon C., Amissah-Arthur M.B., Gayed M., Brown S., Bruce I.N., D'Cruz D., Empson B., Griffiths B., Jayne D., Khamashta M., Lightstone L., Norton P., Norton Y., Schreiber K., Isenberg D. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology*. 2018; 57 (1): e1-e45. doi: 10.1093/rheumatology/kex286
 37. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Cheema K., Anders H.J., Aringer M., Bajema I., Boletis J., Frangou E., Houssiau F.A., Hollis J., Karras A., Marchiori F., Marks S.D., Moroni G., Mosca M., Parodis I., Praga M., Schneider M., Smolen J.S., Tesar V., Trachana M., van Vollenhoven R.F., Voskuyl A.E., Teng Y.K.O., van Leew B., Bertsias G., Jayne D., Boumpas D.T.. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (6): 713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
 38. Mok C.C., Tse S.M., Chan K.L., Ho LY. Effect of im-

38. Mok C.C., Tse S.M., Chan K.L., Ho LY. Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort. *Lupus*. 2018; 27 (5): 722-727. doi: 10.1177/0961203317739129
39. Ruiz-Arruza I., Lozano J., Cabezas-Rodriguez I., Medina J.A., Ugarte A., Erdozain J.G., Ruiz-Irastorza G. Restrictive use of oral glucocorticoids in systemic lupus erythematosus and prevention of damage without worsening long-term disease control: an observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70 (4): 582-591. doi: 10.1002/acr.23322
40. Anders H.J., Saxena R., Zhao M.H., Parodis I., Salmon J.E., Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6 (1): 7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9
41. Hannon C.W., McCourt C., Lima H.C., Chen S., Bennett C. Interventions for cutaneous disease in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 3 (3): CD007478. doi: 10.1002/14651858.CD007478.pub2
42. Mok C.C.. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017; 31 (3): 429-438. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.010
43. Ponticelli C., Podestà M.A.. Calcineurin inhibitors in lupus nephritis. *J Nephrol*. 2021; 34 (2): 399-402. doi: 10.1007/s40620-020-00757-6
44. Farouk S.S., Rein J.L.. The many faces of calcineurin inhibitor toxicity-what the FK? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020; 27 (1): 56-66. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.006
45. Parikh S.V., Almaani S., Brodsky S., Rovin B.H.. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020; 76 (2): 265-281. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017
46. Furie R., Petri M., Zamani O., Cervera R., Wallace D.J., Tegzová D., Sanchez-Guerrero J., Schwarting A., Merrill J.T., Chatham W.W., Stohl W., Ginzler E.M., Hough D.R., Zhong Z.J., Freimuth W., van Vollenhoven R.F.; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (12): 3918-30. doi: 10.1002/art.30613
47. Navarra S.V., Guzmán R.M., Gallacher A.E., Hall S., Levy R.A., Jimenez R.E., Li EK, Thomas M., Kim H.Y., León M.G., Tanasescu C., Nasonov E., Lan J.L., Pineda L., Zhong Z.J., Freimuth W., Petri M.A.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377 (9767): 721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
48. Dooley M.A., Houssiau F., Aranow C., D'Cruz D.P., Askana A., Roth D.A., Zhong Z.J., Cooper S., Freimuth W.W., Ginzler E.M.; BLISS-52 and -76 Study Groups. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus*. 2013; 22 (1): 63-72. doi: 10.1177/0961203312465781
49. Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J., Shanahan J.C., Latinis K.M., Oates J.C., Utset T.O., Gordon C., Isenberg D.A., Hsieh H.J., Zhang D., Brunetta P.G.. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (1): 222-33. doi: 10.1002/art.27233
50. Rovin B.H., Furie R., Latinis K., Looney R.J., Fervenza F.C., Sanchez-Guerrero J., Maciua R., Zhang D., Garg J.P., Brunetta P., Appel G; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (4): 1215-26. doi: 10.1002/art.34359
51. Quelhas da Costa R., Aguirre-Alastuey M.E., Isenberg D.A., Saracino A.M.. Assessment of Response to B-Cell Depletion Using Rituximab in Cutaneous Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2018; 154 (12): 1432-1440. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3793
- munosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort. *Lupus*. 2018; 27 (5): 722-727. doi: 10.1177/0961203317739129
39. Ruiz-Arruza I., Lozano J., Cabezas-Rodriguez I., Medina J.A., Ugarte A., Erdozain J.G., Ruiz-Irastorza G. Restrictive use of oral glucocorticoids in systemic lupus erythematosus and prevention of damage without worsening long-term disease control: an observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70 (4): 582-591. doi: 10.1002/acr.23322
40. Anders H.J., Saxena R., Zhao M.H., Parodis I., Salmon J.E., Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6 (1): 7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9
41. Hannon C.W., McCourt C., Lima H.C., Chen S., Bennett C. Interventions for cutaneous disease in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 3 (3): CD007478. doi: 10.1002/14651858.CD007478.pub2
42. Mok C.C.. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017; 31 (3): 429-438. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.010
43. Ponticelli C., Podestà M.A.. Calcineurin inhibitors in lupus nephritis. *J Nephrol*. 2021; 34 (2): 399-402. doi: 10.1007/s40620-020-00757-6
44. Farouk S.S., Rein J.L.. The many faces of calcineurin inhibitor toxicity-what the FK? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020; 27 (1): 56-66. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.006
45. Parikh S.V., Almaani S., Brodsky S., Rovin B.H.. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020; 76 (2): 265-281. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017
46. Furie R., Petri M., Zamani O., Cervera R., Wallace D.J., Tegzová D., Sanchez-Guerrero J., Schwarting A., Merrill J.T., Chatham W.W., Stohl W., Ginzler E.M., Hough D.R., Zhong Z.J., Freimuth W., van Vollenhoven R.F.; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (12): 3918-30. doi: 10.1002/art.30613
47. Navarra S.V., Guzmán R.M., Gallacher A.E., Hall S., Levy R.A., Jimenez R.E., Li EK, Thomas M., Kim H.Y., León M.G., Tanasescu C., Nasonov E., Lan J.L., Pineda L., Zhong Z.J., Freimuth W., Petri M.A.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377 (9767): 721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
48. Dooley M.A., Houssiau F., Aranow C., D'Cruz D.P., Askana A., Roth D.A., Zhong Z.J., Cooper S., Freimuth W.W., Ginzler E.M.; BLISS-52 and -76 Study Groups. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus*. 2013; 22 (1): 63-72. doi: 10.1177/0961203312465781
49. Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J., Shanahan J.C., Latinis K.M., Oates J.C., Utset T.O., Gordon C., Isenberg D.A., Hsieh H.J., Zhang D., Brunetta P.G.. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (1): 222-33. doi: 10.1002/art.27233
50. Rovin B.H., Furie R., Latinis K., Looney R.J., Fervenza F.C., Sanchez-Guerrero J., Maciua R., Zhang D., Garg J.P., Brunetta P., Appel G; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (4): 1215-26. doi: 10.1002/art.34359
51. Quelhas da Costa R., Aguirre-Alastuey M.E., Isenberg D.A., Saracino A.M.. Assessment of Response to B-Cell Depletion Using Rituximab in Cutaneous Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2018; 154 (12): 1432-1440. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3793

УДК 616.832-009.54-053

М.Р. Шаймурзин, И.С. Луцкий

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

ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Лизосомные болезни накопления (ЛБН) – группа наследственно-дегенеративных заболеваний, развивающихся вследствие нарушения катаболизма углеводсодержащих соединений и накопления макромолекул в различных органах и тканях организма, как результат генетически детерминированной энзимопатии [1-3]. Клинические симптомы обусловлены преимущественным накоплением патологического материала в том или ином органе [4-7]. Наиболее типичными клиническими симптомами ЛБН являются поражение центральной нервной системы, скелетно-мышечные нарушения, органомегалия, гематологические изменения [5, 8-11]. Актуальность проблемы обусловлена достаточно высокой совокупной частотой ЛБН, составляя 1:7000 – 1:8000 новорожденных [2, 6, 12-14]. В этой связи, в ряде стран Европейского Союза и Азии активно разрабатываются механизмы инфраструктурной организации по включению ЛБН в категорию заболеваний, подлежащих массовому неонатальному скринингу [6, 7, 12, 15]. В настоящем обзоре внимание сфокусировано на наиболее актуальных формах ЛБН (мукополисахаридозы (МПС), сфинголипидозы (СФЛ), гликогенозы (ГК)). Острота поднимаемой проблемы обусловлена, прежде всего, достаточно высокими показателями распространенности в сегменте ЛБН с тенденцией их неуклонного увеличения, современными возможностями патогенетической терапии с помощью генно-инженерных фермент-замещающих препаратов, позволяющих воздействовать на метаболический энзим-ассоциированный дефект [16-20]. Роль ранней диагностики различных генофенотипических форм ЛБН очевидна.

Мукополисахаридозы

Среди всех ЛБН в педиатрической практике с наибольшей частотой встречаются МПС [9, 21]. При МПС в результате недостаточности лизосомных ферментов изменяется катаболизм основных структурных компонентов внутриклеточного матрикса соединительной ткани – гликозаминогликанов (ГАГ) [22]. Патологическое накопление ГАГ в лизосомах приводит к

грубой клеточно-тканевой патологии с последующим их дегенеративным повреждением [20, 23]. Согласно современной классификации [23-25], различают 15 различных типов МПС, каждый из которых обусловлен недостаточностью одного из лизосомного фермента, принимающего участие в каскадных реакциях расщепления ГАГ, патологическое накопление которых отмечается практически во всех органах и тканях больных: в хрящах, сухожилиях, надкостнице, эндокарде и сосудистой стенке, печени, селезенке и нервной ткани, что приводит к формированию характерного клинического симптомокомплекса [7, 26] (табл. 1.).

Несмотря на генетический полиморфизм различных вариантов МПС, их клинические проявления во многом идентичны и подробно описаны исследователями. МПС характеризуются задержкой роста, диспропорциональным строением скелета (короткие туловище и шея, длинные конечности), грубыми чертами лица, лицевым дизморфизмом (гипертелоризм глаз, запавшее переносье, низкорасположенные ушные раковины), костно-суставными деформациями грудины, черепа, позвоночника, конечностей, тугоподвижностью крупных и мелких суставов [23-27]. Как правило, у больных отмечается симптоматика множественных десмогенных нарушений в виде дистрофии зубной эмали, пахово-мошоночных и пупочных грыж, тестикулярной эктопии, гипертрофии лимфоидного глоточно-го кольца [5, 7, 23, 28]. Патогномичным являются когнитивные нарушения от легких до тяжелых проявлений, гепатоспленомегалия, патология органа зрения в виде помутнения роговицы, развития глаукомы, нередко выявляется недостаточность клапанов сердца, тугоухость [2, 4, 10, 25]. Важно подчеркнуть, что признаки заболевания, как правило, отсутствуют в периодах новорожденности и грудного возраста, но могут проявляться изменениями внешних черт

Таблица 1.

Типы МПС и накапливаемых ГАГ [7]

Тип МПС	Энзимопатия	Частота	Тип ГАГ
МПС I	α -L-идуронидаза	1:35700	ДС, ГС
МПС II	Идуронат-2-сульфатаза	1:93000 – 200000	ДС, ГС
МПС IIIA	Гепаран- N – сульфатаза	1:53000 – 370000	ГС
МПС IIIB	α -N-ацетилглюкозаминидаза	н.д.	ГС
МПС IIIC	Ацетил-КоА: α -глюкозаминид-ацетилтрансфераза	н.д.	ГС
МПС IIID	N-ацетилглюкозамин 6-сульфатаза	н.д.	ГС
МПС IVA	N-ацетилгалактозамин -6-сульфатсульфатаза	1:76000 – 1420000	X6C, KC
МПС IVB	β -галактозидаза	н.д.	KC
МПС VI	N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза	1:207000 – 2000000	X4C, ДС
МПС VII	β -D-глюкоронидаза	1:345000 – 2100000	X4, 6C, ДС, ГС

Примечание: ДС – дерматансульфат; ГС – гепарансульфат; X6C – хондриотин-6-сульфат; X4C – хондриотин-4-сульфат; KC – кератансульфат.

Таблица 2.

Фермент-замещающая и энзим-редуцирующая терапия МПС [7]

Тип МПС	Лекарственный препарат		Дозировка
	Торговое название	МНН	
МПС I	Альдуразим	Ларонидаза	100 ЕД/кг, в/в, еженедельно
МПС II	Элапраза	Идурсульфаз	0,5 мг/кг, в/в, еженедельно
МПС VI	Наглазим	Галсульфаз	1 мг/кг, в/в, еженедельно
МПС IV	Проводятся клинические исследования		
МПС VII			

лица с их постепенной прогрессией. Огрубление черт лица становится более заметным при тщательном и внимательном регулярном наблюдении за развитием ребенка [26, 27].

Существенная роль принадлежит определению степени снижения активности специфических ферментов, показателей уровня экскреции ГАГ мочи и их фракций, а также данных ДНК-диагностики и полногеномного секвенирования [5, 15, 25, 28].

В настоящее время для МПС 1, 2, 6 типов разработаны и внедрены в практическое здравоохранение Российской Федерации (РФ) лекарственные соединения с геномодулирующими свойствами (табл. 2.). Группа экспертов по вопросам курации больных МПС рекомендуют многопрофильную программу долгосрочной перманентной курации, включая поэтапную персонализированную комбинированную терапию (гепатопротекторы, нейропротекторы, кардиопротекторы, регуляторы роста и метаболизма кальция,

антигипоксанты), немедикаментозную коррекцию, направленную на уменьшение выраженности контрактур (электрофорез с лидазой, ультрафонофорез с карипаином; магнито-, лазеротерапию), совместно с хирургами решаются вопросы о целесообразности и объеме оперативного лечения (антиглаукоматозные операции; грыжесечения; аденотонзиллэктомии; шунтирование гидроцефалии; трахеостомии; операции по поводу туннельного синдрома; протезирование клапанов сердца и тазобедренных суставов) [7, 23, 28].

Гликогенозы

Ярким представителем данной группы является болезнь Помпе (синоним: ГК II типа) с частотой встречаемости – 1:40000 [29, 30]. Болезнь Помпе (БП) ассоциирована с дефицитом фермента кислой мальтазы в лизосомах, вовлеченных в синтез и распад гликогена [12, 20, 31]. Клинические проявления болезни связаны с прогрессирующим патологическим мультиорган-

ным накоплением гликогена в тканях-мишенях, которые приводят к необратимым структурно-функциональным изменениям в сердце, скелетных мышцах, печени, мозге, мышечном слое сосудистой стенки с формированием тяжелой инвалидизации [7, 32]. Согласно современной концепции, в зависимости от времени дебюта, выделяют две формы БП: младенческую (МБП) и форму с поздним началом (БППН) [28, 29, 33].

При МБП инициальные симптомы заболевания отмечаются в первом триместре грудного периода [31]. В неврологическом статусе у младенца отчетливо прослеживается симптомокомплекс «вялого ребенка», скелетно-мышечные деформации, гидроцефальный синдром [29, 30]. Мультисистемность МБП проявляется симптоматикой органомегалии, затрагивающей печень и селезенку, кардиопатией, бронхолегочной патологией [2, 7, 10]. При наличии миопатического синдрома у новорожденных и детей грудного возраста крайне важным является настороженность врача в отношении МБП, и помимо специфических тестов на миопатию, целесообразно назначать расширенное лабораторное и инструментальное обследование внутренних органов, сердца и головного мозга.

Дебют БППН после первого года жизни в виде регресса двигательных навыков, формирования миопатического симптомокомплекса, выраженной слабости мышц туловища и проксимальных групп мышц конечностей, гипомимией, асимметричного (полу)птоза, макроглоссии, гепато-/спленоmegалии, дыхательной недостаточности (преимущественно в виде ночных апноэ), формирования множественных костно-суставных деформаций (сколиоз, гиперлордоз, контрактуры, симптоматика ригидного позвоночника) [10, 25, 32, 33].

«Золотым стандартом» диагностики БП является определение активности фермента кислой мальтазы (кислой α -глюкозидазы) в тканях [29]. Не менее эффективным и доступным методом является анализ активности ферментов в пятнах высушенной крови по данным tandemной масс-спектрометрии [28]. Методы молекулярно-генетического анализа применяются для пренатальной и преимплантационной диагностики [26].

В настоящее время концепция патогенетического лечения БП заключается в назначении энзим-редуцирующей терапии рекомбинантной человеческой кислой α -глюкозидазой (в РФ группой экспертов рекомендован препарат «Майозайм» в качестве пожизненной фермент-замещающей терапии) [3, 11, 31]. Одной из важнейших составных частей медицинского аспекта долговременной курации пациентов с БП яв-

ляется адекватное и своевременное лечение инфекций дыхательных путей, при котором назначение антибактериальной терапии проводится в супрамаксимальных фармакологических дозировках [30]. Согласно международных и федеральных рекомендаций, календарь профилактических прививок дополнительно включает иммунопрофилактику респираторно-синцитиальной инфекции, гриппа, пневмококковой инфекции [14, 29]. Необходимый график обследований пациентов с диагностированной БП включает обязательные ежегодные обследования минеральной плотности костей с целью ранней коррекции остеопении и остеопороза с курсовым назначением витамина D, кальция, бифосфонатов [7].

Сфинголипидозы

ЛБН включают гетерогенную группу СФЛ, отличительными свойствами которых является накопление липидов в тканях-мишенях (головной мозг, структурные образования кроветворной и иммунной системы – костный мозг, селезенка, лимфатические узлы, печень) [34]. Типичным представителем данной группы тезауризмозов является болезнь Нимана-Пика типа С (НП-С). В зависимости от возраста начала болезни НП-С различают 5 форм болезни: неонатальная (дебют до 3 месяцев), ранняя младенческая (начало от 3 месяцев до 2 лет), поздняя младенческая (с дебютом от 2 до 6 лет), юношеская (манifestация от 6 до 15 лет) и взрослая (с началом старше 15 лет) [35]. НП-С характеризуется широким клиническим полиморфизмом и мультисистемностью проявлений. Висцеральные, неврологические и психиатрические симптомы могут возникать как изолировано, так и сочетано. Нередко гепатоспленоmegалия предшествует неврологическим и психиатрическим симптомам в течение продолжительного периода времени [36]. Наиболее четко мультисистемность прослеживается при раннем дебюте. При позднем начале на ведущих позициях прогрессирующие психоневрологические расстройства [34]. Разнообразие и неспецифичность клинических симптомов, достаточно широкий возрастной диапазон дебюта заболевания часто приводят к поздней диагностике и нередко «маскируются» под другими диагнозами, что приводит к упущенным терапевтическим возможностям и развитию тяжелой инвалидизации. Эффективность современной этиопатогенетической фермент-индуцирующей терапии зависит от ранней диагностики заболевания и своевременности начала специфического лечения. В этой связи, крайне актуальным является ранняя постановка диагноза СФЛ.

Среди неврологических проявлений НП-С характерно наличие вертикального надъядерного паралича зрения как высокочувствительного клинического маркера, особенно в сочетании со спленомегалией, атаксией и психозом [37]. Атаксию, возникающую вследствие дегенерации клеток Пуркинье, также относят к умеренным предикторам НП-С, чувствительность которого существенно выше в сочетании с мультифокальной дистонией [7, 28]. Когнитивные нарушения являются дополнительными предикторами НП-С: в сочетании со спленомегалией без гепатомегалии и вертикальным надъядерным параличом они формируют специфичный клинический маркер НП-С [36]. Ряд авторов отмечают дизартрию и дисфагию в качестве умеренных предикторов НП-С, значимость которых значительно повышается при сочетании с другими специфичными симптомами НП-С [34, 35].

ДНК-диагностика и полногеномное секвенирование является высокоинформативным методом верификации диагноза НП-С [10, 37]. Не менее важным является лабораторный анализ с нагрузочным тестом с филипином [28]. Для первичного скрининга применяется метод газовой хроматографии с тестом на оксистерол и триол [36].

На основании проведенных рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследований по оценке эффективности и безопасности фермент-замещающей терапии НП-С в РФ одобрен и рекомендован для специфического лечения пациентов различных возрастных групп препарат «Завеска» («Миглустат») [37].

Не менее актуальной формой наследственных энзимопатий является болезнь Гоше (БГ), в основе которой дефицит активности лизосомного фермента β -глюкозидазы [38]. Согласно современным рекомендациям, выделяют три типа БГ, дифференцируемых по неврологическому характеру повреждений: I тип (нейронопатический) – без неврологических проявлений, II тип (острый нейронопатический) – инфантильная злокачественная с тяжелым неврологическим поражением и высокой летальностью; III тип (хронический нейронопатический) – ювенильная форма с медленным прогрессированием заболевания и умеренно выраженными неврологическими нарушениями [39].

БГ I типа наиболее частый вариант заболевания с частотой 1:50000 новорожденных, с широким возрастным диапазоном, затрагивающим как детей, так и взрослых [9, 12]. При этом спектр клинических проявлений достаточно вариабелен: от бессимптомного течения, составляющего 1/8 – 1/4 всех случаев I типа, до тяжелых нарушений с выраженной гепато-/ сплено-

мегалией, анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией со спонтанными гематомами, геморрагиями, истощением организма вплоть до кахексии [40]. В ряде работ отечественных и зарубежных ученых представлены клинические случаи больных с БГ I типа, сопровождающихся выраженными костно-суставными осложнениями, деструкцией костей и остеопенией [5, 14, 38]. В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с доброкачественной формой заболевания, с умеренными признаками гепато-/спленомегалии и незначительными гематологическими изменениями [10]. Для всех клинических групп БГ I типа свойственны задержка физического и полового развития и характерная гиперпигментация кожных покровов в области коленных и локтевых суставов по типу «грязных коленей и локтей» [34].

При БГ II типа инициальные симптомы заболевания появляются в первые 6 месяцев жизни и характеризуются стремительным регрессом двигательных навыков, выраженной мышечной гипотонией, по мере прогрессирования болезни сменяющейся на спастичность с формированием ретракций мышц шеи и аддукторно-флексорной установки конечностей [39, 40]. Характерны глазодвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия, грубые бульбарные расстройства с ларингоспазмом, дисфагией и частыми аспирациями. На поздних стадиях заболевания могут развиваться злокачественные тонико-клонические судороги, резистентные к противосудорожной терапии [15]. Болезнь часто приводит к летальному исходу на 1-2 году жизни ребенка вследствие апноэ, аспирационной пневмонии, тяжелой дыхательной недостаточности [2, 3, 9].

При БГ III типа возраст дебюта заболевания составляет от 6 месяцев до 15 лет [40]. Характерным симптомом является парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом, приводящий к типичному положению пораженного глаза: вниз и кнаружи [39]. Заболеванию свойственны экстрапирамидные нарушения от легких до выраженных, миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, мозжечковые расстройства (дизартрия, дисметрия, дисграфия), когнитивные нарушения различной степени тяжести [15]. Заболевание имеет медленно прогрессирующее течение. Вероятность неблагоприятного (летального) исхода существенно возрастает у больных, не принимающих фермент-замещающую терапию и у пациентов с тяжелым поражением легких и печени [6].

Диагноз БГ следует предположить у пациентов с криптогенной сплено- или гепатомегали-

ей, цитопенией и симптомами поражения костей [40].

Определение активности кислой β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови является основной современной диагностики БГ (диагноз положительный при снижении активности фермента более 30 %) [39, 40]. Полногеномное секвенирование и морфологический анализ костного мозга не являются основными методами и используются при дифференциальной диагностике в сложных клинических случаях или для научного анализа [20, 38].

Специфическая энзимотерапия БГ заключается в бессрочном назначении рекомбинантной глюкоцереброзидазы [11]. В настоящее время в РФ зарегистрированы 2 лекарственных средства подобной направленности: «Церезим» и «Вприв» [7, 40].

Болезнь Фабри (БФ) обусловлена мутациями в гене GLA, кодирующего фермент α -галактозидазу А, дефицит которого приводит к накоплению гликофинголипидов в тканях-мишенях [28]. Несмотря на X-сцепленный рецессивный тип наследования БФ, у 60-70% лиц женского пола, гетерозиготных носителей, тяжесть течения заболевания идентична клинической картине у лиц мужского пола [33]. Продолжительный период времени БФ считалось крайне редкой орфанной патологией. Однако скрининговые исследования, проведенные в Италии и Тайване, показали достаточно высокую ее частоту, составив 1 случай на 2500 новорожденных младенцев мужского пола, имеющих недостаточную активность фермента α -галактозидазы А и наличие мутаций в гене GLA [7, 12]. Опубликованные результаты привнесли важный вклад в понимание молекулярно-генетических основ БФ. Для повышения диагностирования заболевания во многих странах, включая РФ, было принято решение о проведении скринингового исследования пациентам из отделений гемодиализа, неврологических и кардиологических стационаров.

В настоящее время по клиническим критериям выделяют две формы БФ – классическую, с дебютом в любом возрастном сегменте, и мультисистемным поражением, и неклассическую форму с поздним дебютом, изолированным поражением одной системы органов: головного мозга, сердца или почек [41].

Достаточно весомым клиническим маркером у взрослых, по мнению ведущих экспертов, является наличие у пациентов ангиокератом, представленных в виде небольших, до 5-7 мм образований красного или багрового цвета, плоских или слегка приподнятых над поверхностью кожи, чаще локализованных в нижней ча-

сти живота [42]. Не менее значимым симптомом БФ является хроническая, достаточно выраженная, изнуряющая, жгучая невропатическая боль в конечностях, выявляемая у 70-85 % пациентов [42]. Типичны болевые пароксизмы, возникающие при перемене погоды, лихорадке, физической нагрузке, стрессе, после приема алкоголя, продолжительностью от нескольких секунд до нескольких недель, которые порой купируются только опиоидными анальгетиками [15, 42].

В зарубежных исследованиях нередко БФ относят к болезням малых сосудов [41]. Согласно опубликованным результатам клинических исследований, у пациентов с БФ высок риск развития транзиторных ишемических атак, ишемических и геморрагических инсультов в молодом возрасте [6, 33]. В этой связи необходима осторожность в отношении диагноза БФ у этой категории пациентов в качестве причины развития нарушений мозгового кровообращения.

В структуре соматических нарушений у преобладающего числа больных с БФ в возрастной группе старше 40 лет развивается почечная недостаточность, нередко требующая проведения гемодиализа, формируется гипертрофия миокарда, катаракта и нарушение слуха [6, 17, 20].

Специфичными симптомами БФ у детей, помимо интенсивных невропатических болей, ангиокератом нетипичной локализации и диспепсии, является так называемая «воронкообразная» кератопатия (выявляемая по результатам офтальмоскопии) и нейросенсорная тугоухость [42]. В зарубежных источниках представлена информация о бессимптомных вариантах аритмий, приведены данные о пациентах в возрасте 11-12 лет с преходящими нарушениями мозгового кровообращения у пациентов с БФ. Описаны скелетные аномалии в виде деформаций дистальных отделов межфаланговых суставов пальцев рук с нарушением их подвижности, утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» с признаками остеопении или остеопороза [3, 41].

Согласно клинических рекомендаций, лабораторное исследование концентрации лизосфинголипида в крови является специфических и надежным методом диагностики БФ [42].

Современное патогенетическое лечение БФ включает фермент-замещающую терапию препаратами «Агалсидаза альфа» и «Агалсидаза бета» [16, 34]. Ведущие эксперты рекомендуют также проводить комплексное симптоматическое лечение, основанное на тщательном клинико-инструментальном мониторинговании с акцентированием внимания на раннем выявлении ведущего патологического паттерна, определяющего тяжесть клинического состоя-

ния, верификации триггеров болевого синдрома с мониторингом степени его выраженности по оценочным шкалам, что позволяет адекватно и персонализировано осуществлять курацию пациентов с БФ, позволяя улучшить качество их жизни и предупредить формирование тяжелой инвалидизации [14, 18, 42].

Таким образом, благодаря достижениям генно-инженерной отрасли с их успешной реали-

зацией в практическое здравоохранение, лечение ряда ранее некурабельных состояний, сопряженных с тяжелой инвалидизацией и высокой летальностью стало реальностью. И основная задача врача – своевременная диагностика заболеваний на основе тщательного анализа клинических проявлений с применением современных методов генетических и лабораторных исследований.

М.Р. Шаймурзин, И.С. Луцкий

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

ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В настоящем обзоре представлены современные клинико-диагностические аспекты наиболее актуальных форм лизосомных болезней накопления (мукополисахаридозы, сфинголипидозы, гликогенозы). Острота поднимаемой проблемы обусловлена достаточно высокими показателями распространенности в сегменте тезауризмозов с тенденцией к их неуклонному увеличению в различных возрастных группах, достижениями генно-инженерных технологий в патогенетической фермент-заместительной терапии,

оказывающей существенное влияние на диверсификацию заболевания. Своевременная диагностика – до развития тяжелых и необратимых системных и мультисистемных нарушений – является основополагающим в курации данного сегмента болезней накопления.

Ключевые слова: мукополисахаридозы, сфинголипидозы, гликогенозы, диагностика, фермент-замещающая терапия.

M.R. Shaimurzin, I.S. Lutsky

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

LYSOSOMAL STORAGE DISEASES IN THE AGE ASPECT: ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES

This review presents modern clinical and diagnostic aspects of the most relevant forms of lysosomal storage diseases (mucopolysaccharidoses, sphingolipidoses, glycogenoses). The severity of the problem being raised is due to the rather high prevalence rates in the segment of thesaurismoses with a tendency to their steady increase in various age groups, the achievements of genetic engineering technologies in pathogenetic enzyme replace-

ment therapy, which has a significant impact on the diversification of the disease. Timely diagnosis – before the development of severe and irreversible systemic and multisystem disorders – is fundamental in the curation of this segment of accumulation diseases.

Key words: mucopolysaccharidoses, sphingolipidoses, glycogenoses, diagnostics, enzyme replacement therapy.

ЛИТЕРАТУРА

- Xu M., Motabar O., Ferrer M., Marugan J.J., Zheng W., Ottinger E.A. Disease models for the development of therapies for lysosomal storage diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2016; 1371 (1): 5-29.
- Nair V., Belanger E.C., Veinot J.P. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovasc Pathol.* 2019; 39: 12-24.
- Das A.M., Lagler F., Beck M., Scarpa M., Lampe C. Lysosomal Storage Diseases: Challenges in Multiprofessional Patient Care with Enzyme Replacement Therapy. *Klin Padiatr.* 2017; 229 (3): 168-174.
- Sestito S., Parisi F., Tallarico V., Tarsitano F., Roppa K., Pensabene L., Chimenz R., Ceravolo G., Calabrò M.P., De Sarro R., Moricca M.T., Bonapace G., Concolino D. Cardiac involvement in Lysosomal Storage Diseases. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020; 34 (4 Suppl. 2): 107-119.

REFERENCES

- Xu M., Motabar O., Ferrer M., Marugan J.J., Zheng W., Ottinger E.A. Disease models for the development of therapies for lysosomal storage diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2016; 1371 (1): 5-29.
- Nair V., Belanger E.C., Veinot J.P. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovasc Pathol.* 2019; 39: 12-24.
- Das A.M., Lagler F., Beck M., Scarpa M., Lampe C. Lysosomal Storage Diseases: Challenges in Multiprofessional Patient Care with Enzyme Replacement Therapy. *Klin Padiatr.* 2017; 229 (3): 168-174.
- Sestito S., Parisi F., Tallarico V., Tarsitano F., Roppa K., Pensabene L., Chimenz R., Ceravolo G., Calabrò M.P., De Sarro R., Moricca M.T., Bonapace G., Concolino D. Cardiac involvement in Lysosomal Storage Diseases. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020; 34 (4 Suppl. 2): 107-119.

5. Martina J.A., Raben N., Puertollano R. SnapShot: Lysosomal Storage Diseases. *Cell*. 2020; 180 (3): 602-602.e1.
6. Пупышев А.Б. 20-е Рабочее совещание Европейской исследовательской группы по лизосомным болезням на тему «Лизосомные болезни накопления: проблемы нейродегенерации и новые терапевтические возможности» (Неаполь, Италия, 1-4 октября 2015 г. Журнал неврологии и психиатрии. 2016; 5: 125-129.
7. Новиков П.В. Лизосомные болезни накопления – актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 4: 4-9.
8. Ries M. Enzyme replacement therapy and beyond-in memoriam. Roscoe O. Brady, M.D. (1923-2016) *J Inherit Metab Dis*. 2017; 40 (3): 343-356.
9. D'Arco F., Hanagandi P., Ganau M., Krishnan P., Taranath A. Neuroimaging Findings in Lysosomal Disorders: 2018 Update *Top Magn Reson Imaging*. 2018; 27 (4): 259-274.
10. Nascimbeni F., Dionisi Vici C., Vespasiani Gentilucci U., Angelico F., Nobili V., Petta S., Valenti L. AISF update on the diagnosis and management of adult-onset lysosomal storage diseases with hepatic involvement.; AISF Rare Diseases Committee. *Dig Liver Dis*. 2020; 52 (4): 359-367.
11. Kleppin S. Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Diseases. *J Infus Nurs*. 2020; 43 (5): 243-245.
12. Burlina A.B., Polo G., Salviati L., Duro G., Zizzo C., Dardis A., Bembi B., Cazzorla C., Rubert L., Zordan R., Desnick R.J., Burlina A.P. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inherit Metab Dis*. 2018; 41 (2): 209-219.
13. Peters H., Ellaway C., Nicholls K., Reardon K., Szer J. Treatable lysosomal storage diseases in the advent of disease-specific therapy. *Intern Med J*. 2020; 50 Suppl 4: 5-27.
14. Leal A.F., Espejo-Mojica A.J., Sánchez O.F., Ramírez C.M., Reyes L.H., Cruz J.C., Alméciga-Díaz C.J. Lysosomal storage diseases: current therapies and future alternatives. *J Mol Med (Berl)*. 2020; 98 (7): 931-946.
15. Grzeszczak W., Franek E., Szypowska A., Filipow W., Zięba M., Kabcz P., Więckowska B. The incidence rate of hospitalized lysosomal storage diseases in Poland in 2013-2015 based on data from the National Health Fund. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2021; 27 (3): 191-198.
16. Kohler L., Puertollano R., Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics*. 2018; 15 (4): 928-942.
17. Li M. Enzyme Replacement Therapy: A Review and Its Role in Treating Lysosomal Storage Diseases. *Pediatr Ann*. 2018 1; 47 (5): e191-e197.
18. Sheth J., Nair A. Treatment for Lysosomal Storage Disorders. *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (40): 5110-5118.
19. Tuttolomondo A. Treatment of Lysosomal Storage Disorders (LSDs). *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (40): 5087-5088.
20. Pradhan D., Varma N., Gami A., Hura K.S., Mohanty S.K. Lysosomal storage disorders: Morphologic appraisal in Indian population. *J Cancer Res Ther*. 2017; 13 (3): 442-445.
21. Arunkumar N., Langan T.J., Stapleton M., Kubaski F., Mason R.W., Singh R., Kobayashi H., Yamaguchi S., Suzuki Y., Orii K., Orii T., Fukao T., Tomatsu S. Newborn screening of mucopolysaccharidoses: past, present, and future. *J Hum Genet*. 2020; 65 (7): 557-567.
22. Ballabio A. The awesome lysosome. *EMBO Mol Med*. 2016; 8 (2): 73-6.
23. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза I типа (синдром Гурлер) (утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015 г.). Под ред. Баранова А.А.; 2015. 15.
24. Roca C., Motas S., Marcó S., Ribera A., Sánchez V., Sánchez X., Bertolin J., León X., Pérez J., Garcia M., Villacampa P., Ruberte J., Pujol A., Haurigot V., Bosch F. Disease correction by AAV-mediated gene therapy in a new mouse model of mucopolysaccharidosis type IIID. *Hum Mol Genet*. 2017; 26 (8): 1535-1551.
25. Kılıç M., Dursun A., Coşkun T., Tokatlı A., Özgül R.K., Yücel-Yılmaz D., Karaca M., Doğru D., Alehan D.,
5. Martina J.A., Raben N., Puertollano R. SnapShot: Lysosomal Storage Diseases. *Cell*. 2020; 180 (3): 602-602.
6. Pupyshv A.B. 20-ye Rabocheye soveshchaniye Yevropeyskoy issledovatel'skoy gruppy po lizosomnym bolezniam na temu «Lizosomnye bolezni nakopleniya: problemy neyrodegeneratsii i novyye terapevticheskiye vozmozhnosti» *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016; 116 (5): 125-129 (in Russian).
7. Novikov P.V. Lizosomnye bolezni nakopleniya – aktual'naya problema pediatrii i sovremennyye vozmozhnosti patogeneticheskogo lecheniya [Lysosomal storage diseases are an urgent problem of pediatrics and modern possibilities of pathogenetic treatment] *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014; 4: 4-9 (in Russian).
8. Ries M. Enzyme replacement therapy and beyond-in memoriam. Roscoe O. Brady, M.D. (1923-2016) *J Inherit Metab Dis*. 2017; 40 (3): 343-356.
9. D'Arco F., Hanagandi P., Ganau M., Krishnan P., Taranath A. Neuroimaging Findings in Lysosomal Disorders: 2018 Update *Top Magn Reson Imaging*. 2018; 27 (4): 259-274.
10. Nascimbeni F., Dionisi Vici C., Vespasiani Gentilucci U., Angelico F., Nobili V., Petta S., Valenti L. AISF update on the diagnosis and management of adult-onset lysosomal storage diseases with hepatic involvement.; AISF Rare Diseases Committee. *Dig Liver Dis*. 2020; 52 (4): 359-367.
11. Kleppin S. Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Diseases. *J Infus Nurs*. 2020; 43 (5): 243-245.
12. Burlina A.B., Polo G., Salviati L., Duro G., Zizzo C., Dardis A., Bembi B., Cazzorla C., Rubert L., Zordan R., Desnick R.J., Burlina A.P. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inherit Metab Dis*. 2018; 41 (2): 209-219.
13. Peters H., Ellaway C., Nicholls K., Reardon K., Szer J. Treatable lysosomal storage diseases in the advent of disease-specific therapy. *Intern Med J*. 2020; 50 Suppl 4: 5-27.
14. Leal A.F., Espejo-Mojica A.J., Sánchez O.F., Ramírez C.M., Reyes L.H., Cruz J.C., Alméciga-Díaz C.J. Lysosomal storage diseases: current therapies and future alternatives. *J Mol Med (Berl)*. 2020; 98 (7): 931-946.
15. Grzeszczak W., Franek E., Szypowska A., Filipow W., Zięba M., Kabcz P., Więckowska B. The incidence rate of hospitalized lysosomal storage diseases in Poland in 2013-2015 based on data from the National Health Fund. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2021; 27 (3): 191-198.
16. Kohler L., Puertollano R., Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics*. 2018; 15 (4): 928-942.
17. Li M. Enzyme Replacement Therapy: A Review and Its Role in Treating Lysosomal Storage Diseases. *Pediatr Ann*. 2018 1; 47 (5): e191-e197.
18. Sheth J., Nair A. Treatment for Lysosomal Storage Disorders. *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (40): 5110-5118.
19. Tuttolomondo A. Treatment of Lysosomal Storage Disorders (LSDs). *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (40): 5087-5088.
20. Pradhan D., Varma N., Gami A., Hura K.S., Mohanty S.K. Lysosomal storage disorders: Morphologic appraisal in Indian population. *J Cancer Res Ther*. 2017; 13 (3): 442-445.
21. Arunkumar N., Langan T.J., Stapleton M., Kubaski F., Mason R.W., Singh R., Kobayashi H., Yamaguchi S., Suzuki Y., Orii K., Orii T., Fukao T., Tomatsu S. Newborn screening of mucopolysaccharidoses: past, present, and future. *J Hum Genet*. 2020; 65 (7): 557-567.
22. Ballabio A. The awesome lysosome. *EMBO Mol Med*. 2016; 8 (2): 73-6.
23. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu mukopolisakharidoza I tipa (sindrom Gurler) [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of mucopolysaccharidosis type I (Gurler syndrome)] (approved at the XVIII Congress of Russian Pediatricians "Actual Problems of Pediatrics" on February 14, 2015). Ed. Baranov A.A. 2015.15 (in Russian).
24. Roca C., Motas S., Marcó S., Ribera A., Sánchez V., Sánchez X., Bertolin J., León X., Pérez J., Garcia M., Villacampa P., Ruberte J., Pujol A., Haurigot V., Bosch F. Disease correction by AAV-mediated gene therapy in a new mouse model of mucopolysaccharidosis type IIID. *Hum Mol Genet*. 2017; 26 (8): 1535-1551.

- Kadayıfçılar S., Genç A., Turan-Dizdar H., Gönültaş B., Savcı S., Sağlam M., Aksoy C., Arslan U., Sivri H.S. Genotypic-phenotypic features and enzyme replacement therapy outcome in patients with mucopolysaccharidosis VI from Turkey. *Am J Med Genet A*. 2017; 173 (11): 2954-2967.
26. Chen H.H., Sawamoto K., Mason R.W., Kobayashi H., Yamaguchi S., Suzuki Y., Orii K., Orii T., Tomatsu S. J Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses; past, present, and future. *Hum Genet*. 2019; 64 (11): 1153-1171.
27. Holtz M., Montaña A.M., Sly W.S. Association between mucopolysaccharidosis Type VII and hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 55 (3): 416-417.
28. Захарова И.Н., Горьяйнова А.Н., Майкова И.Д. и др. Лизосомные болезни накопления липидов у детей. *Медицинский совет*. 2016; 1: 128-135.
29. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе (Рассмотрены на VII съезде Российского общества медицинских генетиков в Санкт Петербурге (19-23 мая 2015 г.) и утверждены председателем РОМГ, академиком РАН Е.К. Гинтером). 2015. 53.
30. Басаргина Е.Н., Архипова Е.Н., Ермоленко В.С. Болезнь Помпе – новый взгляд на проблему. *Фарматека. Педиатрия*. 2014; 1: 29-32.
31. Басаргина Е.Н., Жарова О.П. и др. Опыт применения ферментозаместительной терапии рекомбинантной человеческой кислой альфа-глюкозидазой у детей с инфантильной формой болезни Помпе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013; 6: 58-66.
32. Никитин С.С., Ковальчук М.О. и др. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России. *Нервно-мышечные болезни*. 2014; 1: 62-68.
33. Benz K., Hahn P., Hanisch M., Lücke K., Lücke T., Jackowski J. Systematic review of oral and craniofacial findings in patients with Fabry disease or Pompe disease. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 57 (9): 831-838.
34. Grassi S., Chiricozzi E., Mauri L., Sonnino S., Prinetti A. Sphingolipids and neuronal degeneration in lysosomal storage disorders. *J Neurochem*. 2019; 148 (5): 600-611.
35. Lad M., Thomas R.H., Anderson K., Griffiths T.D. Niemann-Pick type C: contemporary diagnosis and treatment of a classical disorder. *Pract Neurol*. 2019; 19 (5): 420-423.
36. Evans W.R.H., Hendriksz C.J. Niemann-Pick type C disease – the tip of the iceberg? A review of neuropsychiatric presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull*. 2017; 41: 109-14.
37. Болезнь Ниманна-Пика типа С. Методические рекомендации. Под ред. Батышевой Т.Т.; 2014. 21.
38. Лукина К.А. Клинические и молекулярные факторы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: дис...канд. мед. наук. М.: 2013. 142.
39. Kaplan P., Baris H., De Meirleir L. et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013; 172 (4): 447-58.
40. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гоше (Утверждены на заседании Профильной комиссии по специальности «Гематология» в рамках производственного совещания «Конференция: лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования» в ноябре 2014). Под ред. Савченко В.Г.; 2014. 21.
41. Regenbogen C., Braunisch M.C., Schmaderer C., Heemann U. Fabry disease: what the cardiologist should consider in non-cardiac screening, diagnosis, and management-narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021; 11 (2): 661-671.
42. Болезнь Фабри. Клинические рекомендации. Разработчик: Ассоциация медицинских генетиков. Союз педиатров России. 2019. 53.
25. Kılıç M., Dursun A., Coşkun T., Tokatlı A., Özgül R.K., Yücel-Yılmaz D., Karaca M., Doğru D., Alehan D., Kadayıfçılar S., Genç A., Turan-Dizdar H., Gönültaş B., Savcı S., Sağlam M., Aksoy C., Arslan U., Sivri H.S. Genotypic-phenotypic features and enzyme replacement therapy outcome in patients with mucopolysaccharidosis VI from Turkey. *Am J Med Genet A*. 2017; 173 (11): 2954-2967.
26. Chen H.H., Sawamoto K., Mason R.W., Kobayashi H., Yamaguchi S., Suzuki Y., Orii K., Orii T., Tomatsu S. J Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses; past, present, and future. *Hum Genet*. 2019; 64 (11): 1153-1171.
27. Holtz M., Montaña A.M., Sly W.S. Association between mucopolysaccharidosis Type VII and hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 55 (3): 416-417.
28. Zakharova I.N., Goryaynova A.N., Maikova I.D. et al. Lizosomnyye bolezni nakopleniya lipidov u detey [Lysosomal lipid accumulation diseases in children]. *Medical advice*. 2016; 1: 128-135 (in Russian).
29. Klinicheskiye rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi patsiyentam s boleznyu Pompe [Clinical guidelines for the provision of medical care to patients with Pompe disease] (Considered at the VII Congress of the Russian Society of Medical Geneticists in St. Petersburg (May 19-23, 2015) and approved by the Chairman of the ROMG, Academician of the Russian Academy of Sciences E.K. Ginter). 2015.53 (in Russian).
30. Basargina E.N., Arkhipova E.N., Ermolenko V.S. Pompe – novyy vzglyad na problem [Pompe disease – a fresh look at the problem] *Pharmateca. Pediatrics*. 2014; 1: 29-32 (in Russian).
31. Basargina E.N., Zharova O.P. et al. Opyt primeneniya fermentozamestitel'noy terapii rekombinantnoy chelovecheskoy kisloy al'fa-glyukozidazoy u detey s infantil'noy formoy bolezni Pompe. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2013; 6: 58-66.
32. Nikitin S.S., Kovalchuk M.O. et al. Bolezn' Pompe s pozdnim nachalom: pervoye klinicheskoye opisaniye v Rossii. *Neuromuscular diseases*. 2014; 1: 62-68 (in Russian).
33. Benz K., Hahn P., Hanisch M., Lücke K., Lücke T., Jackowski J. Systematic review of oral and craniofacial findings in patients with Fabry disease or Pompe disease. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 57 (9): 831-838.
34. Grassi S., Chiricozzi E., Mauri L., Sonnino S., Prinetti A. Sphingolipids and neuronal degeneration in lysosomal storage disorders. *J Neurochem*. 2019; 148 (5): 600-611.
35. Lad M., Thomas R.H., Anderson K., Griffiths T.D. Niemann-Pick type C: contemporary diagnosis and treatment of a classical disorder. *Pract Neurol*. 2019; 19 (5): 420-423.
36. Evans W.R.H., Hendriksz C.J. Niemann-Pick type C disease – the tip of the iceberg? A review of neuropsychiatric presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull*. 2017; 41: 109-14.
37. Bolezn' Nimanna-Pika tipa S. Methodical recommendations. Ed. Batysheva T.T.; 2014. 21 (in Russian).
38. Lukina K.A. Klinicheskie i molekulyarnye faktory, asotsiirovannye s porazheniem kostno-sustavnoi sistemy pri bolezni Goshe I tipa: dis...kand. med. nauk. M.: 2013. 142 (in Russian).
39. Kaplan P., Baris H., De Meirleir L. et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013; 172 (4): 447-58.
40. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Goshe (Utverzhdeny na zasedanii Profil'noi komisii po spetsial'nosti «Gematologiya» v ramkakh proizvodstvennogo soveshchaniya «Konferentsiya: leukozy i limfomy. Terapiya i fundamental'nye issledovaniya» v noyabre 2014). Pod red. Savchenko V.G.; 2014. 21 (in Russian).
41. Regenbogen C., Braunisch M.C., Schmaderer C., Heemann U. Fabry disease: what the cardiologist should consider in non-cardiac screening, diagnosis, and management-narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021; 11 (2): 661-671.
42. Bolezn' Fabri. Klinicheskiye rekomendatsii. Razrabotchik: Assotsiatsiya meditsinskikh genetikov. Soyuz pediatrov Rossii. 2019. 53 (in Russian).

УДК 616-018.2-007.271-001-036

Р.А. Жиляев, Я.А. Кулебакина, Ю.И. Стрельченко, М.В. Пальчик

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

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Широкое распространение дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и повышение качества ее клиническо-лабораторной диагностики ведут к тому, что во многих случаях возникают вопросы о комбинированных основных заболеваниях с учетом имеющейся ДСТ [1, 2]. Важным в этом вопросе является связь тех или иных осложнений с травмой (или иной патологией, имеющей внешние причины) с дисплазией соединительной ткани. Особую значимость этот вопрос приобретает в связи с оценкой длительности лечения, инвалидности, появлении новой вторичной патологии [3, 4, 9].

В данных литературы имеются указания на синдромы проявления дисплазии соединительной ткани: торакодиафрагмальный (дыхательные нарушения), астенический, синдром иммунологических нарушений (снижение резистентности к инфекции), геморрагический синдром и т.д. [6, 8]. Указанные синдромы представляют собой фоновое состояние для травматического воздействия и развития в последующем травматической болезни, особенности патогенеза и морфогенеза которой обуславливаются уже не только видом и объемом травмы, но и фоновой ситуацией, что, как правило, резко изменяет течение травмы и травматической болезни по сравнению с усредненными показателями. Все вышеперечисленные синдромы могут протекать одновременно у субъекта с ДСТ, либо один или два синдрома могут резко доминировать, а выраженность остальных может быть незначительной. Это и придает индивидуальные черты течения травмы или травматической болезни у пациента с ДСТ. Действие указанных синдромов хорошо проявляется и констатируется как на секционном материале, так и при экспертизе живых лиц.

Все осложнения, делятся на осложнения острого и позднего периодов травмы. К первым относятся осложнения, развивающиеся в острый период травматической болезни и обусловленные дестабилизацией жизненно важных функций организма, вызванной непосредственным действием травматического агента. Ко вто-

рым – патологические процессы, вызванные общими изменениями деятельности основных систем жизнеобеспечения и местными факторами травмы, развивающиеся в ранний (3-14 суток) и поздний (свыше 14 суток) периоды травматической болезни [5, 7, 10].

Из числа осложнений острого периода отмечают (как наиболее часто встречающиеся): шок и постгеморрагическая анемия; несостоятельность поврежденных органов, прежде всего – т.н. пневмониты, обусловленные первичными гемодинамическими нарушениями в легочной ткани; клинически расцениваемые респираторный дистресс-синдром и острая сердечно-сосудистая недостаточность. В позднем периоде травмы чаще наблюдаются гнойные осложнения – раневые нагноения, сепсис и пневмония [5, 9, 10].

На первом месте из самых ранних осложнений отмечается шок (12%): травматический и геморрагический (разновидность гиповолемического). При развитии шока морфологическая картина зависит преимущественно от объема потери циркулирующей крови.

На втором месте (10%) оказалась острая сердечно-сосудистая недостаточность, приводящая к коллапсу и остановке сердца вследствие уменьшения возвратного объема крови. Как таковая, острая сердечно-сосудистая недостаточность наблюдается и в первые часы после травмы, являясь фактическим проявлением травматического шока, однако она имеет место и на протяжении последующих 2-5 суток, когда все основные противошоковые мероприятия были проведены, устранены источники кровотечения и болевой реакции, восполнен объем циркулирующей крови. Таким образом основные патогенетические факторы развития шока были устранены.

В группу органических поражений (16,8%) включают патологию, сопровождающуюся развитием дисциркуляторных нарушений в головном мозге, формированием острого респираторного дистресс-синдрома и острой почечной недостаточности. Дисциркуляторные нарушения формируются в первые сутки и проявляются подболоочечными и внутрижелудочковыми геморагиями. Немногим уступает в патогенетической значимости раннего периода острый респираторный дистресс-синдром, который развивается у пострадавших в первые сутки после травмы и проявляется картиной пневмонита. Тяжесть его прямо коррелирует не только с тяжестью самой травмы, но и со степенью выраженности имеющейся скелетопатии и торакодиафрагмального синдрома. Такая картина распределения осложнений острого периода связана, с одной стороны, с заведомо большим объемом повреждений, с другой стороны – с особенностями травмированного организма и наличия у него определенных синдромов ДСТ [7, 9, 10].

В группе поздних осложнений самыми частыми являются воспалительные изменения легочной ткани (28,8%). Формирование фокусов воспаления в легких отмечается еще в острый период травмы; в период ранних и поздних осложнений они резко манифестируют, вызывая несовместимые с жизнью нарушения жизнедеятельности. Характерным оказывается то, что гнойный процесс во всех случаях исходит из перибронхиальных участков и, наряду с альвеолами, вовлекает в себя также и бронхиальные структуры, что, несомненно, свидетельствует о бронхогенном пути инфицирования легких. Манифестирующее развитие пневмоний наблюдается на 3-4 сутки, летальный исход наступает в начале 2-й недели.

Воспалительным поражениям легочной паренхимы немногим уступают местные нагноительные процессы, наблюдаемые как в зонах повреждения, так и на других участках тела, включая области пролежней (22,4%). Характер местных нагноений (эмпиема плевры, медиастинит, гнойный менингоэнцефалит, нагноения в области пролежней) свидетельствуют о неспособности организма к ограничению воспалительного процесса и характеризуются отсутствием признаков демаркации [5, 7, 10].

На фоне нарастающих местных воспалительных изменений в конце раннего периода травматической болезни у пациентов с ДСТ значительное место (10%) занимают осложнения, связанные с генерализацией инфекционного процесса и вовлечением в патологический процесс практически всех внутренних органов в результате развития сепсиса. Как самостоятельный

инфекционный процесс, характеризующийся ацикличностью, сепсис очень ярко демонстрирует несостоятельность иммунной системы организма, обуславливающую торпидность к лекарственной терапии и затяжной характер течения. Во всех случаях сепсиса выявляется септикопиемия.

Гнойное поражение почек у пациентов с признаками ДСТ представлено картиной эмболического гнойного нефрита. Характерно, что и по периферии гнойных полостей, формирующихся в почках, отмечается некроз ткани, а в интерстиции выявляются массивные и многочисленные инфильтраты из лимфоидных элементов с примесью сегментоядерных нейтрофилов и эозинов. В паретически расширенных сосудах почек определяются стазы, тромбы [5, 9, 10].

Таким образом, поздние осложнения травматической болезни у лиц с ДСТ характеризуются преимущественно осложнениями гнойно-воспалительного характера со склонностью к генерализации инфекционного процесса и развитием септического поражения всех внутренних органов.

У пациентов с ДСТ преобладают осложнения преимущественно воспалительного характера, а без ДСТ – дисциркуляторного.

Посиндромный анализ осложнений у пациентов с ДСТ показывает: в группе лиц с торакодиафрагмальным синдромом наибольший удельный вес среди осложнений составляет пневмония (31,6%), что, в общем-то, совершенно очевидно в связи с имеющимися у этих пациентов хроническими воспалительными изменениями бронхолегочных структур и, вследствие этого – предуготованностью к манифестации в них воспалительного процесса. Местные нагноительные процессы составляют 20,8%, что вполне объяснимо хроническим кислородным голоданием тканей с соответствующей редукцией микроциркуляторного русла, их атрофическими и склеротическими изменениями. На третьем месте по частоте осложнений находится острая сердечно-сосудистая недостаточность (19,2%). Это, вероятно, связано с нарушением регуляции системы кровообращения при наличии гипертензионного синдрома по малому кругу, малым сердечным выбросом и торпидностью сосудистой системы вследствие истощения компенсаторных возможностей ее периферического отдела в условиях постоянной, хронической гипоксии [7, 9, 10].

Кардиоваскулярный синдром. Основную долю осложнений составляют пневмонии (30%), местные нагноительные процессы (29,2%) и острая сердечно-сосудистая недостаточность (11,2%). И то, и другое, и третье объясняется не-

состоятельностью сосудистого русла на всех его уровнях обеспечить адекватный объем кровообращения и, что самое важное, неспособностью сосудистой системы в целом к полноценному его регулированию вследствие нарушения соотношения между резистивными и емкостными функциями сосудистого русла. Сосудистые поражения при ДСТ, вызванные абнормальным волокнистым компонентом сосудистой стенки, ведут к преобладанию емкостных характеристик сосудов, меньшему объему кровообращения в тканях и, зачастую, к их параличу. Это приводит к застою крови, углублению гипоксии, нарушению метаболизма тканевых структур и, как следствие, к уменьшению способности к защите в случаях контаминаций бактериальной флоры [5, 7, 10].

Наличие иммунодефицитного синдрома с последующим развитием септических осложнений связано с наличием (в качестве преморбидного состояния) синдрома дисплазии соединительной ткани. Экспертная оценка особенностей развивающихся осложнений, последнее из которых рассматривается как непосредственная причина смерти, является важным элементом судебно-медицинской диагностики и построения выводов. Различие непосредственных причин смерти при однообразных травмах или травмах одного вида с похожими повреждениями часто бывает связано именно с внутренними причинами. Ориентируясь на принципы, заложенные в МКБ-10, исходя из травмы и непосредственной причины смерти, возможна определенная конструкция диагноза. Исходя из патогенетического принципа взаимосвязей основной и непосредственной причин смерти, можно будет установить диагноз основного заболевания (основной причины смерти) – это будет травма или иное воздействие, обусловленное внешними причинами, и осложнение, приведшее к развитию непосредственной причины смерти. Установленные при этом связи между непосредственной причиной смерти и ДСТ позволяют ввести ДСТ в рубрику фонового заболевания. В большей части секционных наблюдений ДСТ логично ложится в эту категорию, однако имеются некоторые пограничные состояния, где ДСТ может быть обозначена как: сочетанное с основной причиной смерти заболевание или состояние. Для этого будут необходимы определенные условия, такие как наличие сосудистого симптомокомплекса, в том числе с аневризмами любых артерий либо с тромботическими или эмболическими осложнениями. В любом случае, появление ДСТ в рамках сочетанного заболевания по отношению в травме является случайным сочетанием тех или иных при-

чин, приведших к развитию непосредственной причины смерти [5, 9, 10].

Такая постановка вопроса по конструированию диагноза в конечном итоге позволяет достаточно логично сформулировать выводы, показав определенную связь травмы с непосредственной причиной смерти и усиление тяжести смертельных осложнений, обусловленных дисплазией соединительной ткани. Сюда могут быть отнесены удлинение сроков лечения, появление тяжелых и смертельных осложнений, которые в столь тяжелом варианте и в раннем периоде появиться не могут.

Особый интерес в этом представляют сроки течения и исходы собственно травматической болезни. В условиях протекания травматической болезни на фоне ДСТ возможны спонтанные коллапсы с последующей остановкой сердца, которые фактически не дают оснований связывать их с имевшим место травматическим шоком и недостаточностью противошоковых мероприятий.

Весь комплекс несостоятельности сердечно-сосудистой системы при ДСТ следует рассматривать только в рамках фонового заболевания, утяжеляющего собственно травму и последующую травматическую болезнь. Расценивать сердечно-сосудистую патологию при этом как отдельный или новый процесс не следует. Появление в позднем периоде после травматической болезни различных воспалительных и нагноительных заболеваний связано не только с иммунодепрессией, обусловленной собственно травмой, но и с неблагоприятным фоном, на котором развивалась травматическая болезнь в раннем и позднем периодах [7, 9, 10].

В некоторых случаях воспалительная патология на фоне ДСТ начинается раньше, и нагноительные процессы текут быстрее, захватывая обширные области. В других случаях они неожиданно появляются на 14-16 дни после травмы и быстро приводят к смерти больного от сепсиса, локального нагноительного процесса или пневмонии.

В общем плане судебно-медицинская оценка и формулирование диагноза с использованием категории ДСТ позволяет конкретно объяснить все имеющиеся патологические процессы в рамках судебно-медицинского диагноза.

Таким образом, определяя место дисплазии соединительной ткани в диагнозе, устанавливается ее роль в развитии осложнений и наступлении смертельного исхода. При формулировании выводов, учитывая значительно большую частоту воспалительных осложнений и развитие неблагоприятных сосудистых реакций в начальном периоде после травмы, необходимо указы-

вать на наличие фенотипов предсуществующей патологии, которые в большей части обусловили развитие воспалительных изменений, доминирующих в танатогенезе. Это позволит в той или иной мере манифестировать течение травматической болезни на фоне ДСТ. В случае, если травма сама по себе создавала угрозу для жизни

или способна была вызвать и вызвала прямо с ней связанные и не имеющие случайного характера угрожающие для жизни состояния, дисплазия соединительной ткани должна рассматриваться как отягчающая травму патология и получать соответствующую оценку при формулировании выводов [5, 9, 10].

Р.А. Жиляев, Я.А. Кулебакина, Ю.И. Стрельченко, М.В. Пальчик

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

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Широкое распространение дисплазии соединительной ткани и повышение качества ее клиническо-лабораторной диагностики ведут к тому, что во многих случаях возникают вопросы о комбинированных основных заболеваниях с учетом имеющейся дисплазии соединительной ткани. Важным в этом вопросе является связь тех или иных осложнений с травмой (или иной патологией, имеющей внешние причины) с дисплазией соединительной ткани. Особую значимость этот вопрос приобретает в связи с оценкой длительности лечения, инвалидности, появлении новой вторичной патологии. Поздние осложнения травматической болезни у лиц с дисплазией соединительной ткани характеризуются преимущественно осложнениями гнойно-воспалительного характера со склонностью к генерализации инфекционного процесса и развитием септического поражения всех внутрен-

них органов. У пациентов с дисплазией соединительной ткани преобладают осложнения преимущественно воспалительного характера, а без дисплазии соединительной ткани – дисциркуляторного. Наличие иммунодефицитного синдрома с последующим развитием септических осложнений также связано с наличием (в качестве преморбидного состояния) синдрома дисплазии соединительной ткани. В некоторых случаях воспалительная патология на фоне дисплазии соединительной ткани начинается раньше, и нагноительные процессы текут быстрее, захватывая обширные области. В других случаях они неожиданно появляются на 14-16 дни после травмы и быстро приводят к смерти больного от сепсиса, локального нагноительного процесса или пневмонии.

Ключевые слова: травматическая болезнь, дисплазия соединительной ткани.

R. A. Zhilyaev, Y.A. Kulebakina, Yu.I. Strelchenko, M.V. Palchik

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

TRAUMATIC DISEASE FEATURES ON THE CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA BACKGROUND

The widespread occurrence of connective tissue dysplasia and the improvement in the quality of its clinical and laboratory diagnostics lead to the fact that in many cases there are questions about combined underlying diseases, taking into account the existing connective tissue dysplasia. Important in this matter is the connection of certain complications with trauma (or other pathology that has external causes) with connective tissue dysplasia. This issue acquires special significance in connection with the assessment of the duration of treatment, disability, and the emergence of a new secondary pathology. Late complications of traumatic disease in individuals with connective tissue dysplasia are characterized mainly by complications of a purulent-inflammatory nature with a tendency to generalize the infectious process and the development of septic lesions of all internal organs. In

patients with connective tissue dysplasia, predominantly inflammatory complications prevail, and without connective tissue dysplasia, dyscirculatory complications prevail. The presence of immunodeficiency syndrome with the subsequent development of septic complications is also associated with the presence (as a premorbid condition) of the syndrome of connective tissue dysplasia. In some cases, inflammatory pathology against the background of connective tissue dysplasia begins earlier, and suppurative processes flow faster, capturing large areas. In other cases, they suddenly appear 14-16 days after the injury and quickly lead to the death of the patient from sepsis, local suppuration or pneumonia.

Key words: traumatic disease, connective tissue dysplasia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Конев В.П., Шестель И.Л., Московский С.Н. Современные представления о структуре костной ткани: новые методы исследования и возможности использования в судебной медицине. Вестник судебной медицины. 2016; 5 (2): 40-44.
2. Савченко С.В. Патоморфологические исследования в судебно-медицинской практике. Вестник судебной медицины. 2015; 4 (2): 21-23.
3. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Лысов А.В., Живилова Л.А. и др. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: руководство для врачей. 2016. 250.
4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н, Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. 2009. 701.
5. Конев В.П. Новые подходы к диагностике и контролю лечения дисплазии соединительной ткани. Омский научный вестник. 2010; 1 (94): 30-32.
6. Конев В.П. Судебно-медицинская оценка сосудистой патологии при внезапной смерти лиц молодого возраста. Вестник судебной медицины. 2014; 3 (4): 12-15.
7. Нечаева Г.И., Конев В.П., Друк И.В. и др. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: практическое руководство для врачей. 2011. 52.
8. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). 1981. 312.
9. Сиротин А.А., Конев В.П. Травматическая болезнь при дисплазии соединительной ткани: судебно-медицинское исследование. Материалы научно-практической конференции. 2005: 173-177.
10. Конев В. П. и др. Особенности формулирования судебно-медицинского диагноза при синдроме дисплазии соединительной ткани. Вестник судебной медицины. 2017; 6 (2): 22-26.

REFERENCES

1. Konev V.P., Shestel' I.L., Moskovskii S.N. Sovremennyye predstavleniya o strukture kostnoi tkani: novye metody issledovaniya i vozmozhnosti ispol'zovaniya v sudebnoi meditsine. 2016; 5 (2): 40-44 (in Russian).
2. Savchenko S.V. Patomorfologicheskie issledovaniya v sudebno-meditsinskoi praktike. Vestnik sudebnoi meditsiny. 2015; 4 (2): 21-23 (in Russian).
3. Yakovlev V.M., Nechaeva G.I., Lysov A.V., Zhivilova L.A. i dr. Displaziya soedinitel'noi tkani v praktike vrachei pervichnogo zvena zdravookhraneniya: rukovodstvo dlya vrachei. 2016. 250.
4. Kadurina T.I., Gorbunova V.N, Abbakumova L.N. Displaziya soedinitel'noi tkani: rukovodstvo dlya vrachei. 2009. 701 (in Russian).
5. Konev V.P. Novye podkhody k diagnostike i kontrolyu lecheniya displazii soedinitel'noi tkani. Omskii nauchnyi vestnik. 2010; 1 (94): 30-32 (in Russian).
6. Konev V.P. Sudebno-meditsinskaya otsenka sosudistoi patologii pri vnezapnoi smerti lits molodogo vozrasta. Vestnik sudebnoi meditsiny. 2014; 3 (4): 12-15 (in Russian).
7. Nechaeva G.I, Konev V.P., Druk I.V. i dr. Vyyavlenie i takтика vedeniya patsientov s nedifferentsirovannoi displaziei soedinitel'noi tkani: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei. 2011. 52 (in Russian).
8. Serov V.V., Shekhter A.B. Soedinitel'naya tkan' (funktsional'naya morfologiya i obshchaya patologiya). 1981. 312 (in Russian).
9. Sirotin A.A., Konev V.P. Travmaticheskaya bolezni' pri displazii soedinitel'noi tkani: sudebno-meditsinskoe issledovanie. Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii. 2005: 173-177.
10. Konev V. P. i dr. Osobennosti formulirovaniya sudebno-meditsinskogo diagnoza pri sindrome displazii soedinitel'noi tkani. Vestnik sudebnoi meditsiny. 2017; 6 (2): 22-26 (in Russian).