

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

№ 2 (43), 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

№ 2 (43), 2022

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

ААА № 000167 от 16.10.2017 г.

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

83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16

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

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

Рекомендовано к изданию
Ученым советом
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО

Подписано в печать 01.06.2022

Формат 60×84/8.

Гарнитура PT Serif, PT Sans

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

Содержание

Э.Ф. Баринов, Ю.Ю. Малинин, Х.В. Григорян, А.О. Перенесенко ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ТРОМБОЦИТАРНО-ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ АГРЕГАТЫ – ИНДИКАТОР РАННЕГО ЭТАПА ЛЕЙКОЦИТУРИИ ПОСЛЕ КОНТАКТНОЙ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ 5	Д.А. Филимонов, С.К. Евтушенко, И.С. Луцкий, А.А. Федорова, Н.Н. Трубникова, М.А. Белоцерковская ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИ ПРОГНОЗИРУЕМОГО УРОВНЯ СЕЛЕНА И РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА..... 44
Н.Т. Ватутин, Г.А. Игнатенко, А.Н. Шевелёк, Г.Г. Тарадин, И.Г. Линник, А.В. Харченко ВЛИЯНИЕ ТРЕНИРОВКИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ОДЫШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 11	В.А. Швечикова ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI..... 53
Т.В. Олейник, Е.А. Михальченко, Э.А. Майлян, Н.И. Костецкая ВЛИЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА НА РЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В РОГОВОЙ ОБОЛОЧКЕ ПРИ ЯЗВЕННОМ ЕЕ ПОРАЖЕНИИ 20	Ю.Г. Луценко ОПТИМИЗАЦИЯ АУТОДЕРМОПЛАСТИКИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ 59
О.А. Джеломанова, А.А. Железная, Т.И. Слюсарь-Оглух РАСЧЕТ ОБЪЕМА ВЫБОРКИ, ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННЫХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ДЛЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ 27	А.Э. Багрий, Ал.В. Мельник, В.А. Мельник, Е.М. Денисова, А.В. Мельник, Т.Я. Смирнова, А.В. Федорова ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ, ВЫЗВАННЫЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР, КАК ВОЗМОЖНОЕ ОТСРОЧЕННОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ..... 63
И.В. Бугорков, Н.Ю. Грицкевич, И.П. Шелякова, О.Ю. Веденина ИЗБИРАТЕЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ СРЕДСТВ ЛИЧНОЙ ГИГИЕНЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСЪЕМНЫМИ ОРТОПЕДИЧЕ- СКИМИ КОНСТРУКЦИЯМИ..... 32	Е.В. Жилицын, А.Я. Лобко, Р.В. Евтеев, Р.Ю. Демьяненко, О.Б. Джерелей, В.А. Ломанов, А.С. Завертайло КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДВУХСТОРОННИХ ПЕРЕЛОМОВ ПЯТОЧНЫХ КОСТЕЙ В ТРАВМАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА У БОЛЬНОГО С КОМБИНИРОВАННЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА И НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ 70
Е.В. Жилицын, А.А. Штутин, А.В. Чуйко, Н.А. Вертыло ЛЕЧЕНИЕ КОМПРЕССИОННЫХ ПЕРЕЛОМОВ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ У ДЕТЕЙ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМЫ..... 37	Ю.Н. Сорокин СИНДРОМ НЕЙРОГЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ:ЧАСТЬ 2. КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА, ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕ- ВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ 73

УДК 616.17-003.7-089 879:616.155.2/3

Э.Ф. Баринов, Ю.Ю. Малинин, Х.В. Григорян, А.О. Перенесенко

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

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ТРОМБОЦИТАРНО-ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ АГРЕГАТЫ – ИНДИКАТОР РАННЕГО ЭТАПА ЛЕЙКОЦИТУРИИ ПОСЛЕ КОНТАКТНОЙ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ

До настоящего времени оценка тяжести лейкоцитурии базируется на рутинном определении количества лейкоцитов в моче и отражает тяжесть воспаления в слизистой оболочке (СО) [1]. В сущности, процесс лейкоцитурии можно разделить на ряд этапов, каждый из которых базируется на определенных механизмах реализации воспалительной реакции [2]. Ранний этап – рекрутирование лейкоцитов из сосудистого русла в периваскулярное пространство обусловлено прохождением клеток крови через стенку сосудов микроциркуляторного русла (межэндотелиальное пространство и базальная мембрана). Промежуточный этап – трафик клеток крови в рыхлой волокнистой соединительной ткани слизистой оболочки (СО) мочевыводящих путей (МВП) и элиминация чужеродных антигенов. Поздний этап – преодоление барьерной функции уротелия (гисто-уринальный барьер) и поступление лейкоцитов в мочу. В этом контексте использование новых технологий для анализа механизмов, контролирующих усиление тяжести лейкоцитурии, представляется актуальным, поскольку открывается возможность разработки таргетной фармакологической коррекции острого пиелонефрита. Одним из методических подходов, позволяющих решить эту задачу, может быть анализ функциональной активности рецепторов клеток крови *in vitro* на разных этапах развития острой воспалительной реакции [3]. Установлено, что при стимуляции клеток крови агонистами формируются тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты (ТЛА) [4]. Такое взаимодействие обеспечивает рекрутирование лейкоцитов в ткани органов, регулирует автономные функции лейкоцитов, включая образование и освобождение внеклеточных ловушек нейтрофилов, а также поддерживает обратную связь, позволяющую ограничить распространение воспаления и защитить орган от побочного повреждения, вызванного чрезмерной активацией иммунной системы [5]. Важнейшей потребностью в изучении механизмов, пред-

определяющих тяжесть лейкоцитурии после оперативных вмешательств, связанных с удалением конкрементов из МВП, связана с необходимостью прогнозирования развития острого пиелонефрита и недостаточной эффективностью предлагаемой медикаментозной терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить выраженность лейкоцитурии, количество циркулирующих в крови ТЛА после контактной уретеролитотрипсии (КУЛТ) в верхней трети мочеточника и установить молекулярные механизмы, модулирующие рекрутирование клеток крови из сосудистого русла для реализации воспаления в СО мочеточника.

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 МКБ (жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинико-инструментальные исследования, ультразвуковое обследование и компьютерная томография почек, микробиологический посев мочи, лабораторные исследования крови и мочи). В соответствии с поставленной целью отобран 21 пациент (10 мужчин и 11 женщин; средний возраст – $60,3 \pm 3,5$ года), у которых на фоне стандартной литокинетической терапии (включающей диклофенак натрия, 100-150 мг/сут) в течение 7 суток, по данным визуализационного контроля, не произошло перемещение конкремента из пиело-уретеральной зоны в среднюю треть мочеточника. Средний размер конкремента составил $14,3 \pm 0,9$ мм (min-max – 8,0-30,0мм). По

показаниям проведена антеградная перкутанная уретеролитотрипсия (КУЛТ) с использованием электроимпульсного литотриптера «Уролит» (ООО «МедЛайн»), ультразвукового литотриптера Karl Storz CALCUSON, гольмиевого лазерного литотриптера KARL STORZ Calculase II или их комбинации. После операции в течение 2 суток сохранялась стандартная противовоспалительная терапия, включающая НПВП и антибиотики. Лейкоцитурию определяли при наличии 11 и более лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи; при этом выделяли легкую степень – 11-15 л/пз, среднюю – 16-25 л/пз и тяжелую степень лейкоцитурии – более 25 л/пз. Для оценки процесса рекрутирования лейкоцитов из сосудистого русла в ткани рассчитывали количество циркулирующих в крови ТЛА. Проводили микроскопию мазков крови, окрашенных по методу Паппенгейма; число ТЛА рассчитывали в процентном отношении на 100 клеток. Группа контроля включала 10 здоровых лиц, у которых при диагностическом обследовании не выявлены клинико-лабораторные признаки сердечно-сосудистой и урологической патологии. Контрольная группа была сопоставима по возрасту с таковой при наличии нефролитиаза; кровь здоровых лиц использовалась для определения контрольных значений ТЛА и АТц. Анализ функциональной активности тромбоцитов (Тц) проводили *in vitro*, для чего из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. В пробе содержание тромбоцитов в 1 мкл составляло 200 000 ± 20 000. В исследовании применяли агонисты рецепторов, участвующие в модуляции воспалительной реакции, в частности: АДФ (лиганд пуриновых P2Y-рецепторов), АТФ (лиганд пуриновых Pх-рецепторов), ангиотензин-2 (лиганд АТ1-рецептора), адреналин (неселективный лиганд α2-адренорецептора), коллаген IV-типа (лиганд GPVI-рецептора), фактор активации тромбоцитов (лиганд ФАТ-рецептора), аденозин (лиганд А2А-рецептора), изадрин (лиганд β2-адренорецепторов). 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 18.10.2. Во всех случаях отличие считалось статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне применения НПВП через 24 ч после КУЛТ уровень лейкоцитурии уменьшился на 19,4% ($p < 0,001$) по сравнению с таковым на мо-

мент госпитализации, соответственно $17,5 \pm 0,8$ п/з (95% ДИ 15,8-19,3 п/з) и $21,7 \pm 0,8$ (95% ДИ 20,1-23,4%) и через 48 ч снизился еще на 22,3% ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения – до $13,6 \pm 0,7$ п/з (95% ДИ 12,4-14,8 п/з). Через 72ч после КУЛТ имело место повышение выраженности лейкоцитурии на 46,3% ($p < 0,001$) до $19,9 \pm 0,8$ п/з (95% ДИ 19,3-21,6 п/з), т.е. происходило восстановление тяжести пиелонефрита на фоне отмены введения пациентам НПВП. Приведенная динамика отражает либо низкую эффективность защитных механизмов, направленных на ограничение активности лейкоцитов через 24ч после отмены НПВП (3 сутки после КУЛТ), либо включение патогенетических механизмов, усиливающих рекрутирование клеток крови из сосудистого русла. Для проверки данной гипотезы целесообразно сопоставить количество циркулирующих ТЛА и выраженность лейкоцитурии в динамике после оперативного вмешательства.

У здоровых лиц количество ТЛА, циркулирующих в крови, составило $5,5 \pm 0,3\%$ (95% ДИ 4,7-6,3%); у пациентов с МКБ на момент госпитализации их численность возросла в 2,2 раза ($P < 0,001$) до $12,1 \pm 0,3\%$ (95% ДИ 11,5-12,8%). Через 24 ч после КУЛТ количество ТЛА существенно не изменилось и составило $11,2 \pm 0,6\%$ (95% ДИ 9,8-12,6%). Снижение количества ТЛА обнаружено через 48ч – на 25,0% по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($p < 0,05$) и достигало уровня $8,4 \pm 0,9\%$ (95% ДИ 6,7-10,3%). Через 72 ч количество циркулирующих ТЛА увеличилось на 26,2% ($p < 0,05$) до $10,6 \pm 0,5\%$ (95% ДИ 9,5-11,5%), т.е. восстанавливалась до уровня ТЛА через 24 ч. Таким образом, на фоне длительного применения высоких доз НПВП значимое снижение количества ТЛА происходило через 48ч после КУЛТ (т.е. после введения последней дозы НПВП), что связано со степенью блокирования ЦОГ в клетках крови и, по сути, отражает эффективность противовоспалительной терапии. Через 72ч после КУЛТ (24 ч после прекращения введения НПВП) происходило увеличение количества ТЛА, что отражает либо восстановление активности клеток крови вследствие «ускользания» фермента ЦОГ от ингибирующего воздействия НПВП, либо включение патогенетических механизмов, усиливающих рекрутирование клеток крови из сосудистого русла для завершения воспалительной реакции в СО мочеточника.

Как известно, системная регуляция гомеостаза сопровождается изменением активности клеток крови посредством стимуляции рецепторов, ассоциированных с различными внутриклеточными сигнальными путями [6]. Логично изучить состояние рецепторов на Тц и лейкоцитах, ко-

торые принимают участие в активации и взаимодействии этих клеток при реализации воспаления. Через 72ч после КУЛТ выявлена нормореактивность $\alpha 2$ -адренорецептора ($55,1 \pm 0,9\%$; $p < 0,05$), GPVI-рецептора ($52,6 \pm 0,8\%$), AT1-рецептора ($49,0 \pm 0,6\%$), ФАТ-рецептора ($46,3 \pm 0,8\%$) и P2X1-рецептора ($45,8 \pm 1,0\%$), а также гипореактивность $\beta 2$ -адренорецептора ($42,8 \pm 1,1\%$), и P2Y-рецепторов ($40,2 \pm 0,5\%$). Нормореактивность аденозинового A2A-рецептора ($49,6 \pm 1,1\%$) предполагает возможность ограничения воспалительной реакции. Таким образом, потенциальными индукторами активации клеток крови через 72ч после оперативного вмешательства на фоне отмены НПВП может быть адреналин, коллаген IV-типа, ангиотензин-2 (Ан-2), ФАТ и АТФ. Нельзя исключить участие других рецепторов в модуляции воспалительной реакции после КУЛТ, если будет доказано, что их взаимодействие связано с формированием ТЛА и тяжестью воспаления. В этой связи целесообразно проанализировать наличие корреляционных связей между активностью рецепторов, принимающих участие в рекрутировании лейкоцитов из сосудистого русла.

В исследовании выявлена положительная связь между количеством ТЛА и активностью $\alpha 2$ -адренорецептора ($r_{\text{ТЛА-}\alpha 2\text{AP}}=0,754$; $p < 0,05$), GPVI-рецептора ($r_{\text{ТЛА-GPVI}}=0,513$; $p < 0,05$), активностью пуриновых P2-рецепторов ($r_{\text{ТЛА-P2X1}}=0,404$; $p < 0,05$), активностью AT1-рецептора ($r_{\text{ТЛА-AT1}}=0,640$; $p < 0,05$), активностью ФАТ-рецептора ($r_{\text{ТЛА-ФАТ}}=0,347$; $p < 0,05$). Таким образом, триггерами формирования ТЛА, обеспечивающих поддержание воспалительной реакции после КУЛТ, являются как системные регуляторы – адреналин и ангиотензин-2, так и локальные модуляторы функциональной активности клеток крови – ФАТ, АТФ и коллаген IV-типа БМ стенки сосудов. Наличие, с одной стороны, нормореактивности $\alpha 2$ -адренорецептора, GPVI-рецептора, пуриновых P2X1-рецепторов, AT1-рецептора и ФАТ-рецептора через 72 ч после КУЛТ и, с другой – подтверждение связи активности рецепторов с количеством циркулирующих ТЛА означает, что через 24 ч после отмены НПВП возможно восстановление воспалительной реакции за счет рекрутирования клеток крови в МВП. Если судить по силе корреляционных связей, то доминирующую роль в формировании ТЛА играют системные механизмы регуляции воспаления. Вероятно, в связи с наличием стента в просвете лоханки или мочеточника эпизодически возникающая афферентация нервных окончаний в СО сопровождается активацией САС, РАС и развитием гипоксии/ишемии тканей МВП. При наличии нормореактивности

рецепторов эпизодически возникающее повышение содержания адреналина, ангиотензина 2 и АТФ может провоцировать стимуляцию клеток крови и формирование ТЛА. В свою очередь, активированные лейкоциты (а) секретируют ФАТ, который может стимулировать Тц посредством так называемой локальной (паракринной) стимуляции; (б) вызывают деградацию коллагена IV-типа БМ стенки сосудов. В сущности, проявляется стереотипный механизм регуляции воспаления, согласно которому активированные лейкоциты воспроизводят «запрос» на восполнение количества и состава клеток крови, участвующих в воспалении. Для проверки данной гипотезы необходимо ответить на вопрос: отличается ли взаимодействие рецепторов на клетках крови при реализации воспаления на раннем и последующих этапах лейкоцитурии?

Участие САС в рекрутировании лейкоцитов представляется логичным, поскольку экспрессия $\alpha 2$ -адренорецепторов на тромбоцитах, лейкоцитах и эндотелии создает оптимальные условия для формирования ТЛА при развитии пиелонефрита [7]. Наличие связи между активностью $\alpha 2$ -адренорецептора, выраженной лейкоцитурии ($r_{\alpha 2\text{AP-Лyu}}=0,461$; $p < 0,05$) и количеством циркулирующих ТЛА ($r_{\alpha 2\text{AP-ТЛА}}=0,754$; $p < 0,05$) позволяет прийти к заключению, что провоспалительный эффект адреналина в большей степени проявляется рекрутированием клеток крови в стенку МВП, чем усилением тяжести лейкоцитурии. В этом контексте представляет интерес возможное взаимодействие $\alpha 2$ -адренорецепторов с другими рецепторами. Через 72 ч после КУЛТ выявлена положительная корреляционная связь между активностью $\alpha 2$ -адренорецептора и активностью GPVI-рецептора ($r_{\alpha 2\text{AP-GPVI}}=0,577$; $p < 0,05$), AT1-рецептора ($r_{\alpha 2\text{AP-AT1}}=0,730$; $p < 0,05$) и ФАТ-рецептора ($r_{\alpha 2\text{AP-ФАТ}}=0,428$; $p < 0,05$). Наличие корреляционной связи более высокой силы между активностью $\alpha 2$ -адренорецептора и AT1-рецептора, а также между активностью $\alpha 2$ -адренорецептора и активностью GPVI-рецептора по сравнению с таковой между активностью $\alpha 2$ -адренорецептора и ФАТ-рецептора свидетельствует, что взаимодействие $\alpha 2$ -адренорецептора с AT1-рецептором и GPVI-рецептором играет ключевую роль в поддержании воспаления. Можно рассчитывать, что блокада этих рецепторов через 72ч после КУЛТ позволит снизить количество рекрутируемых лейкоцитов в СО мочеточника и, тем самым, ограничить тяжесть воспаления.

Что касается ангиотензинового AT1-рецептора, то его присутствие на эндотелии, тромбоцитах и лейкоцитах создает условия для их вза-

имодействия в процессе миграции клеток крови [8]. Выявленная корреляционная связь и ее сила между активностью AT1-рецептора и количеством циркулирующих ТЛА ($r_{AT1-ТЛА}=0,640$; $p<0,05$), а также отсутствие значимой связи между активностью AT1-рецептора и лейкоцитурией свидетельствуют, что активация PAC является фактором риска восстановления воспаления в МВП через 72 ч после КУЛТ. Необходимо подчеркнуть, что провоспалительный эффект Анг-2 связан исключительно с формированием ТЛА. Поскольку аналогичный эффект в отношении увеличения количества ТЛА воспроизводил адреналин, то можно прийти к заключению, что SAC и PAC модулируют ранний этап воспалительной реакции, а именно рекрутирование клеток крови из сосудистого русла. Более того, наличие корреляционной связи между активностью AT1-рецептора и $\alpha 2$ -адренорецептора ($r_{AT1-\alpha 2AP}=0,730$; $p<0,05$) подтверждает возможность их взаимодействия на раннем этапе стимуляции клеток крови и формирования ТЛА.

В настоящее время считается доказанным существование функциональной перекрестной связи между сигнальным путем AT1-рецептора и другими сигнальными путями [9], отражением чего может быть корреляционная связь между активностью AT1-рецептора и $\alpha 2$ -адренорецептора ($r_{AT1-P-\alpha 2AP}=0,730$; $p<0,05$), GPVI-рецептора ($r_{AT1-GPVI}=0,558$; $p<0,05$). Наличие взаимосвязи AT1-рецептора и $\alpha 2$ -адренорецептора может свидетельствовать о синергизме провоспалительных эффектов при активации PAC и SAC, направленных на стимуляцию клеток крови и поддержание воспаления. Провоспалительный эффект при стимуляции AT1-рецептора может ограничиваться активацией аденозинового A2A-рецептора ($r_{AT1P-A2A}=-0,595$; $p<0,05$).

Заключение. Анализ молекулярных механизмов, контролирующих рекрутирование клеток крови из сосудистого русла, открывает новые возможности в разработке таргетной фармакологической коррекции острого пиелонефрита.

Э.Ф. Баринов, Ю.Ю. Малинин, Х.В. Григорян, А.О. Перенесенко

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

«ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ТРОМБОЦИТАРНО-ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ АГРЕГАТЫ – ИНДИКАТОР РАННЕГО ЭТАПА ЛЕЙКОЦИТУРИИ ПОСЛЕ КОНТАКТНОЙ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ»

Цель исследования – оценить выраженность лейкоцитурии, количество циркулирующих в крови ТЛА после контактной уретеролитотрипсии (КУЛТ) в верхней трети мочеточника и установить молекулярные механизмы, модулирующие рекрутирование клеток крови из сосудистого русла для реализации воспаления в мочевыводящих путях.

Материал и методы. Исследование носило проспективный характер и включало 21 пациента (10 мужчин и 11 женщин; средний возраст – 60,3±3,5 года), у которых на фоне стандартной литокинетической терапии в течение 7 суток, по данным визуализационного контроля, не произошло перемещение конкремента из пиело-уретеральной зоны в среднюю треть мочеточника. По показаниям проведена антеградная перкутанная уретеролитотрипсия (КУЛТ). Лейкоцитурию определяли при наличии 11 и более лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи. В мазках крови, окрашенных по методу Паппенгейма, рассчитывали количество тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов (ТЛА) в процентном отношении на 100 клеток. Оценку агрегации тромбоцитов (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета MedCalc 18.10.2. Во всех случаях отличие считалась статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. На фоне применения НПВП через 24 ч после КУЛТ уровень лейкоцитурии уменьшился на

19,4% ($p<0,001$) и через 48 ч – на 22,3% ($p<0,05$) относительно предыдущего срока наблюдения. После отмены введения пациентам НПВП происходило восстановление тяжести пиелонефрита. Снижение количества ТЛА ($p<0,05$) обнаружено через 48ч после КУЛТ, через 72 ч количество агрегатов увеличилось ($p<0,05$). Через 72ч после малоинвазивного оперативного вмешательства выявлена нормоактивность $\alpha 2$ -адренорецептора, GPVI-рецептора, AT1-рецептора, ФАТ-рецептора и P2X1-рецептора, а также гипореактивность $\beta 2$ -адренорецептора и P2Y-рецепторов. Наличие корреляционной связи более высокой силы между активностью $\alpha 2$ -адренорецептора и AT1-рецептора, а также между активностью $\alpha 2$ -адренорецептора и активностью GPVI-рецептора, по сравнению с таковой между активностью $\alpha 2$ -адренорецептора и ФАТ-рецептора, свидетельствует, что взаимодействие $\alpha 2$ -адренорецептора с AT1-рецептором и GPVI-рецептором играет ключевую роль в поддержании воспаления после малоинвазивного оперативного вмешательства.

Заключение. Анализ молекулярных механизмов, контролирующих рекрутирование клеток крови из сосудистого русла, открывает новые возможности в разработке таргетной фармакологической коррекции острого пиелонефрита.

Ключевые слова: нефролитиаз, контактная уретеролитотрипсия, лейкоцитурия, рецепторы тромбоцитов, тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты.

E.F. Barinov, Yu.Yu. Malinin, Kh.V. Grigoryan, A.O. Perenesenko

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

CIRCULATING PLATELET-LEUKOCYTIC AGGREGATES - INDICATOR OF THE EARLY STAGE LEUKOCYTURIA AFTER CONTACT URETEROLITHOTRIPSY

Aim is to assess the severity of leukocyturia, the amount of platelet-leukocyte aggregates circulating in the blood after contact ureterolithotripsy (UCLT) and to establish the molecular mechanisms that modulate the recruitment of blood cells from the vascular bed for the implementation of inflammation in the urinary tract.

Material and methods. The study was prospective and included 21 patients (10 men and 11 women; mean age 60.3 ± 3.5 years). Within 7 days, standard lithokinetic therapy was performed, however, according to imaging control, there was no movement of calculus from the pyeloureteral zone to the middle third of the ureter. According to the indications, antegrade percutaneous ureterolithotripsy (UCLT) was performed. Leukocyturia was determined in the presence of 11 or more leukocytes in the field of view by microscopy of urine sediment. In blood smears stained by the Pappenheim method, the number of platelet-leukocyte aggregates (PLA) was calculated as a percentage per 100 cells. Platelet aggregation was assessed by turbidimetric method using a ChronoLog analyzer (USA). Statistical analysis was performed using the MedCalc 18.10.2 package. In all cases, the difference was considered statistically significant at a value level of p <0.05.

Results. When NSAIDs were administered, the leukocyturia level decreased by 19.4% (p <0.001) 24 hours after URSL and by 22.3% (p <0.05) after 48 hours compared to the previous observation period. After canceling the administration of NSAIDs to patients, the severity of pyelonephritis was restored. A decrease in the number of TLA (p <0.05) was found 48 hours after URSL, which was accompanied by an increase in their number after 72 hours (p <0.05). The presence of a higher correlation between the activity of the α2-adrenergic receptor and the AT1 receptor, as well as between the activity of the α2-adrenergic receptor and the activity of the GPVI receptor, in comparison with that between the activity of the α2-adrenergic receptor and the PAF receptor indicates that the interaction of the α2-adrenergic receptor with AT1-receptor and GPVI-receptor plays a key role in maintaining inflammation after minimally invasive surgery.

Conclusion. Analysis of the molecular mechanisms that control the recruitment of blood cells from the vascular bed opens up new opportunities in the development of targeted pharmacological correction of acute pyelonephritis.

Key words: nephrolithiasis, contact ureterolithotripsy, leukocyturia, platelet receptors, platelet-leukocyte aggregates.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yuan M, Tan Y, Li J, Yu X, Zhang H, Zhao M. Urinary sediments could differentiate endocapillary proliferative lupus nephritis and endocapillary proliferative IgA nephropathy. *Int Immunopharmacol.* 2021; 90: 107122. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107122.
2. Pimentel Falcao M.A., Banderó Walker C.I., Rodrigo Disner G., Batista-Filho J., Silva Soares A.B., Balan-Lima L., Lima C., Lopes-Ferreira M. Knockdown of miR-26a in zebrafish leads to impairment of the anti-inflammatory function of TnF in the control of neutrophilia. *Fish Shellfish Immunol.* 2021; 114: 301-310. doi: 10.1016/j.fsi.2021.04.029.
3. Barinov E.F. Role A2-Adrenergic Receptors In Regulation Platelet Reactivity In The Elderly At Chronic Obstructive Pyelonephritis. *Adv Gerontol.* 2016; 29 (1): 189-194.
4. Perrella G., Huang J., Provenzale I., Swieringa F., Heubel-Moenen F.C.J.I. et al. Nonredundant Roles of Platelet Glycoprotein VI and Integrin αIIbβ3 in Fibrin-Mediated Microthrombus Formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021; 41 (2): e97-e111. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314641
5. Ramirez G.A., Manfredi A.A., Maugeri N. Misunderstandings Between Platelets and Neutrophils Build in Chronic Inflammation. *Front Immunol.* 2019; 10: 2491. doi: 10.3389/fimmu.2019.02491.
6. Rossaint J., Margraf A., Zarbock A. Role of Platelets in Leukocyte Recruitment and Resolution of Inflammation. *Front Immunol.* 2018; 9: 2712. doi: 10.3389/fimmu.2018.02712.
7. Lindkvist M., Fernberg U., Ljungberg L.U., Fälker K., Fernström M., Hurtig-Wennlöf A., Grenegård M. Individual variations in platelet reactivity towards ADP, epinephrine, collagen and nitric oxide, and the association to arterial function in young, healthy adults. *Thromb Res.* 2019; 174: 5-12. doi: 10.1016/j.thromres.2018.12.008.
8. Yildirim A., Russell J., Yan L.S., Senchenkova E.Y., Granger D.N. Leukocyte-dependent responses of the micro-

REFERENCES

1. Yuan M, Tan Y, Li J, Yu X, Zhang H, Zhao M. Urinary sediments could differentiate endocapillary proliferative lupus nephritis and endocapillary proliferative IgA nephropathy. *Int Immunopharmacol.* 2021; 90: 107122. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107122.
2. Pimentel Falcao M.A., Banderó Walker C.I., Rodrigo Disner G., Batista-Filho J., Silva Soares A.B., Balan-Lima L., Lima C., Lopes-Ferreira M. Knockdown of miR-26a in zebrafish leads to impairment of the anti-inflammatory function of TnF in the control of neutrophilia. *Fish Shellfish Immunol.* 2021; 114: 301-310. doi: 10.1016/j.fsi.2021.04.029.
3. Barinov E.F. Role A2-Adrenergic Receptors In Regulation Platelet Reactivity In The Elderly At Chronic Obstructive Pyelonephritis. *Adv Gerontol.* 2016; 29 (1): 189-194.
4. Perrella G., Huang J., Provenzale I., Swieringa F., Heubel-Moenen F.C.J.I. et al. Nonredundant Roles of Platelet Glycoprotein VI and Integrin αIIbβ3 in Fibrin-Mediated Microthrombus Formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021; 41 (2): e97-e111. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314641
5. Ramirez G.A., Manfredi A.A., Maugeri N. Misunderstandings Between Platelets and Neutrophils Build in Chronic Inflammation. *Front Immunol.* 2019; 10: 2491. doi: 10.3389/fimmu.2019.02491.
6. Rossaint J., Margraf A., Zarbock A. Role of Platelets in Leukocyte Recruitment and Resolution of Inflammation. *Front Immunol.* 2018; 9: 2712. doi: 10.3389/fimmu.2018.02712.
7. Lindkvist M., Fernberg U., Ljungberg L.U., Fälker K., Fernström M., Hurtig-Wennlöf A., Grenegård M. Individual variations in platelet reactivity towards ADP, epinephrine, collagen and nitric oxide, and the association to arterial function in young, healthy adults. *Thromb Res.* 2019; 174: 5-12. doi: 10.1016/j.thromres.2018.12.008.
8. Yildirim A., Russell J., Yan L.S., Senchenkova E.Y., Granger D.N. Leukocyte-dependent responses of the micro-

- vasculature to chronic angiotensin II exposure. Hypertension. 2012; 60 (6): 1503-1509. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198465.
9. von Kügelgen Molecular pharmacology of P2Y receptor subtypes. I. Biochem Pharmacol. 2021; 187: 114361. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114361.
- vasculature to chronic angiotensin II exposure. Hypertension. 2012; 60 (6): 1503-1509. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198465.
9. von Kügelgen Molecular pharmacology of P2Y receptor subtypes. I. Biochem Pharmacol. 2021; 187: 114361. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114361.

УДК 616.12-008.64-036.12:616.22-008.45+615.825.1

Н.Т. Ватутин^{1,2}, Г.А. Игнатенко¹, А.Н. Шевелёк^{1,2}, Г.Г. Тарадин¹, И.Г. Линник¹, А.В. Харченко¹¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк, ДНР

ВЛИЯНИЕ ТРЕНИРОВКИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ОДЫШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии, распространенность сердечной недостаточности продолжает неуклонно расти. В настоящее время 23 миллиона человек во всем мире страдает сердечной недостаточностью (СН) [1]. Высокая распространенность СН приводит к значительному снижению качества жизни населения и ложится тяжелым экономическим бременем на систему здравоохранения.

Наиболее частым симптомом, сопровождающим течение сердечной недостаточности и определяющим потребность в госпитализации пациентов, является одышка. Согласно современному определению [2, 3], под одышкой понимают субъективное восприятие дыхательного дискомфорта, которое включает разнообразные по характеру и интенсивности ощущения и может сопровождаться или не сопровождаться объективными признаками нарушения дыхания. Нарушения дыхания у пациентов с СН многообразны и включают одышку при физической нагрузке (ФН) и в покое, различные типы периодического дыхания, апноэ сна. Дыхательный дискомфорт у больных СН может появляться при ФН, наклоне вперед, в горизонтальном положении либо в покое. Возникновение одышки значительно ограничивает повседневную деятельность, физическую активность и качество жизни пациентов с СН, а наличие периодических типов дыхания в дневное либо ночное время ассоциировано с достоверным ухудшением прогноза [4, 5].

Медикаментозные возможности коррекции нарушений дыхания у пациентов с СН крайне ограничены, а некоторые инструментальные методы их лечения лимитированы риском серьезных побочных эффектов. Так, применение адаптивной сервоventиляции легких сопровождается увеличением риска общей и сердечно-сосудистой смертности и не оказывает влияния на структурные показатели сердца и уровни

биомаркеров [6]. Терапевтический потенциал абляции каротидного тела в улучшении кардиореспираторного контроля ограничен риском серьезных осложнений ввиду близости жизненно важных анатомических структур, наличия атеросклеротических бляшек в области бифуркации и возможного чрезмерного угнетения симпатической системы [7].

Наиболее эффективным и безопасным методом коррекции респираторных нарушений у больных СН является тренировка дыхательной мускулатуры (ДМ) аппаратными методами [8]. Использование дыхательных тренажеров, создающих сопротивление воздушной струе во время вдоха и/или выдоха, и стимуляторов диафрагмы значительно улучшает респираторный резерв дыхательной мускулатуры, толерантность к ФН и качество жизни пациентов с СН [9]. Тем не менее широкое использование таких методик ограничено экономическими причинами и необходимостью в дополнительном оборудовании. В этой связи особую актуальность приобретает поиск новых эффективных, безопасных и удобных в применении методов коррекции дыхательных нарушений при СН.

Одним из перспективных способов тренировки ДМ является практика йоги. Полное йоговское дыхание представляет собой медленное глубокое дыхание, состоящее из трёх последовательных фаз – брюшной, грудной и ключичной. Сообщается [10], что данный вид дыхательной гимнастики способствует повышению толерантности к ФН, уменьшению нейровегетативного дисбаланса и улучшению качества жизни у относительно здоровых лиц, тем не менее его эффективность и безопасность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) лишь начинает изучаться.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать влияние полного йоговского дыхания на выраженность одышки и толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с декомпенсацией ХСН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 120 пациентов (71 мужчина и 49 женщин, средний возраст – $73,6 \pm 5,8$ лет). Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет; согласие на участие в исследовании; госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН.

ХСН диагностировали в соответствии с критериями, рекомендованными Европейским обществом кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности в 2016 г. [11]. Декомпенсация ХСН определялась как острое или постепенное нарастание клинических признаков и симптомов гипертонии (одышка, периферические отеки, влажные хрипы в легких), что требовало дополнительной немедленной терапии (например, внутривенного введения фуросемида) и / или госпитализации.

Критериями исключения были: необходимость лечения в условиях отделения интенсивной терапии; гемодинамическая нестабильность; острый коронарный синдром (ОКС) ≤ 3 месяцев; чрескожная коронарная ангиопластика ≤ 3 месяцев; коронарное шунтирование ≤ 3 месяцев; острое нарушение мозгового кровообращения ≤ 3 месяцев; тяжелая бронхопульмональная патология; тяжелая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диафрагмальная грыжа; неконтролируемая артериальная гипертензия; жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости сердца; внутрисердечный тромбоз; острый миокардит и/или перикардит; тяжелые стенозы клапанов; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; активные системные заболевания; онкологические заболевания; беременность; алкогольная и наркотическая зависимость; психические заболевания; невозможность или нежелание выполнять процедуры исследования.

Исходно всем пациентам проводили комплексное общеклиническое обследование, оценку типа и тяжести ХСН, клинического статуса, выраженности одышки, толерантности к ФН по результатам теста 6-минутной ходьбы (6Х), диагностировали основное заболевание, послужившее причиной ХСН, и выполняли анализ сопутствующих заболеваний. После прохождения процедур исходного обследования все пациенты в соотношении 1:1 были рандомизированы в

группу дыхательной гимнастики, выполняемой в дополнение к стандартной медикаментозной терапии (основная группа, $n=60$), либо в группу только стандартной медикаментозной терапии (контрольная группа, $n=60$).

Пациенты основной группы были обучены технике глубокого йоговского дыхания, состоящего из трех последовательных фаз: брюшного, грудного и ключичного. Вдох выполнялся через нос медленно, глубоко, волнообразно с последовательным вовлечением мышц брюшного пресса и диафрагмы, межреберных мышц, а затем мышц плечевого пояса. Выдох осуществлялся в той же последовательности. Пациентам рекомендовали дышать настолько глубоко и настолько медленно, насколько это было переносимо. Участники практиковали полное дыхание в удобном положении сидя, в тихой комнате, ежедневно не менее 3 раз в день по 10 минут под наблюдением инструктора.

Первичной конечной точкой исследования было изменение выраженности одышки согласно модифицированной шкале Борга (в модификации Мареева В.Ю.) на 7-й день лечения. Вторичными переменными эффективности явились: изменение клинического статуса, дистанции теста 6Х, частота сердечных сокращений (ЧСС) и частота дыхательных движений (ЧДД) в покое.

Два пациента основной группы были исключены из исследования по причине низкой приверженности к выполнению упражнений. Таким образом, в окончательный анализ вошли данные 118 пациентов (58 – в основной группе и 60 – в контрольной).

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием прикладной статистической программы «MedStat». При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде «среднее \pm стандартное отклонение» ($m \pm \sigma$), при отличном от нормального – обозначены как медиана и 1-й, 3-й квартили (Me (Q1; Q3)). Для сравнения двух выборок непрерывных переменных, подлежащих нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерий Стьюдента, при отличном от нормального – критерий Вилкоксона. Для сравнения относительных величин применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно обе исследуемые группы больных были сопоставимы по основным клинико-

демографическим характеристикам: полу, возрасту, тяжести ХСН и коморбидным состояниям (табл. 1.).

К седьмому дню лечения в стационаре у пациентов обеих групп значительно уменьшилась интенсивность одышки (см. рис.), более выражено – в основной группе (с 6 (5; 6) до 3 (2; 3)1,2 баллов) по сравнению с контрольной (с 6 (5; 6) до 4 (3; 4)1, p <0,05).

Значимые различия между группами были получены и по вторичным переменным эффективности (табл. 2.). Так, у пациентов, выполняющих дыхательную гимнастику, наблюдалось более выраженное улучшение показателей клинического статуса, возрастание толерантности к физическим нагрузкам и насыщения крови кислородом, замедление ЧСС и ЧДД в покое.

В результате выполнения исследования было установлено, что тренировка ДМ с помощью полного йоговского дыхания у пациентов с деком-

пенсацией ХСН ассоциируется с более выраженным уменьшением одышки, улучшением клинического статуса, увеличением сатурации крови кислородом и толерантности к физическим нагрузкам по сравнению со стандартной терапией. Полученные нами результаты подтверждаются данными других исследований. Так, в работе Bernardi L. et al. [12] отмечено увеличение толерантности к ФН, а также уменьшение чувства одышки после 1 мес. выполнения полного йоговского дыхания пациентами с ХСН. В исследовании Pullen P. [13] показано, что 8 нед. практики йоги, включающей дыхательные упражнения, привели к существенному увеличению толерантности к ФН пациентов с ХСН. В нескольких работах применение диафрагмального дыхания способствовало улучшению гемодинамической реактивности на психологические стрессоры, качество жизни и сна у пациентов со стабильной ХСН [14-16]. Показано, что глубокое ди-

Таблица 1.

Исходная клиническая характеристика пациентов

Параметр	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=60)	P
Возраст, годы, Me (Q1; Q3)	73 (66,5; 78)	72 (67; 78,5)	нз
Мужской пол, число больных (%)	36 (62,1%)	35 (58,3%)	нз
Артериальная гипертензия, число больных (%)	50 (86,2%)	49 (81,7%)	нз
Инфаркт миокарда в анамнезе, число больных (%)	36 (62,1%)	39 (65,0%)	нз
Фибрилляция предсердий, число больных (%)	21 (36,2%)	18 (30,0%)	нз
ОНМК в анамнезе, число больных (%)	5 (8,6%)	5 (8,3%)	нз
Хроническая обструктивная болезнь легких, число больных (%)	17 (29,3%)	21 (35,0%)	нз
Сахарный диабет 2-го типа, число больных (%)	23 (39,7%)	21 (35,0%)	нз
Анемия, число больных (%)	8 (13,8%)	12 (20,0%)	нз
ФК (NYHA), Me (Q1; Q3)	III (III; IV)	III (III; IV)	нз
Признаки застоя по двум кругам кровообращения, число больных (%)	51 (87,9%)	48 (80,0%)	нз
Анасарка, число больных (%)	7 (12,1%)	5 (8,3%)	нз
ИМТ, кг/м ² , m±σ	30,5±3,6	29,4±3,9	нз
САД, мм рт. ст., m±σ	131,2±3,9	129,3±4,6	нз
ДАД, мм рт. ст., m±σ	74,9±2,9	76,4±3,2	нз
ФВ ЛЖ, %, m±σ	42,8±8,2	44,6±6,2	нз
Натрий крови, ммоль/л, m±σ	133,5 (132; 137,5)	134,5 (133;137,5)	нз
Калий крови, ммоль/л, m±σ	4,20±0,36	4,32±0,42	нз
Гемоглобин крови, г/л, m±σ	114,6±7,8	117,3±6,2	нз
СКФ, мл/мин, m±σ	44,6±7,9	48,2±8,4	нз

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФК – функциональный класс; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2.

Динамика вторичных переменных эффективности (M±σ, Me (Q1;Q3))

Параметр	Основная группа		Контрольная группа	
	Исходно (n=58)	7-й день (n=55)	Исходно (n=60)	7-й день (n=53)
Клинический статус по ШОКС, баллы	9 (8; 10)	4 (3; 5) **	8 (8; 10)	6 (5; 7) *
Дистанция Т6Х, м	159,4±20,3	209,2±19,6 **	168,5±22,8	188,6±20,4 *
ЧДД в покое, мин-1	23 (21; 24)	19 (18; 20) **	24 (22; 25)	21 (20; 22) *
ЧСС в покое, мин-1	86,8±6,6	72,6±4,8 **	84,9±6,8	77,4±4,5 *
SpO ₂ , %	91 (88; 94)	97 (95; 97) **	90 (88; 92)	94 (93; 96) *

Примечание: ШОКС – шкала оценки клинического состояния; Т6Х – тест с 6-минутной ходьбой; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом; * – различия достоверны (p<0,05) по сравнению с исходными значениями, # – различия достоверны (p<0,05) по сравнению с контрольной группой.

афрагмальное дыхание эффективно при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [17], синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) [18] и АГ [19].

Дыхательные расстройства являются следствием множества адаптивных и дезадаптивных изменений системы внешнего дыхания, развивающихся при СН. Долгое время появление одышки при этом синдроме связывали преимущественно с застойными явлениями в легочных сосудах и пропотеванием жидкой части крови в интерстиций и альвеолы. В последующем было установлено [20], что в возникновении одышки участвует множество различных механизмов: усиление чувствительности хеморецепторов и подавление чувствительности барорецепторов к изменениям парциального давления кислорода и углекислого газа, снижение эластичности легочной ткани легких и нарушения проведения импульсов от рецепторов растяжения в легочной ткани, эндотелиальная дисфункция и нарушение метаболизма скелетных мышц [21, 22].

В настоящее время доказано, что одним из ключевых факторов возникновения одышки у пациентов с СН является слабость дыхательных мышц ввиду развития саркопенических изменений в диафрагме. Установлено, что у пациентов с выраженной ХСН наблюдается прогрессирующая потеря мышечной массы не только в скелетных, но и в респираторных мышцах [22, 23]. Диафрагма – мышца, которая вносит наибольший вклад в обеспечение эффективного газообмена, подвергается многочисленным патологическим изменениям, включающим усиление процесса дегградации белков, повышение уровня воспалительных цитокинов, уменьшение количества митохондрий, нарушение окислительного метаболизма. При биопсии диафрагмы у пациентов с

СН выявляют переход от быстро сокращающихся мышечных волокон (тип II) к медленно сокращающимся волокнам (тип I), усиление апоптоза и в конечном итоге замещение мышечных волокон жировой и соединительной тканью [24, 25].

Такое ремоделирование дыхательной мускулатуры приводит к снижению её силы и выносливости, усилению метаболического рефлекса вдоха и возникновению одышки [26]. Слабость дыхательной мускулатуры не только ограничивает функциональные возможности пациентов, но и достоверно ухудшает прогноз СН [27]. В этой связи тренировка ДМ в настоящее время рассматривается как ключевое реабилитационное мероприятие, способствующее уменьшению симптомов СН и улучшению качества жизни пациентов.

Механизмы реализации положительных эффектов дыхательных упражнений разнообразны и лишь начинают изучаться. Прежде всего они обусловлены возрастанием резерва дыхательной мускулатуры. В исследовании Сегизбаевой М.О. и Александрова Н.П. [28] тренировка с использованием маски увеличивала функциональный резерв дыхательных мышц у здоровых добровольцев. Это проявлялось в возрастании максимальной силы мышечных сокращений, достижении значительно больших значений максимальной произвольной вентиляции легких, повышении выносливости и устойчивости инспираторных и экспираторных мышц к развитию утомляемости во время тяжелых физических нагрузок. В исследованиях Арутюнова и соавт. [29] тренировка ДМ на тренажерах привела к улучшению функциональных резервных возможностей дыхательных мышц и толерантности к ФН у пациентов с ХСН. Особенностью полного глубокого дыхания является то, что на выдохе диафрагма подталкивается вверх мыш-

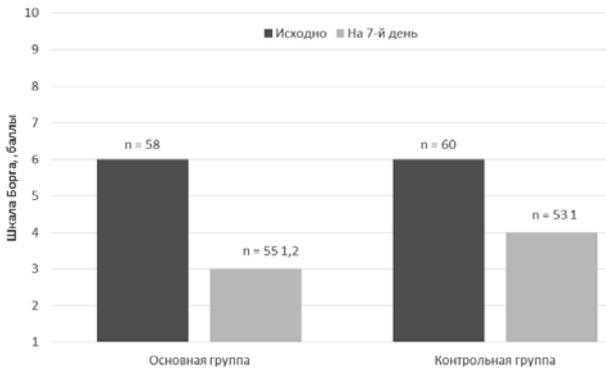


Рис. Динамика выраженности одышки. Примечание: 1 – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями, 2 – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

цами живота, что увеличивает её эффективность как инспираторной мышцы [30]. За счет увеличения силы и выносливости дыхательных мышц, а также повышения эффективности газообмена выполнение полного йоговского дыхания приводит к улучшению не только спирометрических показателей, но и сатурации артериальной крови кислородом. Вероятно, это лежит в основе увеличения толерантности к ФН и уменьшения чувства одышки, достигнутых в данном исследовании.

Другой механизм воздействия дыхательной гимнастики может лежать в улучшении нейровегетативной регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Известно, что течение ХСН характеризуется снижением тонуса парасимпатического отдела автономной нервной системы и, соответственно, повышением активности симпатического ее звена. Гипоксия и гиперкапния, возникающие при СН, приводят к активации хеморецепторов каротидной зоны [31, 32]. Сигналы от этих рецепторов поступают в дыхательный центр продолговатого мозга, вызывая активацию симпатoadреналовой системы, направленную на поддержание адекватного уровня оксигенации крови. Повышение симпатического тонуса в первую очередь проявляется увеличением частоты дыхания, повышением системного артериального давления и ЧСС. Существуют данные об оптимизации баланса вегетативной нервной системы на фоне тренировки ДМ [33]. Воздействуя на барорецепторы легочной ткани, а также рецепторы растяжения, расположенные в гладкомышечном слое крупных воздухоносных путей, медленное глубокое йоговское дыхание активирует парасимпатиче-

скую нервную систему и снижает чувствительность хеморецепторов [34]. Этот механизм, вероятно, обуславливает снижение ЧСС и ЧДД, полученное нами в данной работе. Не исключено также и центральное влияние йоговского дыхания на дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга. В основе данного феномена может лежать общая для некоторых дыхательных и кардиомоторных нейронов сеть [35].

Наконец, предполагают, что тренировка дыхательных мышц может уменьшать гиперактивацию дыхательного метаборефлекса и улучшать переносимость и эффективность аэробных тренировок умеренной интенсивности. Ожидаются результаты исследования Беграмбековой Ю.Л. и соавт. [36], посвященного оценке комплексных тренировок дыхательной и скелетной мускулатуры у пациентов с ХСН III-IV функционального класса и низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка.

Выводы

Тренировка ДМ с помощью полного йоговского дыхания в дополнение к стандартной медикаментозной терапии пациентов с острой декомпенсацией СН приводит к более значимому уменьшению выраженности одышки, увеличению толерантности к ФН, более выраженному замедлению ЧСС и ЧДД покоя и улучшению насыщения крови кислородом.

Полное йоговское дыхание является доступным и относительно простым в выполнении методом, не требующим дополнительных экономических затрат и специального оборудования. Важно подчеркнуть, что в нашем исследовании по мере практики дыхательной гимнастики приверженность к ее выполнению возрастала, а сами пациенты отмечали доступность и эффективность этого метода.

Несомненным ограничением данного исследования являлось отсутствие заслепления техники тренировки ДМ, что в определенной мере снижает валидность полученных результатов. Разделение пациентов на дополнительные подгруппы в зависимости от типа ХСН и её тяжести способствовало бы определению роли полного дыхания для отдельных когорт больных. Более крупные, хорошо спланированные исследования по оценке объективных детерминант ХСН и жестких конечных точек помогут прояснить роль дыхательных упражнений как важной нефармакологической терапии ХСН.

Н.Т. Ватутин^{1,2}, Г.А. Игнатенко¹, А.Н. Шевелёв^{1,2}, Г.Г. Тарадин¹, И.Г. Линник¹, А.В. Харченко¹

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

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

ВЛИЯНИЕ ТРЕНИРОВКИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ОДЫШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цель: проанализировать влияние тренировки дыхательной мускулатуры на выраженность одышки и толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.

Материал и методы. В проспективное исследование были включены 120 пациентов (71 мужчина и 49 женщин, средний возраст – 73,6±5,8лет). Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет; согласие на участие в исследовании; госпитализация в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Исходно всем пациентам проводили комплексное общеклиническое обследование, оценку клинического статуса, выраженности одышки и толерантности к физической нагрузке по результатам теста 6-минутной ходьбы. После прохождения процедур исходного обследования все пациенты были рандомизированы в группу дыхательной гимнастики, выполняемой в дополнение к стандартной медикаментозной терапии (основная группа, n=60), либо в группу только стандартной медикаментозной терапии (контрольная группа, n=60). Пациенты основной группы были обучены технике полного йоговского дыхания, состоящего из трех последовательных фаз: брюшного, грудного и ключичного. Участники практиковали полное дыхание ежедневно не менее 3 раз в день по 10 минут под наблюдением инструктора. Первичной конечной точкой исследования было изменение выраженности одышки согласно модифици-

рованной шкале Борга на 7-й день лечения.

Результаты исследования. Исходно обе исследуемые группы больных были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам. К седьмому дню лечения в стационаре у пациентов обеих групп значительно уменьшилась интенсивность одышки, более выражено – в группе дыхательной гимнастики (с 6 (5; 6) до 3 (2; 3) баллов) по сравнению с контрольной (с 6 (5; 6) до 4 (3; 4), p <0,05). Значимые различия между группами были получены и по вторичным переменным эффективности: дистанции теста с шестиминутной ходьбой, частоте сердечных сокращений и дыхания в покое, насыщении крови кислородом (p <0,05).

Выводы. Тренировка дыхательной мускулатуры с помощью полного йоговского дыхания в дополнение к стандартной медикаментозной терапии пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности приводит к более значимому уменьшению выраженности одышки, увеличению толерантности к физической нагрузке, более выраженному замедлению частоты сердечных сокращений и частоты дыхательных движений в покое и улучшению насыщения крови кислородом.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация, полное йоговское дыхание, одышка, толерантность к физическим нагрузкам, сатурация крови кислородом, саркопения.

N.T. Vatutin^{1,2}, G.A. Ignatenko¹, A.N. Shevelyok^{1,2}, G.G. Taradin¹, I.G. Linnik¹, A.V. Kharchenko¹

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

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

EFFECT OF RESPIRATORY MUSCLE TRAINING ON THE SEVERITY OF DYSPNEA IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED CHRONIC HEART FAILURE

The aim: to analyze the effect of respiratory muscle training on the severity of dyspnea and exercise tolerance in patients with decompensated chronic heart failure.

Material and methods. The prospective study included 120 patients (71 men and 49 women, mean age 73.6=5.8 years). The inclusion criteria were: age over 18 years; consent to participate in the study; hospitalization due to decompensation of chronic heart failure. Initially, all patients conducted a comprehensive generalization examination, the assessment of the clinical status, the severity of dyspnea and tolerance to physical exertion based on the test of a 6-minute walk. After initial procedures all patients were randomized to breathing exercises performed in addition to standard therapy (main group, n = 60) or to standard therapy only (control group, n = 60). Patients of the main group were trained in the technique of complete yogic breathing, which consists of three successive phases: abdominal, thoracic and clavicular. The participants practiced full breathing daily at least 3 times a day for 10 minutes under the supervision of instructor. The primary endpoint of the study was the change in dys-

pnea according to the modified Borg scale (modified by V.Yu. Mareev) on the 7th day of treatment.

Results. Initially, both groups of patients were comparable in the main clinical and demographic characteristics. By the 7th day of treatment the intensity of dyspnea decreased in both groups, more significantly in the group of respiratory gymnastics (from 6 (5; 6) to 3 (2; 3) points) compared to the control (from 6 (5; 6) to 4 (3; 4), p <0.05). Significant differences between the groups were also obtained for secondary end-points: test distance with a six-minute walk, heart rate and respiration rate at rest, blood oxygen saturation (p <0.05).

Conclusion. Respiratory muscles training with full yogic breathing in addition to standard medical therapy for patients with decompensated chronic heart failure leads to a more significant reduction in the dyspnea severity, increased exercise tolerance, decreasing in heart rate and respiratory rate at rest, and an improvement in blood oxygen saturation.

Key words: chronic heart failure, decompensation, full yogic breathing, dyspnea, tolerance to physical exertion, blood oxygen saturation, sarcopenia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chaudhry S-P, Stewart G.C. Advanced Heart Failure: Prevalence, Natural History, and Prognosis. *Heart Fail Clin.* 2016; 12 (3): 323-333. doi: 10.1016/j.hfc.2016.03.001
2. Parshall M.B., Schwartzstein R.M., Adams L. et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185 (4): 435-452. doi: 10.1164/rccm.201111-2042ST
3. Мартыненко Т.И., Параева О.С., Черногорюк Г.Э., Дронов С.В. Вербальные дескрипторы одышки легочного и сердечного генеза. современные проблемы науки и образования. 2019; (6). URL: <https://science-education.ru/article/view?id=29318> doi: 10.17513/spno.29318
4. Grimm W., Kesper K., Cassel W., Timmesfeld N., Hildebrandt O., Koehler U. Cheyne-stokes respiration during wakefulness in patients with chronic heart failure. *Sleep Breath.* 2017; 21 (2): 419-426. doi: 10.1007/s11325-016-1433-x
5. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Чукаева Н.И., Карпенко Д.Г., Захарова М.И., Кульбачинская О.М. Одышка при наклоне вперед: связь с эхокардиографическими параметрами и клиническими исходами у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2018; 58 (12): 36-44. doi: 10.18087/cardio.2018.12.10190
6. Cowie M.R., Woehrle H., Wegscheider K. et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnoea in systolic heart failure: results of the major substudy of SERVE-HF. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20 (3): 536-544. doi: 10.1002/ejhf.1048
7. Niewinski P. Carotid body modulation in systolic heart failure from the clinical perspective. *J Physiol (Lond).* 2017; 595 (1): 53-61. doi: 10.1113/JP271692
8. Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграмбекова Ю.Л. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2017; Т. 18, 1 (100): 41-66.
9. Wang M-H., Yeh M-L. Respiratory training interventions improve health status of heart failure patients: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Clin Cases.* 2019; 7 (18): 2760-2775. doi: 10.12998/wjcc.v7.i18.2760
10. Udupa K., Madanmohan null, Bhavanani A.B., Vijayalakshmi P., Krishnamurthy N. Effect of pranayam training on cardiac function in normal young volunteers. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2003; 47 (1): 27-33.
11. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18 (8): 891-975. doi: 10.1002/ejhf.592
12. Bernardi L., Porta C., Spicuzza L. et al. Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2002; 105 (2): 143-145. doi: 10.1161/hc0202.103311
13. Pullen P.R., Thompson W.R., Benardot D. et al. Benefits of yoga for African American heart failure patients. *Med Sci Sports Exerc.* 2010; 42 (4): 651-657. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181bf24c4
14. Oz Alkan H., Uysal H., Enç N., Yigit Z. Influence of Breathing Exercise Education Applied on Patients with Heart Failure on Dyspnoea and Quality of Sleep: A Randomized Controlled Study. *International Journal of Medical Research & Health Sciences,* 2017, 6 (9): 107-113.
15. Lachowska K., Bellwon J., Morys J., Gruchała M., Hering D. Slow breathing improves cardiovascular reactivity to mental stress and health-related quality of life in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Cardiol J.* 2020; 27 (6): 772-779. doi: 10.5603/CJ.a2019.0002
16. Drozd T., Bilo G., Debicka-Dabrowska D. et al. Blood pressure changes in patients with chronic heart failure

REFERENCES

1. Chaudhry S-P, Stewart G.C. Advanced Heart Failure: Prevalence, Natural History, and Prognosis. *Heart Fail Clin.* 2016; 12 (3): 323-333. doi: 10.1016/j.hfc.2016.03.001
2. Parshall M.B., Schwartzstein R.M., Adams L. et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185 (4): 435-452. doi: 10.1164/rccm.201111-2042ST
3. Martynenko T.I., Paraeva O.S., Chernogoryuk G.E., Dronov S.V. Verbal'nye deskriptory odyshki legochnogo i serdechnogo geneza. *sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2019; (6). URL: <https://science-education.ru/article/view?id=29318> doi: 10.17513/spno.29318
4. Grimm W., Kesper K., Cassel W., Timmesfeld N., Hildebrandt O., Koehler U. Cheyne-stokes respiration during wakefulness in patients with chronic heart failure. *Sleep Breath.* 2017; 21 (2): 419-426. doi: 10.1007/s11325-016-1433-x
5. Larina V.N., Bart B.Ya., Chukaeva N.I., Karpenko D.G., Zakharova M.I., Kul'bachinskaya O.M. Odyshka pri naklone vpered: svyaz' s ekhokardiograficheskimi parametrami i klinicheskimi iskhodami u patsientov pozhilogo vozrasta s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu. *Kardiologiya.* 2018; 58 (12): 36-44. doi: 10.18087/cardio.2018.12.10190
6. Cowie M.R., Woehrle H., Wegscheider K. et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnoea in systolic heart failure: results of the major substudy of SERVE-HF. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20 (3): 536-544. doi: 10.1002/ejhf.1048
7. Niewinski P. Carotid body modulation in systolic heart failure from the clinical perspective. *J Physiol (Lond).* 2017; 595 (1): 53-61. doi: 10.1113/JP271692
8. Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Begrambekova Yu.L. i dr. Rekomendatsii po naznacheniyu fizicheskikh trenirovok patsientam s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'.* 2017; T. 18, 1 (100): 41-66 (in Russian).
9. Wang M-H., Yeh M-L. Respiratory training interventions improve health status of heart failure patients: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Clin Cases.* 2019; 7 (18): 2760-2775. doi: 10.12998/wjcc.v7.i18.2760
10. Udupa K., Madanmohan null, Bhavanani A.B., Vijayalakshmi P., Krishnamurthy N. Effect of pranayam training on cardiac function in normal young volunteers. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2003; 47 (1): 27-33.
11. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18 (8): 891-975. doi: 10.1002/ejhf.592
12. Bernardi L., Porta C., Spicuzza L. et al. Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2002; 105 (2): 143-145. doi: 10.1161/hc0202.103311
13. Pullen P.R., Thompson W.R., Benardot D. et al. Benefits of yoga for African American heart failure patients. *Med Sci Sports Exerc.* 2010; 42 (4): 651-657. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181bf24c4
14. Oz Alkan H., Uysal H., Enç N., Yigit Z. Influence of Breathing Exercise Education Applied on Patients with Heart Failure on Dyspnoea and Quality of Sleep: A Randomized Controlled Study. *International Journal of Medical Research & Health Sciences,* 2017, 6 (9): 107-113.
15. Lachowska K., Bellwon J., Morys J., Gruchała M., Hering D. Slow breathing improves cardiovascular reactivity to mental stress and health-related quality of life in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Cardiol J.* 2020; 27 (6): 772-779. doi: 10.5603/CJ.a2019.0002
16. Drozd T., Bilo G., Debicka-Dabrowska D. et al. Blood pressure changes in patients with chronic heart failure

- undergoing slow breathing training. *Blood Press.* 2016; 25 (1): 4-10. doi: 10.3109/08037051.2016.1099800
17. Ubolnuar N., Tantisuwat A., Thaveeratitham P., Lertmaharit S., Kruapanich C., Mathiyakom W. Effects of Breathing Exercises in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Rehabil Med.* 2019; 43 (4): 509-523. doi: 10.5535/arm.2019.43.4.509
 18. Lin H-C., Chiang L-L., Ong J-H., Tsai K-L., Hung C-H., Lin C-Y. The effects of threshold inspiratory muscle training in patients with obstructive sleep apnea: a randomized experimental study. *Sleep Breath.* 2020; 24 (1): 201-209. doi: 10.1007/s11325-019-01862-y
 19. Hering D., Kucharska W., Kara T., Somers V.K., Parati G., Narkiewicz K. Effects of acute and long-term slow breathing exercise on muscle sympathetic nerve activity in untreated male patients with hypertension. *J Hypertens.* 2013; 31 (4): 739-746. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835eb2cf
 20. Lalande S., Cross T.J., Keller-Ross M.L., Morris N.R., Johnson B.D., Taylor B.J. Exercise Intolerance in Heart Failure: Central Role for the Pulmonary System. *Exercise and Sport Sciences Reviews.* 2020; 48 (1): 11-19. doi: 10.1249/JES.0000000000000208
 21. Laoutaris I.D., Adamopoulos S., Manginas A., Panagiotakos D.B., Cokkinos D.V., Dritsas A. Inspiratory work capacity is more severely depressed than inspiratory muscle strength in patients with heart failure: Novel applications for inspiratory muscle training. *Int J Cardiol.* 2016; 221: 622-626. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.102
 22. Laoutaris I.D. The "aerobic/resistance/inspiratory muscle training hypothesis in heart failure." *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25 (12): 1257-1262. doi: 10.1177/2047487318776097
 23. Беграмбекова Ю.Л., Каранадзе Н.А., Орлова Я.А. Нарушения системы дыхания при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2019; 59 (2S): 15-24. doi: 10.18087/cardio.2626
 24. Giallauria F., Piccioli L., Vitale G., Sarullo F.M. Exercise training in patients with chronic heart failure: A new challenge for Cardiac Rehabilitation Community. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2018; 88 (3): 987. doi: 10.4081/monaldi.2018.987
 25. Ribeiro J.P., Chiappa G.R., Callegaro C.C. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. *Rev Bras Fisioter.* 2012; 16 (4): 261-267. doi: 10.1590/s1413-35552012005000034
 26. Boushel R. Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. *Acta Physiol (Oxf).* 2010; 199 (4): 367-383. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02133.x
 27. Meyer F.J., Borst M.M., Zugck C. et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation.* 2001; 103 (17): 2153-2158. doi: 10.1161/01.cir.103.17.2153
 28. Сегизбаева М.О., Александрова Н.П. Влияние тренировки с использованием дыхательного тренажера ELEVATION TRAINING MASK 2.0 на функциональный резерв респираторной мускулатуры. *Физиология Человека.* 2018; Т. 44, 6: 59-66. doi: 10.1134/S0131164618060127
 29. Арутюнов Г.П., Ильина К.В., Колесникова Е.А., Рылова А.К., Шитова В.Г. Индивидуальные подходы к тренировкам дыхательной мускулатуры у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса. *Московская Медицина.* 2019; 6 (34): 12.
 30. Montemuzzo D., Fregonezi G.A., Pereira D.A., Britto R.R., Reid W.D. Influence of inspiratory muscle weakness on inspiratory muscle training responses in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014; 95 (7): 1398-1407. doi: 10.1016/j.apmr.2014.02.022
 31. Passino C., Giannoni A., Milli M., Polettii R., Emdin M. Recent knowledges on chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia in cardiovascular disease. *Recenti Prog Med.* 2010; 101 (7-8): 308-313.
 32. Игнатенко Г.А., Контовский Е.А., Дубовик А.В., Миль-
undergoing slow breathing training. *Blood Press.* 2016; 25 (1): 4-10. doi: 10.3109/08037051.2016.1099800
 17. Ubolnuar N., Tantisuwat A., Thaveeratitham P., Lertmaharit S., Kruapanich C., Mathiyakom W. Effects of Breathing Exercises in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Rehabil Med.* 2019; 43 (4): 509-523. doi: 10.5535/arm.2019.43.4.509
 18. Lin H-C., Chiang L-L., Ong J-H., Tsai K-L., Hung C-H., Lin C-Y. The effects of threshold inspiratory muscle training in patients with obstructive sleep apnea: a randomized experimental study. *Sleep Breath.* 2020; 24 (1): 201-209. doi: 10.1007/s11325-019-01862-y
 19. Hering D., Kucharska W., Kara T., Somers V.K., Parati G., Narkiewicz K. Effects of acute and long-term slow breathing exercise on muscle sympathetic nerve activity in untreated male patients with hypertension. *J Hypertens.* 2013; 31 (4): 739-746. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835eb2cf
 20. Lalande S., Cross T.J., Keller-Ross M.L., Morris N.R., Johnson B.D., Taylor B.J. Exercise Intolerance in Heart Failure: Central Role for the Pulmonary System. *Exercise and Sport Sciences Reviews.* 2020; 48 (1): 11-19. doi: 10.1249/JES.0000000000000208
 21. Laoutaris I.D., Adamopoulos S., Manginas A., Panagiotakos D.B., Cokkinos D.V., Dritsas A. Inspiratory work capacity is more severely depressed than inspiratory muscle strength in patients with heart failure: Novel applications for inspiratory muscle training. *Int J Cardiol.* 2016; 221: 622-626. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.102
 22. Laoutaris I.D. The "aerobic/resistance/inspiratory muscle training hypothesis in heart failure." *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25 (12): 1257-1262. doi: 10.1177/2047487318776097
 23. Беграмбекова Ю.Л., Каранадзе Н.А., Орлова Я.А. Нарушения системы дыхания при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2019; 59 (2S): 15-24 (in Russian). doi: 10.18087/cardio.2626
 24. Giallauria F., Piccioli L., Vitale G., Sarullo F.M. Exercise training in patients with chronic heart failure: A new challenge for Cardiac Rehabilitation Community. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2018; 88 (3): 987. doi: 10.4081/monaldi.2018.987
 25. Ribeiro J.P., Chiappa G.R., Callegaro C.C. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. *Rev Bras Fisioter.* 2012; 16 (4): 261-267. doi: 10.1590/s1413-35552012005000034
 26. Boushel R. Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. *Acta Physiol (Oxf).* 2010; 199 (4): 367-383. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02133.x
 27. Meyer F.J., Borst M.M., Zugck C. et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation.* 2001; 103 (17): 2153-2158. doi: 10.1161/01.cir.103.17.2153
 28. Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P. Vliyanie trenirovki s ispol'zovaniem dykhatel'nogo trenazhera ELEVATION TRAINING MASK 2.0 na funktsional'nyi rezerv respiratornoi muskulatury. *Fiziologiya Cheloveka.* 2018; Т. 44, 6: 59-66 (in Russian). doi: 10.1134/S0131164618060127
 29. Arutyunov G.P., Il'ina K.V., Kolesnikova E.A., Rylova A.K., Shitova V.G. Individual'nye podkhody k trenirovкам dykhatel'noi muskulatury u patientsov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu II-III funktsional'nogo klassa. *Moskovskaya Meditsina.* 2019; 6 (34): 12 (in Russian).
 30. Montemuzzo D., Fregonezi G.A., Pereira D.A., Britto R.R., Reid W.D. Influence of inspiratory muscle weakness on inspiratory muscle training responses in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014; 95 (7): 1398-1407. doi: 10.1016/j.apmr.2014.02.022
 31. Passino C., Giannoni A., Milli M., Polettii R., Emdin M. Recent knowledges on chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia in cardiovascular disease. *Recenti Prog Med.* 2010; 101 (7-8): 308-313.
 32. Ignatenko G.A., Kontovskii E.A., Dubovik A.V., Mil'ner I.A., Smirnova Ya.Yu., Bryzhataya Yu.O., Sergienko N.V.,

- нер И.А., Смирнова Я.Ю., Брыжатая Ю.О., Сергиенко Н.В., Ракитов Б.Л., Цыганок Т.В. Применение интервальной нормобарической гипокситерапии у больных с кардио-пульмональной патологией. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2018; Т. 22, 4: 22-25.
33. Novaes M.M., Palhano-Fontes F., Onias H. et al. Effects of Yoga Respiratory Practice (Bhastrika pranayama) on Anxiety, Affect, and Brain Functional Connectivity and Activity: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 467. doi: 10.3389/fpsy.2020.00467
34. Shinba T., Inoue T., Matsui T., Kimura K.K., Itokawa M., Arai M. Changes in Heart Rate Variability after Yoga are Dependent on Heart Rate Variability at Baseline and during Yoga: A Study Showing Autonomic Normalization Effect in Yoga-Naïve and Experienced Subjects. *Int J Yoga*. 2020; 13 (2): 160-167. doi: 10.4103/ijoy.IJOY_39_19
35. Garcia A.J., Koschnitzky J.E., Dashevskiy T., Ramirez J-M. Cardiorespiratory Coupling in Health and Disease. *Auton Neurosci*. 2013; V. 175, 1-2: 26-37. doi: 10.1016/j.autneu.2013.02.006
36. Беграмбекова Ю.Л., Каранадзе Н.А., Мареев В.Ю., Колесникова Е.А., Орлова Я.А. Комплексные тренировки дыхательной и скелетной мускулатуры у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–V функционального класса и низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка. Дизайн и обоснование. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020; 35 (2): 123-130. doi: 10.29001/2073-8552-2020-35-2-123-130
- Rakitov B.L., Tsyganok T.V. Primenenie interval'noi normobaricheskoi gipoksiterapii u bol'nykh s kardio-pul'monal'noi patologiei. *Vestnik gigiyeny i epidemiologii*. 2018; T. 22, 4: 22-25 (in Russian).
33. Novaes M.M., Palhano-Fontes F., Onias H. et al. Effects of Yoga Respiratory Practice (Bhastrika pranayama) on Anxiety, Affect, and Brain Functional Connectivity and Activity: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 467. doi: 10.3389/fpsy.2020.00467
34. Shinba T., Inoue T., Matsui T., Kimura K.K., Itokawa M., Arai M. Changes in Heart Rate Variability after Yoga are Dependent on Heart Rate Variability at Baseline and during Yoga: A Study Showing Autonomic Normalization Effect in Yoga-Naïve and Experienced Subjects. *Int J Yoga*. 2020; 13 (2): 160-167. doi: 10.4103/ijoy.IJOY_39_19
35. Garcia A.J., Koschnitzky J.E., Dashevskiy T., Ramirez J-M. Cardiorespiratory Coupling in Health and Disease. *Auton Neurosci*. 2013; V. 175, 1-2: 26-37. doi: 10.1016/j.autneu.2013.02.006
36. Begrambekova Yu.L., Karanadze N.A., Mareev V.Yu., Kolesnikova E.A., Orlova Ya.A. Kompleksnye trenirovki dykhatel'noi i skeletnoi muskulatury u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu III–V funktsional'nogo klassa i nizkoi i promezhutochnoi fraktsiei vybrosa levogo zheludochka. Dizain i obosnovanie. *Sibirskii zhurnal klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny*. 2020; 35 (2): 123-130 (in Russian). doi: 10.29001/2073-8552-2020-35-2-123-130

УДК [611.018.52:57.032]:[612.841:616-002.44-003.9]

Т.В. Олейник, Е.А. Михальченко, Э.А. Майлян, Н.И. Костецкая

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

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА НА РЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В РОГОВОЙ ОБОЛОЧКЕ ПРИ ЯЗВЕННОМ ЕЕ ПОРАЖЕНИИ

Тромбоцит представляет собой небольшую безъядерную клетку, предшественником которой является мегакариоцит. Это систематический и регулируемый процесс, который, как полагают, происходит либо в костном мозге, либо, как было показано недавно, в легких [1].

Тромбоциты содержат три типа гранул. Первый тип известен как плотные гранулы (бета-гранулы). Считается, что в каждом тромбоците находятся примерно 4-6 плотных гранул. Плотная гранула содержит более 200 небольших молекул, включая кальций, АТФ, АДФ, 5-НТ и адреналин, вызывающие прежде всего сосудистые реакции и агрегацию тромбоцитов. Второй тип гранул известен как альфа-гранулы, и сообщалось, что каждый тромбоцит содержит от 60 до 80 таких гранул. Альфа-гранула содержит ряд более крупных белков, которые высвобождаются либо на поверхность тромбоцитов, либо в кровотоки после секреции гранул. Третий тип гранул, содержащихся в тромбоцитах, – это лизосомальные гранулы, играющие важную роль в расщеплении белка [4].

Долгое время считалось, что основная роль тромбоцитов в кровообращении заключается в поддержании первичного гемостаза и кровотока в сосуде [2, 3].

Тромбоциты представляют собой потенциальный источник множества аутологических факторов роста и белков, участвующих в регенерации тканей [5, 8]. Факторы роста тромбоцитов впервые были обнаружены учеными R. Levi-Montalcini и S. Cohen в 1986 году [9]. В последнее время показана способность комплексной регуляции факторами роста структуры ткани и реакции на её повреждение, отмечена важная роль и эффективность использования факторов роста для восстановления поврежденных тканей [10].

Особенности морфологии и функции структур роговицы определяют длительность и специфичность заживления раневого дефекта. Роговица является одной из наиболее иннервируемых и наиболее чувствительных тканей ор-

ганизма, что обеспечивает защиту глаз. Также хорошая иннервация способствует быстрому заживлению различных повреждений. Нервные волокна проникают в роговицу и образуют субэпителиальное сплетение [34], следовательно, при язвенном поражении роговицы нарушается и ее чувствительность.

Медицина быстро продвигается к разработке менее инвазивных процедур и ускоренных методов лечения, которые в целом снижают заболеваемость и улучшают функциональное восстановление [5].

В последние годы внимание многих врачей привлекает технология, связанная с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) [13-17]. Тромбоциты способны секретировать разнообразные факторы роста: тромбоцитарный фактор роста PDGF (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), трансформирующий фактор роста (TGF- β 1, TGF- β 2), инсулиноподобный фактор роста (IGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и фактор роста нервов (NGF) [19-23]. Активация рецепторов факторов роста может стимулировать рост и дифференцировку клеток, ангиогенез, апоптоз или продукцию компонентов внеклеточного матрикса. Кроме того, ОТП содержит лейкоциты (WBC), которые могут способствовать заживлению ран, особенно в профилактике инфекции.

Существует множество методик получения ОТП, но, несмотря на положительные эффекты, описанные различными авторами, не существует единого подхода и единого протокола по изготовлению ОТП [24-28].

Основную роль в процессах репарации и регенерации выполняет тромбоцитарный фактор роста (PDGF), выделяющийся при активации или повреждении тромбоцитов. Кроме того, он сти-

мулирует секреторную, миграционную и пролиферативную активность мезенхимальных клеток [18, 31]. PDGF участвует в регуляции процессов острого воспаления, заживления ран и образования рубца, отвечает за клеточный рост, дифференцировку, секрецию цитокинов [11, 12].

Роль различных изоформ PDGF, несомненно, важна, однако эта область остается относительно неизученной.

PDGF-BB и PDGFR β участвуют в производстве коллагена [7]. По этой причине рекомбинантный человеческий PDGF-BB использовался в клинических исследованиях.

Слезы – это доступные и неинвазивные источники, из которых можно получить биомаркеры. При заболеваниях глаза состав слезной жидкости может значительно изменяться. Исследование иммунного статуса слезной жидкости (СЖ) при воспалительной офтальмопатологии является перспективным и в то же время малоизученным направлением для прогнозирования течения заболевания и оценки проведенного лечения.

ЦЕЛЬ

Изучить влияние PDGF-BB на скорость регенерации роговицы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в отделении микрохирургии глаза ДОКТМО находились 129 человек (129 глаз, 72 мужчины, 57 женщин) в возрасте от 18-ти до 55-ти лет с язвой роговой оболочки. Все больные были разделены на 3 группы (по 43 пациента) методом простой (случайной) рандомизации по дате обращения в клинику. Всем пациентам был проведен подробный информационный инструктаж относительно характера лечения, потенциальных осложнений и альтернативных вариантов лечения. У всех пациентов было получено информированное согласие на лечение.

Всем пациентам проводили следующие клинико-лабораторные исследования: общий анализ крови (особое внимание уделялось гематокриту, общему количеству тромбоцитов, среднему объему тромбоцитов), глюкоза крови натощак, коагулограмма, определение PDGF-BB в СЖ.

Визуальный осмотр больных проводили с применением биомикроскопии (ЩЛ-2Б), офтальмоскопии глазного дна (прямой налбный офтальмоскоп «SIGMA 100»). Чувствительность роговицы определяли с помощью тонкого волокна из ваты с подсчетом времени мигательного рефлекса по методике Faulkner W. J., 1997 г.

Пациентов распределили на три группы.

1-я группа – 43 (33,3%) пациента, которые получали традиционное лечение по стандартным схемам (цефуроксим внутривенно (в/в), субконъюнктивально (с/к), метрогил в/в, солкосерил с/к, диклоберл в/м; местно: левофлоксацин, диклофенак, солкосериловый глазной гель, масло облепихи, глазная мазь флоксал).

2-я группа – 43 (33,3%) пациента, которым наряду с традиционным лечением вводили антибиотик в строму роговицы (декларационный патент на корисну модель від 24.04.14 г № 8755/ЗУ/14).

3-я группа – 43 (33,3%) пациента, которые на фоне традиционного лечения получали сочетание интрастромального введения антибиотика в строму роговицы с инстилляцией ОТП, произведенной по методике Geerling G. и соавт. [33].

Инстиляция плазмы производилась со 2-го дня после интрастромального введения антибиотика. Определяя день, когда к лечению присоединяли ОТП, мы ориентировались на уменьшение клинических признаков воспаления [8]. Полученную плазму инстиллировали непосредственно на язвенный дефект роговицы и выдерживали 30 секунд по 1 капле 6 р/день.

Для каждого эксперимента одну пробирку Vacutainer использовали для определения исходного значения тромбоцитов в цельной крови.

Изучив литературные данные, мы выяснили, что среднее содержание тромбоцитарного фактора роста PDGF-BB в слезной жидкости у пациентов без какой-либо глазной патологии составляет $76,5 \pm 24,4$ пг/мл [28]. Клиническими исследованиями доказано, что концентрация PDGF-BB в СЖ у пациентов, перенесших эксимерлазерную фоторефракционную кератэктомию, возрастала на 2-е сутки после операции и сохранялась, но уже в меньшей концентрации, до 7-го дня после оперативного лечения [30].

Концентрацию PDGF-BB в слезной жидкости определяли у пациентов всех трех групп при поступлении, на 3-и, 7-е, 14-е сутки лечения и через 1 и 6 месяцев после лечения методом ИФА с использованием твердофазного сэндвича-ELISA. Для этого использовали иммуноферментные тест-системы Human PDGF-BB Quantikine (США).

Так же концентрацию PDGF-BB в слезной жидкости определяли у 32-х пациентов, не имеющих какой-либо глазной патологии.

Слезную жидкость набирали в утренние часы до инстиляции каких-либо препаратов. Слезотечение стимулировали поднесенным к носу комочком ваты, смоченным 10-процентным раствором нашатырного спирта. Слезу набирали из нижнего конъюнктивального свода одного глаза микрокапилляром в объеме 100 мкл и помещали в сухую герметичную пробирку. Сразу после

забора пробы СЖ замораживали при температуре -18°C . По данным литературы, свойства слезной жидкости после размораживания не меняются [32].

Плазму хранили при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ в стерильном флаконе.

Эффективность лечения оценивали по соотношению содержания PDGF-BB в СЖ и срокам эпителизации язв роговицы, а также по степени восстановления чувствительности роговицы. Сроки наблюдения пациентов – 6 месяцев.

При статистической обработке материала, учитывая нормальное распределение показателей, использовали параметрические статистические методы. Рассчитывали среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (δ), ошибку среднего (m), коэффициент парной корреляции Пирсона (r). Для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух несвязанных (независимых) выборок использовали двухвыборочный t-критерий Стьюдента, связанных выборок – парный t-критерий Стьюдента. При множественных сравнениях применяли метод Шеффе. При анализе частоты признака рассчитывали процент и ошибку репрезентативности. Статистически значимыми отличия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным лабораторных исследований, количество тромбоцитов в крови у всех пациентов

в среднем составило $251,6 \pm 17,2$ Г/л. Содержание тромбоцитов после центрифугирования равнялось $820 \pm 29,4$ Г/л. Среднее значение гематокрита в общем анализе крови соответствовало уровню $41,7 \pm 4,3$ %. Показатели коагулограммы у всех пациентов были в пределах нормы (табл. 1.).

PDGF-BB в слезной жидкости определялся как в контрольной группе, так и у пациентов трех групп, имеющих язву роговой оболочки, но в различной концентрации (табл. 2.). При поступлении статистически значимой разницы между тремя группами больных и контрольной группой по уровням PDGF-BB выявлено не было ($p > 0,05$). Однако у пациентов третьей группы, которые получали инстилляцию ОТП, уровень PDGF-BB в СЖ на 3-и сутки лечения был существенно выше ($p < 0,05$), чем у больных первой и второй групп. Необходимо указать, что эти данные сохранялись и при анализе результатов определения PDGF-BB на 7-е сутки лечения. Выявленная особенность пациентов на фоне инстилляций ОТП была нивелирована на 14-е сутки наблюдения. Также не было выявлено различий по уровню тромбоцитарного фактора роста в СЖ между группами и через 1 месяц и 6 месяцев.

Полученные данные сопоставимы со сроками эпителизации язвенного дефекта роговицы. Так, пик начала эпителизации у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп приходился на 7-е сутки лече-

Таблица 1.

Показатели коагулограммы (M \pm m)

Наименование	1 группа n=43	2 группа n=43	3 группа n=43	Норма
Протромбиновое время, сек	15,8 \pm 0,3	16,6 \pm 0,4	16,7 \pm 0,3	14-18
Протромбиновый индекс (по Квику), %	97,0 \pm 1,0	99,0 \pm 0,9	99,0 \pm 0,9	90-105
Тромбиновое время, сек	12,2 \pm 0,4	11,2 \pm 0,3	10,7 \pm 0,3	10-13

Таблица 2.

Уровень PDGF-BB в слезной жидкости, пг/мл

Сроки лечения	Группы			
	Контроль n=32	1 n=43	2 n=43	3 n=43
При поступлении	119,9 \pm 15,5)	157,9 \pm 10,4	152,7 \pm 10,3	159,7 \pm 11,0
3 сутки	-	141,3 \pm 11,3	138,0 \pm 9,8	183,9 \pm 11,7 *
7 сутки	-	123,4 \pm 10,7	120,6 \pm 11,3	169,1 \pm 8,6 **
14 сутки	-	128,7 \pm 11,1	121,7 \pm 10,3	157,8 \pm 10,3
1 месяц	-	121,3 \pm 12,1	121,3 \pm 10,4	137,8 \pm 10,9
6 месяцев	-	119,9 \pm 15,3	119,9 \pm 15,2	122,1 \pm 11,0

Примечание: * и ** – $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно по сравнению с группами 1 и 2.

ния (44,2%; 51,2%; 62,8% случаев соответственно), однако у пациентов третьей группы уже на вторые сутки лечения (после добавления ОТП) в 27,9% (12 глаз) случаев наблюдалось начало эпителизации язвенного дефекта.

Также следует отметить, что у пациентов первой группы сроки полной эпителизации язвы роговицы наблюдались и на 43-и сутки лечения (два пациента), у пациентов второй группы – на 31-е сутки лечения (один пациент), тогда как у трех пациентов третьей группы самый поздний срок полной эпителизации составил 25-е сутки лечения.

Что касается чувствительности роговой оболочки, то при поступлении у пациентов всех групп большой статистической разницы в степени ее снижения не было. На 14-е сутки лечения у пациентов третьей группы в 32,6±7,1% случаев (14 глаз) наблюдается восстановление чувствительности роговой оболочки.

Следует отметить, что на 21-е сутки лечения у пациентов первой и второй групп отмечаются высокие показатели снижения чувствительности роговицы, тогда как у пациентов третьей группы наблюдается выраженная положительная динамика, а именно: в 76,7±6,4% случаев (33 глаза) отмечается полное восстановление чувствительности, что практически в 7 раз больше, чем у пациентов первой группы, и в 6 раз больше, чем у пациентов второй группы.

Через 6 месяцев после окончания лечения у пациентов первой и второй групп чувствительность роговой оболочки все еще оставалась сниженной и только в 9,8±4,6% случаев (4 глаза) и в 14,0±5,3% случаев (6 глаз) соответственно чувствительность роговицы восстановилась до нормы. У пациентов третьей группы в 86,04±5,3%

случаев (37 глаз) определялась нормальная чувствительность роговицы, что в 6 раз превышает показатель пациентов второй группы и в 8 раз – пациентов первой группы. Следует также отметить, что в третьей группе уже с 21-х суток лечения отсутствовали пациенты с показателем «Отсутствие чувствительности».

Таким образом, можно сделать вывод, что у пациентов третьей группы на фоне повышения уровня PDGF-BB в СЖ происходит более быстрое восстановление не только анатомической целостности слоев роговицы, но и более полное восстановление физиологической целостности роговой оболочки по сравнению с традиционным методом лечения. Это свидетельствует о роли тромбоцитарного фактора роста BB в репарации роговицы. Уровень PDGF-BB в слезной жидкости прямо пропорционален срокам эпителизации роговицы.

ВЫВОДЫ

PDGF-BB является индуцируемым компонентом слезной жидкости. На фоне гиперсекреции слезной жидкости, вызванной язвой роговицы, отмечаются более высокие концентрации PDGF-BB у пациентов 3-й группы, получавших ОТП, на этапе эпителизации язвы роговицы – 3-и ($p < 0,05$) и 7-е сутки ($p < 0,01$) лечения.

Применение плазмы, обогащенной тромбоцитами в сочетании с интрастромальным введением антибиотика, позволяет повысить эффективность лечения язв роговой оболочки путем ускорения сроков эпителизации на 11,6% по сравнению с пациентами 2-й группы и на 18,6% по сравнению с пациентами 1-й группы, а также восстановить чувствительность роговицы уже на 14-е сутки лечения в 32,6±7,1% случаев.

Т.В. Олейник, Е.А. Михальченко, Э.А. Майлян, Н.И. Костецкая

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

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА НА РЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В РОГОВОЙ ОБОЛОЧКЕ ПРИ ЯЗВЕННОМ ЕЕ ПОРАЖЕНИИ

Тромбоциты представляют собой потенциальный источник множества аутологических факторов роста и белков, участвующих в регенерации тканей. Особенности морфологии и функции структур роговицы предопределяют длительность и специфичность заживления раневого дефекта. Активированные тромбоциты являются главным источником тромбоцитарного фактора роста PDGF-BB, который индуцирует хемотаксис лейкоцитов, макрофагов, фибробластов.

Цель: изучение влияния PDGF-BB на скорость регенерации роговицы.

Под наблюдением находились 129 пациентов (129 глаз) с язвой роговой оболочки. Первая группа боль-

ных (по 43 пациента в каждой группе) получала традиционное лечение. Второй группе пациентов к традиционному лечению добавлено интрастромальное введение антибиотика в роговицу. Третья группа больных получала комплексное лечение с добавлением инстилляций плазмы, обогащенной тромбоцитами.

Результаты исследования показали, что применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в сочетании с интрастромальным введением антибиотика позволяет повысить эффективность лечения язв роговой оболочки путем ускорения сроков эпителизации на 11,6% по сравнению с пациентами 2-й группы

и на 18,6% по сравнению с пациентами 1-й группы, а также восстановить чувствительность роговицы уже на 14-е сутки лечения в 32,6±7,1% случаев.

Уровень тромбоцитарного фактора роста-BB в слезной жидкости прямо пропорционален срокам

эпителизации роговицы.

Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами плазма, интрастромальное введение антибиотика, PDGF-BB, язва роговицы.

T.V. Oleinik, E.A. Mikhalchenko, E.A. Maylyan, N.I. Kostetskaya

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

THE INFLUENCE OF PLATELET GROWTH FACTOR ON REPARATIVE PROCESSES IN THE CORNEA IN CASE OF ULCERATIVE LESIONS.

Platelets represent a potential source of many autologous growth factors and proteins involved in tissue regeneration. Features of the morphology and function of corneal structures predetermine the duration and specificity of wound healing. Activated platelets are the main source of platelet growth factor PDGF-BB, which induces chemotaxis of leukocytes, macrophages, and fibroblasts.

Purpose: to study the effect of PDGF-BB on the rate of corneal regeneration.

The study included 129 patients (129 eyes) with corneal ulcers. The first group of patients (43 patients in each group) received traditional treatment. In the second group of patients, intrastromal administration of an antibiotic into the cornea was added to the traditional treatment. The third group of patients received complex treatment with the addition of platelet-rich plasma instillations.

The results of the study showed that the use of platelet-enriched plasma in combination with intrastromal administration of an antibiotic can increase the effectiveness of the treatment of corneal ulcers by accelerating the epithelialization time by 11.6% compared with group 2 patients and by 18.6% compared with for patients of the 1st group, it also allows to restore the sensitivity of the cornea already on the 14th day of treatment in 32.6 ± 7.1% of cases.

The level of platelet-derived growth factor-BB in the lacrimal fluid is directly proportional to the timing of corneal epithelialization.

Key words: platelet-rich plasma, intrastromal antibiotic administration, PDGF-BB, corneal ulcer.

ЛИТЕРАТУРА

- Lefrancais E., Ortiz-Munoz G., Caudrillier A., Mallavia B., Liu F, Sayah D.M. et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2017; 544 (7648): 105-109.
- Tomaiuolo M, Brass L.F, Stalker T.J. Regulation of platelet activation and coagulation and its role in vascular injury and arterial thrombosis. *Intervention Cardiology Clinics*. 2017; 6 (1): 1-12. doi: 10.1016/j.iccl.2016.08.001.
- Jackson S.P. Arterial thrombosis-insidious, unpredictable and deadly. *Nature Medicine*. 2011; 17 (11): 1423-1436. doi: 10.1038/nm.2515.
- Michael H. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36 (2): 195-198.
- Anitua E., Sánchez M., Orive G., Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*. 2007; 28 (31): 4551-4560.
- Po-Han Chen, Xiaoyan Chen, Xiaolin He. Platelet-derived growth factors and their receptors: structural and functional perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1834 (10): 2176-2186.
- Pierce G.F., Tarpley J.E., Tseng J., Bready J., Chang D., Kenney W.C., Rudolph R., Robson M.C., Vande Berg J, Reid P. et al. Detection of platelet-derived growth factor (PDGF)-AA in actively healing human wounds treated with recombinant PDGF-BB and absence of PDGF in chronic nonhealing wounds. *J Clin Invest*. 1995; 96: 1336-1350.
- Конторщикова К.Н., Шахова К.А., Янченко О.С., Тихомирова Ю.Р., Булат В.В., Булат А.В.. Определение тромбоцитарных факторов роста в небогатой тромбоцитами плазме. *Медицинский Альманах*. 2018; 2 (53): 41-44.
- Костюкович Н.Н. Первооткрыватель факторов роста и Нобелевский лауреат Стэнли Коэн. *Вестник фонда*

REFERENCES

- Lefrancais E., Ortiz-Munoz G., Caudrillier A., Mallavia B., Liu F, Sayah D.M. et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2017; 544 (7648): 105-109.
- Tomaiuolo M, Brass L.F, Stalker T.J. Regulation of platelet activation and coagulation and its role in vascular injury and arterial thrombosis. *Intervention Cardiology Clinics*. 2017; 6 (1): 1-12. doi: 10.1016/j.iccl.2016.08.001.
- Jackson S.P. Arterial thrombosis-insidious, unpredictable and deadly. *Nature Medicine*. 2011; 17 (11): 1423-1436. doi: 10.1038/nm.2515.
- Michael H. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36 (2): 195-198.
- Anitua E., Sánchez M., Orive G., Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*. 2007; 28 (31): 4551-4560.
- Po-Han Chen, Xiaoyan Chen, Xiaolin He. Platelet-derived growth factors and their receptors: structural and functional perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1834 (10): 2176-2186.
- Pierce G.F., Tarpley J.E., Tseng J., Bready J., Chang D., Kenney W.C., Rudolph R., Robson M.C., Vande Berg J, Reid P. et al. Detection of platelet-derived growth factor (PDGF)-AA in actively healing human wounds treated with recombinant PDGF-BB and absence of PDGF in chronic nonhealing wounds. *J Clin Invest*. 1995; 96: 1336-1350.
- Kontorshchikova K.N., Shakhova K.A., Yanchenko O.S., Tikhomirova Yu.R., Bulat V.V., Bulat A.V.. Opredelenie trombotsitarnykh faktorov rosta v neobogashchennoi trombotsitami plazme. *Meditinskii Al'manakh*. 2018; 2 (53): 41-44 (in Russian).
- Kostyukovich N.N. Pervootkryvatel' faktorov rosta i Nobel'skii laureat Stenli Koen. *Vestnik fonda fun-damental'nykh*

- фундаментальных исследований. 2011; 4: 112-144.
10. Pujol J.P., Chadjichristos C., Legendre F. et al. Interleukin-1 and transforming growth factor-beta 1 as crucial factors in osteoarthritic cartilage metabolism. *Connect Tissue Res.* 2008; 49: 293-297.
 11. Eren G., Gürkan A., Atmaca H., Dönmez A., Atila G. Effect of centrifugation time on growth factor and MMP release of an experimental platelet-rich fibrin-type product. *Platelets.* 2016; 27 (5): 427-432. doi: 10.3109/09537104.2015.1131253
 12. Sundman E.A., Cole B.J., Fortier L.A. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2011; 39 (10): 2135-2140. doi: 10.1177/0363546511417792.
 13. Arshdeep K., Kumaran M. Platelet-rich plasma in dermatology: Boon or a bane? *Ind J Dermatol Venereol Leprol.* 2014; 80: 5-14.
 14. Ахмеров Р., Зарудий Р., Рычкова И. с соавт. Плазмолifting (Plasmolifting). Лечение возрастной атрофии кожи богатой тромбоцитами аутоплазмой. *Эстетическая медицина.* 2011; 2: 181-187.
 15. Ачкасов Е.Е., Безуглов Э.Н., Ульянов А.А. с соавт. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике. *Биомедицина.* 2013; 4: 46-59.
 16. Dragonas P., Katsaros T., Avila-Ortiz G. et al. Effects of leukocyte-platelet-rich fibrin (LPRF) in different intraoral bone grafting procedures: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surgery.* 2019; V. 48, 2: 250-262.
 17. Soldatova L., Campbell R.G., Elkhatab A.H. et al. Role of Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin in Endoscopic Endonasal Skull Base Surgery Defect Reconstruction. *J Neurol Surgery Skull Base.* 2017; V. 78, 1: 59-62.
 18. Weibrich G., Kleis W.K.G., Hafner G., Hitzler W.E. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2002; V. 30, 2: 97-102.
 19. Attisano L., Wrana J.L. Signal transduction by the TGF-beta superfamily. *Science.* 2002; 296 (5573): 1646-1647. doi: 10.1126/science.1071809
 20. Park J.B., Matsuura M., Han K.Y. et al. Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. *J Periodontol.* 1995; 66 (6): 462-477. doi: 10.1902/jop.1995.66.6.462
 21. Wang J.-Y., Xie L.-X., Song X.-S., Zhao J. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in Shandong, 2005-2010. *Int J Ophthalmol.* 2011; 4 (5): 492-497.
 22. Oladigbolu K., Rafindadi A., Abah E., Samaila E. Corneal ulcers in a tertiary hospital in Northern Nigeria. *Ann Afr Med.* 2013; 12 (3): 165-170.
 23. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Алексеева И.Б., Романова И.Ю. Морфофункциональные особенности плазмы, богатой тромбоцитами, и ее применение в офтальмологии. *Офтальмология.* 2018; 15 (4): 388-393.
 24. Yamada Ch., King K.E., Ness P.M. Autologous serum eye drops: literature review and implications for transfusion medicine specialists. *Transfusion.* 2008; 48: 1245-1255.
 25. Lambiase A. Topical treatment with Nerve Growth Factor for Corneal Neurotrophic Ulcers. *Ar. J. Ophthalmol.* 1998; 388: 1174-1180.
 26. Lopez-Plandolit S. Plasma Rich in Growth Factors as a Therapeutic Agent for Persistent Corneal Epithelial Defects. *Cornea.* 2010; 29: 843-848.
 27. Quinto G.G., Campos M., Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq. Bras.Oftalmol.* 2008; 71: 1-6.
 28. Kojima T., Higuchi A., Goto E. et al. Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases. *Cornea.* 2008; V. 27, Suppl. 1: 25-30.
 29. Нероев В.В., Балацкая Н.В., Новикова А.Ю., Рябина М.В., Илюхин П.А. Известные и малоизученные гемопэтические и вазоактивные факторы роста при капиллярной гемангиоме сетчатки. *Медицинская иммунология.* 2020; T. 22, 5: 943-956.
 - issledovanii. 2011; 4: 112-144 (in Russian).
 10. Pujol J.P., Chadjichristos C., Legendre F. et al. Interleukin-1 and transforming growth factor-beta 1 as crucial factors in osteoarthritic cartilage metabolism. *Connect Tissue Res.* 2008; 49: 293-297.
 11. Eren G., Gürkan A., Atmaca H., Dönmez A., Atila G. Effect of centrifugation time on growth factor and MMP release of an experimental platelet-rich fibrin-type product. *Platelets.* 2016; 27 (5): 427-432. doi: 10.3109/09537104.2015.1131253
 12. Sundman E.A., Cole B.J., Fortier L.A. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2011; 39 (10): 2135-2140. doi: 10.1177/0363546511417792.
 13. Arshdeep K., Kumaran M. Platelet-rich plasma in dermatology: Boon or a bane? *Ind J Dermatol Venereol Leprol.* 2014; 80: 5-14.
 14. Akhmerov R., Zarudii R., Rychkova I. s soavt. Plasmolifting (Plasmolifting). Lechenie vozrastnoi atrofii kozhi bogatoi trombotsitami autoplazmoi. *Esteticheskaya meditsina.* 2011; 2: 181-187 (in Russian).
 15. Achkasov E.E., Bezuglov E.N., Ulyanov A.A. s soavt. Primenenie autoplazmy, obogashchennoi trombotsitami, v klinicheskoi praktike. *Biomeditsina.* 2013; 4: 46-59 (in Russian).
 16. Dragonas P., Katsaros T., Avila-Ortiz G. et al. Effects of leukocyte-platelet-rich fibrin (LPRF) in different intraoral bone grafting procedures: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surgery.* 2019; V. 48, 2: 250-262.
 17. Soldatova L., Campbell R.G., Elkhatab A.H. et al. Role of Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin in Endoscopic Endonasal Skull Base Surgery Defect Reconstruction. *J Neurol Surgery Skull Base.* 2017; V. 78, 1: 59-62.
 18. Weibrich G., Kleis W.K.G., Hafner G., Hitzler W.E. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2002; V. 30, 2: 97-102.
 19. Attisano L., Wrana J.L. Signal transduction by the TGF-beta superfamily. *Science.* 2002; 296 (5573): 1646-1647. doi: 10.1126/science.1071809
 20. Park J.B., Matsuura M., Han K.Y. et al. Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. *J Periodontol.* 1995; 66 (6): 462-477. doi: 10.1902/jop.1995.66.6.462
 21. Wang J.-Y., Xie L.-X., Song X.-S., Zhao J. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in Shandong, 2005-2010. *Int J Ophthalmol.* 2011; 4 (5): 492-497.
 22. Oladigbolu K., Rafindadi A., Abah E., Samaila E. Corneal ulcers in a tertiary hospital in Northern Nigeria. *Ann Afr Med.* 2013; 12 (3): 165-170.
 23. Fedoseeva E.V., Chentsova E.V., Borovkova N.V., Alekseeva I.B., Romanova I.Yu. Morfofunktsional'nye osobennosti plazmy, bogatoi trombotsitami, i ee primeneniye v oftal'mologii. *Oftal'mologiya.* 2018; 15 (4): 388-393 (in Russian).
 24. Yamada Ch., King K.E., Ness P.M. Autologous serum eye drops: literature review and implications for transfusion medicine specialists. *Transfusion.* 2008; 48: 1245-1255.
 25. Lambiase A. Topical treatment with Nerve Growth Factor for Corneal Neurotrophic Ulcers. *Ar. J. Ophthalmol.* 1998; 388: 1174-1180.
 26. Lopez-Plandolit S. Plasma Rich in Growth Factors as a Therapeutic Agent for Persistent Corneal Epithelial Defects. *Cornea.* 2010; 29: 843-848.
 27. Quinto G.G., Campos M., Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq. Bras.Oftalmol.* 2008; 71: 1-6.
 28. Kojima T., Higuchi A., Goto E. et al. Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases. *Cornea.* 2008; V. 27, Suppl. 1: 25-30.
 29. Neroyev V.V., Balatskaya N.V., Novikova A.Yu., Ryabina M.V., Ilyukhin P.A. Izvestnye i maloizuchennye gemopeticheskie i vazoaktivnye fakory rosta pri kapillyarnoi gemangiome setchatki. *Meditsinskaya immunologiya.* 2020; T. 22, 5: 943-956.

30. Vesaluoma M., Teppo A.-M., Grönhagen-Riska C., Tervo T. Platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) in tear fluid: a potential modulator of corneal wound healing following photorefractive keratectomy. *Current Eye Research*. 2009; 16: 825-831.
31. Заволока О.В., Бездітко П.А. Ефективність використання аутологічної сироватки крові у комплексному лікуванні бактеріальних виразок рогівки у хворих на цукровий діабет. *Офтальмологічний журнал*. 2020; 5 (496): 29-35.
32. Wandel D., Bernasconi L., Egger R. Stability and sterility of autologous serum eye-drops after long term storage. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2017; 24 (Suppl 1): A205.1-A205. doi:10.1136/ejhpharm-2017-000640.455.
33. Geerling G., MacLennan S., Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1467-1474. doi: 10.1136/bjo.2004.044347.
34. Иомдина Е.Н., Петров С.Ю., Антонов А.А., Новиков И.А., Пахомова И.А. Корнеосклеральная оболочка глаза: анализ структурно биомеханических особенностей в возрастном аспекте. *Офтальмология*. 2016; Т. 13, : 10-19. doi: 10.18008/1816-5095-2016-10-19.
- T. 22, 5: 943-956 (in Russian).
30. Vesaluoma M., Teppo A.-M., Grönhagen-Riska C., Tervo T. Platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) in tear fluid: a potential modulator of corneal wound healing following photorefractive keratectomy. *Current Eye Research*. 2009; 16: 825-831.
31. Zavaloka O.V., Bezditko P.A. Efektivnist' vikoristannya autologichnoi sirovatki krovi u kompleksnomu liku-vanni bakterial'nikh virazok rogivki u khvorikh na tsukrovii diabet. *Oftal'mologicheskii zhurnal*. 2020; 5 (496): 29-35 (in Ukrainian).
32. Wandel D., Bernasconi L., Egger R. Stability and sterility of autologous serum eye-drops after long term storage. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2017; 24 (Suppl 1): A205.1-A205. doi:10.1136/ejhpharm-2017-000640.455.
33. Geerling G., MacLennan S., Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1467-1474. doi: 10.1136/bjo.2004.044347.
34. Iomdina E.N., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Novikov I.A., Pakhomova I.A. Korneoskleral'naya obolochka glaza: analiz strukturno biomekhanicheskikh osobennostei v vozrastnom aspekte. *Oftal'mologiya*. 2016; T. 13, : 10-19. doi: 10.18008/1816 5095 2016-10-19 (in Russian).

УДК 618.132-009.7-036.12-084-085:614.21

О.А. Джеломанова, А.А. Железная, Т.И. Слюсарь-Оглух

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

РАСЧЕТ ОБЪЕМА ВЫБОРКИ, ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННЫХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ДЛЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

Проблема тазовых болей является одной из важнейших, сложных и далеко не решенных задач в гинекологии. Частота хронической тазовой боли в мире варьирует от 4 до 27% [1, 2]. Ученые Великобритании на основании проведенного эпидемиологического исследования сообщили, что шанс хронических тазовых болей среди женщин репродуктивного возраста увеличивается по сравнению с женщинами в пострепродуктивном периоде жизни (OR 2,43; 95% CI 1,69-3,48) [3]. Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) проявляется многофакторными патологическими состояниями, в связи с чем при ведении таких пациенток важен интегративный подход, направленный на все патологические процессы [1, 4-7]. Используемые в настоящее время лечебные мероприятия, включающие антибактериальную и противовоспалительную терапию, сопровождаются высокой медикаментозной нагрузкой, однако желаемая эффективность не достигается. Традиционная терапия, используемая при лечении женщин с СХТБ, на фоне стойкого психоэмоционального дисбаланса, не всегда обеспечивает улучшение состояния женщины. Еще чаще после кратковременного улучшения возникает рецидив заболевания. Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в изучении этиологии и патогенеза, внедрении новых методов диагностики, лечения и психологической реабилитации, проблема ведения пациенток с СХТБ до настоящего времени остается нерешенной. В то же время при лечении таких женщин наряду с медикаментозной терапией перспективным является использование немедикаментозных технологий, а именно физиотерапевтических методов, имеющих целенаправленное воздействие на органы и ткани, при которых не возникают аллергические реакции, лекарственная зависимость, нет побочных действий на другие органы.

Исследования проводятся с разными целями, однако, независимо от мотивации, важно, что-

бы они были соответствующего размера. Вопрос о том, каким должен быть объем выборки, является важным, но на практике им слишком часто пренебрегают. Так, при исследованиях с малым объемом выборки предполагаемый эффект обнаружить не удастся. В то же время набор чрезмерного количества пациентов, наряду с бесполезной тратой ресурсов, может быть неэтичным, особенно в рандомизированном исследовании, где необходимо установить ценность предлагаемой терапии, а излишнее увеличение размера выборки может привести к увеличению числа пациентов, получающих плацебо или менее эффективную помощь [8, 9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Рассчитать объем выборки, сформировать группы и оценить эффективность разработанных лечебных мероприятий для женщин репродуктивного возраста с синдромом хронической тазовой боли.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» и на базе Санатория «Золотой берег» (г. Евпатория).

Рассчитывали размер выборки с определением стандартизированной разности, с использованием номограммы Альтмана и с учетом поправки на возможное выбывание пациенток из исследования [9, 10]. В исследование вошли 110 пациенток репродуктивного возраста с СХТБ, из которых 56 женщин получали предложенные лечебные мероприятия, а 54 женщины пролечены традиционно.

© О.А. Джеломанова, А.А. Железная,
Т.И. Слюсарь-Оглух, 2022
© Университетская Клиника, 2022

Критерии включения в группы: наличие СХТБ, репродуктивный возраст (18-45 лет), согласие пациентки принимать участие в исследовании; критерии исключения: эндометриоз и другие гормонозависимые заболевания, синдром Аллена-Мастерса, онкологические заболевания, тазовая боль, вызванная экстрагенитальной патологией.

При предложенном подходе, кроме традиционной этиотропной медикаментозной терапии, пациентки получали физиотерапевтические методы лечения: компрессионно-вакуумную терапию с использованием аппарата МКВ-01 «Ива-вита» (Россия) – 10-15 сеансов длительностью по 5-7 минут; вагинальные орошения рапой Сакского озера, разведенной минеральной водой в концентрации 30 г/л при температуре 36-37°C, – 8-10 процедур продолжительностью по 15-20 минут; биоакустическую коррекцию с использованием аппарата «Синхро-С» (Россия) – 7-10 сеансов длительностью по 20-30 минут.

Сравнение показателей выполнялось с применением критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05. Клиническая эффективность предложенного подхода была оценена на основании трех параметров. Снижение относительного риска (Relative Risk Reduction, RRR) – относительное уменьшение частоты рецидивов в группе предложенных мероприятий по сравнению с таковой в группе традиционного лечения. Снижение абсолютного риска (Absolute risk reduction, ARR) – абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между группами предложенного и традиционного лечения. Число больных, которых необходимо лечить предложенным методом (Number needed to treat, NNT), чтобы предотвратить рецидив у одной пациентки, – это величина, обратная снижению абсолютного риска ($NNT = 1 / ARR$). К каждому из этих показателей рассчитывали 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). К каждому из этих показателей рассчитывали 95%-й доверительный интервал (95% ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основным показателем эффективности проведенного лечения является снижение частоты рецидивов СХТБ. Поэтому посчитали целесообразным рассчитывать размер выборки, необходимый для сравнения пропорций в двух группах одинакового размера, с расчетом стандартизированной разности и использованием номограммы Альтмана [9, 10] по формуле 1:

$$CP = \frac{(p_1 - p_2)}{\sqrt{[\bar{p}(1 - \bar{p})]}}$$

где CP – стандартизированная разность; p1 и p2 – доли признаков в сравниваемых группах; $\bar{p} = (p_1 + p_2) / 2$ – среднее из двух значений.

Для расчета выборки подошло исследование, посвященное оптимизации терапии хронических тазовых болей в гинекологической практике, в котором указанная автором частота рецидивов у женщин с хроническими тазовыми болями в сравниваемых группах составляла 48,1 и 16,7% [11]. Среднее значение двух групп в этом случае составило 32,4%, стандартизированная разница, рассчитанная по формуле 1, составила 0,67.

$$CP = \frac{(0,481 - 0,167)}{\sqrt{[0,324(1 - 0,324)]}} = 0,67$$

Для расчета объема выборки выбрана мощность, равная 90%. При нанесении рассчитанной стандартизированной разности и выбранной мощности на номограмме Альтмана проведена линия, размер выборки (N) составил 90 человек (рис. 1), то есть по 45 человек в группе.

Любой расчет размера выборки основан на общем количестве пациентов, необходимых для окончательного исследования, с учетом поправки на возможное выбывание пациенток из исследования, так как пациентки могут отказаться от участия в процессе исследования, могут дать неверные ответы на конкретные вопросы или отказаться отвечать на них, физические измерения могут иметь технические погрешности. Таким образом, для окончательного исследования требуется всего N пациенток, но ожидается, что часть (q) может выбыть до окончания исследования, поэтому целесообразно рассчитать количество пациентов по формуле 2, чтобы достичь окончательного желаемого размера выборки [9]:

$$N'' = \frac{N}{(1 - q)}$$

Предположим, что 20 % пациенток выбудут до окончания исследования.

$$N'' = \frac{90}{(1 - 0,2)} = 112,5$$

Таким образом, размер выборки целесообразно увеличить до 114 человек, приблизительно по 57 человек в группе.

В санатории «Золотой берег» (г. Евпатория) в течение 2017-2021 годов на лечении находились 600 пациенток репродуктивного возраста; в соответствии с принятыми критериями вклю-

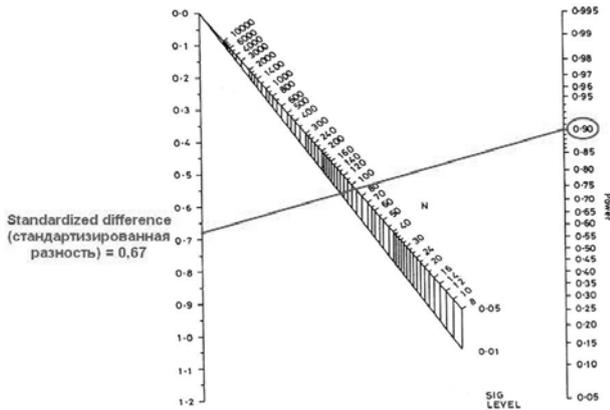


Рис. 1. Номограмма, показывающая расчет размера выборки для стандартизированной разности 0,67 и мощности 0,90.

чения и исключения для дальнейшего исследования были отобраны пациентки с СХТБ репродуктивного возраста, рандомизированные на две группы в зависимости от получаемых лечебных мероприятий. Пациентки под нечетным порядковым номером были распределены в группу предложенных мероприятий, под четным порядковым номером – в группу традиционного подхода. В процессе лечения из исследования выбыли 4 пациентки, из которых 3 – в связи с отъездом, а 1 отказалась от участия в исследовании в процессе лечения. Таким образом, основную группу составили 56 женщин, получавших предложенные лечебные мероприятия, группу сравнения – 54 женщины, лечившиеся традиционно (рис. 2).

Комплексное применение современных лечебных мероприятий с использованием физиотерапии способствовало исчезновению или снижению тазовой боли, улучшению качества жизни, психоэмоционального состояния, стабилизации сна. После завершения лечебных мероприятий у женщин, получавших предложенные мероприятия с использованием физиотерапии, боли исчезли полностью статистически значимо чаще, чем после традиционного лечения (94,6% (53/56) против 77,8% (42/54); $\chi^2_{(1)} = 5,29, p = 0,022$). Боли сохранялись, но с меньшей интенсивностью – соответственно у 5,4% (3/56) женщин, получавших предложенные мероприятия, и у 14,8% (8/54) – после традиционного лечения ($\chi^2_{(1)} = 1,78, p = 0,182$). На отсутствие эффекта от проведенного лечения указали только пациентки, получавшие традиционную терапию (7,4% (4/54)).

В течение года после проведенного лечения рецидив тазовой боли у пациенток с СХТБ, лечившихся с использованием фи-

зиотерапии, отмечен статистически значимо реже, чем у пациенток, получивших традиционную терапию (5,4% (3/56) против 29,6% (16/54); $\chi^2_{(1)} = 9,70, p = 0,002$). Использование предложенных мероприятий с применением физиотерапии у пациенток с СХТБ, по сравнению с традиционным подходом, снижает риск возникновения рецидивов – 0,18 (95% ДИ 0,06-0,59).

При оценке клинической значимости предложенных лечебных мероприятий для пациенток с СХТБ с включением физиотерапевтических процедур было установлено, что снижение относительного риска составило 81,9% (95% ДИ 41,4-94,4%), значения этого показателя превышают 50%, что соответствует клинически значимому эффекту. Снижение абсолютного риска составило 24,3% (95% ДИ 10,7-37,8%). Число пациенток, которых необходимо лечить, составило 4 (95% ДИ 3-9) и указывало на то, что для предотвращения рецидива тазовой боли у одной женщины надо лечить, используя предложенный подход с применением физиотерапии, четырех пациенток.

Представленные ближайшие и отдаленные результаты лечения пациенток репродуктивного возраста с СХТБ свидетельствуют о высокой клинической эффективности предложенных мероприятий с использованием компрессионно-вакуумной терапии, вагинальных орошений и биоакустической коррекции, по сравнению с традиционной терапией.

Выводы

Использование определения стандартизированной разности, номограммы Альтмана, с учетом поправки на возможное выбывание пациенток из исследования позволило рассчитать размер выборки и сформировать группы для проведения исследования.

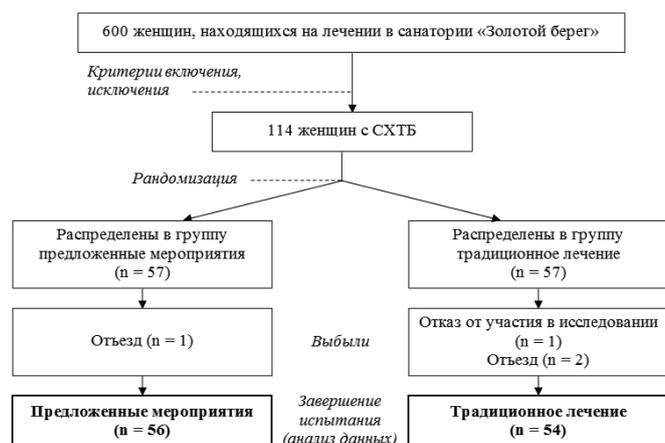


Рис. 2. Формирование групп с использованием рандомизации.

Применение предложенных мероприятий с включением компрессионно-вакуумной терапии, вагинальных орошений и биоакустической коррекции для пациенток репродуктивного воз-

раста с СХТБ, по сравнению с традиционным лечением, позволяет снизить риск рецидивов тазовых болей. Клинически доказана эффективность использования предложенного подхода.

О.А. Джеломанова, А.А. Железная, Т.И. Слюсарь-Оглух

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

РАСЧЕТ ОБЪЕМА ВЫБОРКИ, ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННЫХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ДЛЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

Цель. Рассчитать объем выборки, сформировать группы и оценить эффективность разработанных лечебных мероприятий для женщин репродуктивного возраста с синдромом хронической тазовой боли.

Материалы и методы. Расчет размера выборки проводился с определением стандартизированной разности, использованием номограммы Альтмана и с учетом поправки на возможное выбывание пациенток из исследования. В исследование вошли 110 пациенток репродуктивного возраста с синдромом хронической тазовой боли, из которых 56 женщин получали предложенные лечебные мероприятия с применением физиотерапевтических методов (компрессионно-вакуумная терапия, вагинальные орошения рапой Сакского озера, биоакустическая коррекция), а 54 женщины пролечены традиционно.

Результаты. Использование определения стандартизированной разности, номограммы Альтмана, поправки на возможное выбывание пациенток из исследования позволило рассчитать размер выборки и сформировать группы для проведения исследования. При применении лечебных мероприятий с использованием физиотерапии тазовые боли исчезли полно-

стью статистически значимо чаще, чем после традиционного лечения (94,6% против 77,8%; $\chi^2(1) = 5,29$, $p = 0,022$), рецидив тазовой боли в течение года отмечен статистически значимо реже (5,4% против 29,6%; $\chi^2(1) = 9,70$, $p = 0,002$). Клинически доказана эффективность использования предложенного подхода: снижение относительного риска соответствует клинически значимому эффекту – 81,9% (95% ДИ 41,4-94,4%); снижение абсолютного риска составляет 24,3% (95% ДИ 10,7-37,8%); число пациенток, которых необходимо лечить, – 4 (95% ДИ 3-9).

Вывод. Представленные ближайшие и отдаленные результаты лечения пациенток репродуктивного возраста с синдромом хронической тазовой боли свидетельствуют о более высокой клинической эффективности предложенных мероприятий с использованием компрессионно-вакуумной терапии, вагинальных орошений и биоакустической коррекции, по сравнению с традиционной терапией.

Ключевые слова: синдром хронической тазовой боли, репродуктивный возраст, размер выборки, номограмма Альтмана, лечение, профилактика, физиотерапия.

О.А. Dzhelomanova, А.А. Zheleznyaya, Т.И. Slusar-Oglukh

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

CALCULATION OF THE SAMPLE VOLUME, FORMATION OF GROUPS AND EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE DEVELOPED TREATMENT AND PREVENTIVE MEASURES FOR WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME

Objective: Calculate the sample size, form groups and evaluate the effectiveness of the developed treatment measures for women of reproductive age with chronic pelvic pain syndrome.

Materials and methods. The sample size calculation was performed with the calculation of the standardized difference, using the Altman nomogram and taking into account the correction for possible dropout of patients from the study. The study included 110 patients of reproductive age with chronic pelvic pain syndrome, of whom 56 women received the proposed therapeutic measures using physiotherapeutic measures (compression-vacuum therapy, vaginal irrigation with brine from Saki Lake, bioacoustic correction), and 54 women were traditionally treated.

Results. Using the calculation of the standardized difference, Altman's nomogram, correction for possible

dropout of patients from the study allowed us to calculate the sample size and form groups for the study. When applying therapeutic measures using physiotherapy, pelvic pain disappeared completely statistically significantly more often than after traditional treatment (94.6% versus 77.8%; $\chi^2(1) = 5.29$, $p = 0.022$), recurrence of pelvic pain within a year noted statistically significantly less frequently (5.4% versus 29.6%; $\chi^2(1) = 9.70$, $p = 0.002$). The effectiveness of using the proposed approach has been clinically proven: a relative risk reduction corresponds to a clinically significant effect – 81.9% (95% CI 41.4–94.4%); the absolute risk reduction is 24.3% (95% CI 10.7–37.8%); the number needed to treat is 4 (95% CI 3–9).

Conclusion. The presented short-term and long-term results of treatment of patients of reproductive age with chronic pelvic pain syndrome indicate a higher clinical

effectiveness of the proposed measures with the use of compression-vacuum therapy, vaginal irrigation and bioacoustic correction, compared with traditional therapy.

Key words: chronic pelvic pain syndrome, reproductive age, sample size, Altman nomogram, treatment, prevention, physiotherapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хронический тазовый болевой синдром. От нового в понимании этиопатогенеза к новому в диагностике и терапии. Клиническая лекция. Оразов М.Р., Симоновская Х.Ю., Рябинкина Т.С.; под ред. В. Е. Радзинского. М.: StatusPraesens; 2016. 24.
2. Ahangari A. Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review. *Pain Physician*. 2014; 17 (2): E141-E147.
3. Ayorinde A.A., Bhattacharya S., Druce K.L., Jones G.T., Macfarlane G.J. Chronic pelvic pain in women of reproductive and post-reproductive age: a population-based study. *Eur. J. Pain*. 2017; 21 (3): 445-455. doi:10.1002/ejp.938
4. Яроцкая Е.Л. Тазовые боли у женщин: вопросы диагностики и лечения. *Consilium medicum*. 2016; 18 (6): 82-86.
5. Ayorinde A.A., Macfarlane G.J., Saraswat L., Bhattacharya S. Chronic pelvic pain in women: an epidemiological perspective. *Womens Health (Lond)*. 2015; 11 (6): 851-64. doi: 10.2217/whe.15.30
6. Chronic Pelvic Pain: ACOG Practice Bulletin, Number 218. *Obstet Gynecol*. 2020; 135 (3): e98-e109. doi: 10.1097/AOG.0000000000003716
7. Grinberg K., Sela Y., Nissanholtz-Gannot R. New Insights about Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS). *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (9): 3005. doi: 10.3390/ijerph17093005
8. Noordzij M., Dekker F.W., Zoccali C., Jager K.J. Sample size calculations. *Nephron Clin Pract*. 2011; 118 (4): c319-c323. doi: 10.1159/000322830
9. Whitley E., Ball J. Statistics review 4: sample size calculations. *Crit Care*. 2002; 6 (4): 335-341. doi: 10.1186/cc1521
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002. 312.
11. Демирова Р.Р. Оптимизация терапии хронических тазовых болей в гинекологической практике: автореф. дис. ... канд мед. наук. Волгоград; 2008. 23.

REFERENCES

1. Khronicheskii tazovyi bolevoi sindrom. Ot novogo v ponimanii etiopatogeneza k novomu v diagnostike i terapii. Klinicheskaya lektsiya. Orazov M.R., Simonovskaya Kh.Yu., Ryabinkina T.S.; pod red. V. E. Radzinskogo. M.: StatusPraesens; 2016. 24 (in Russian).
2. Ahangari A. Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review. *Pain Physician*. 2014; 17 (2): E141-E147.
3. Ayorinde A.A., Bhattacharya S., Druce K.L., Jones G.T., Macfarlane G.J. Chronic pelvic pain in women of reproductive and post-reproductive age: a population-based study. *Eur. J. Pain*. 2017; 21 (3): 445-455. doi:10.1002/ejp.938
4. Yarotskaya E.L. Tazovye boli u zhenshchin: voprosy diagnostiki i lecheniya. *Consilium medicum*. 2016; 18 (6): 82-86 (in Russian).
5. Ayorinde A.A., Macfarlane G.J., Saraswat L., Bhattacharya S. Chronic pelvic pain in women: an epidemiological perspective. *Womens Health (Lond)*. 2015; 11 (6): 851-64. doi: 10.2217/whe.15.30
6. Chronic Pelvic Pain: ACOG Practice Bulletin, Number 218. *Obstet Gynecol*. 2020; 135 (3): e98-e109. doi: 10.1097/AOG.0000000000003716
7. Grinberg K., Sela Y., Nissanholtz-Gannot R. New Insights about Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS). *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (9): 3005. doi: 10.3390/ijerph17093005
8. Noordzij M., Dekker F.W., Zoccali C., Jager K.J. Sample size calculations. *Nephron Clin Pract*. 2011; 118 (4): c319-c323. doi: 10.1159/000322830
9. Whitley E., Ball J. Statistics review 4: sample size calculations. *Crit Care*. 2002; 6 (4): 335-341. doi: 10.1186/cc1521
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002. 312.
11. Demirova R.R. Optimizatsiya terapii khronicheskikh tazovykh bolei v ginekologicheskoi praktike: avto-ref. dis. ... kand med. nauk. Volgograd; 2008. 23 (in Russian).

УДК 616.314-77-083+615.242

И.В. Бугорков, Н.Ю. Грицкевич, И.П. Шелякова, О.Ю. Веденина

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

ИЗБИРАТЕЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ СРЕДСТВ ЛИЧНОЙ ГИГИЕНЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСЪЕМНЫМИ ОРТОПЕДИЧЕСКИМИ КОНСТРУКЦИЯМИ

Современные исследования в клинической стоматологии, основанные на данных ВОЗ, свидетельствуют о том, что конец XX – начало XXI века ознаменовались снижением уровня распространенности стоматологических заболеваний в мире за счет появления новых клинических схем и протоколов профилактических и лечебных мероприятий. Однако в России и странах Евро-Азиатского Союза уровень стоматологической заболеваемости остается достаточно высоким [1]. Поэтому изучение кариозного процесса, заболеваний тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта (СОПР), а также близлежащих органов и систем челюстно-лицевой области не теряет своей актуальности [2, 6]. Достаточно быстро расширяющийся спектр проблем и предметов изучения в современной стоматологии ведет за собой развитие более технологичного подхода к превентивным мерам во всех разделах стоматологии [1, 7].

Возникновение воспалительных заболеваний тканей пародонта и СОПР очень часто является результатом неправильного выбора ортопедических методов лечения [2, 5]. В частности, данная проблема характерна для пациентов с несъемными пластмассовыми конструкциями и микропротезами [3].

Чаще всего воспалительные процессы в тканях пародонта и СОПР отмечаются при использовании в ортопедических методах лечения пластмасс акрилового ряда. По данным ранее проведенных исследований, несъемные ортопедические конструкции изготавливаются из пластмасс акрилового ряда практически в 50% случаев [4].

Патологическое влияние на организм человека при применении акриловых пластмасс в стоматологической практике происходит за счет продуктов поверхностного эрозирования пластмассовых конструкций и элиминации компонентов акриловых пластмасс, в состав которых входят метилметакрилат, соединения метакриловой и акриловой кислот, пластификаторы, замутнители, красители и катализаторы. Первые проявления осложнений наблюдаются

чаще всего после фиксации ортопедических конструкций в полости рта, в гарантийные сроки, за счет их физико-химических свойств, нарушения медико-технологических стандартов и технологий изготовления протезов [3].

Механическое воздействие на пластмассовую ортопедическую конструкцию, например, при чистке зубов, приводит к проявлению микрошероховатостей на её поверхности. Микрошероховатости впоследствии создают условия для образования ретенционных пунктов для обсемененности поверхности ортопедических конструкций микроорганизмами [8].

В придесневой области пластмассовой ортопедической конструкции формируются условия для размножения бактерий и грибов, которые поражают не только ткани пародонта, СОПР, но и натуральные зубы в полости рта [2, 5].

У пациентов с несъемными ортопедическими конструкциями из акриловых пластмасс происходит выраженное снижение гигиенических показателей [6].

Гигиенические мероприятия являются ведущим компонентом профилактики стоматологических заболеваний, которые включают в себя коммунальную, профессиональную и личную гигиену [3, 7].

Профессиональная гигиена в стоматологии постоянно совершенствуется, современные технологии позволяют разрабатывать и усовершенствовать аппаратные методики – световые, ультразвуковые, лазерные и др., которые способствуют удалению зубной бляшки, мягких и твердых зубных отложений, грануляций из патологических зубодесневых карманов, полировки поверхности зубов, минимизируют риски травматизации тканей пародонта и СОПР, препятствуют нарушению целостности поверхностного слоя ортопедических конструкций [1].

Покупка зубной пасты для личной гигиены является обыденным делом – обычно выбира-

ют то средство, которое нравится всем членам семьи (упаковка, органолептические свойства и т.п.), без учета назначений стоматолога. На целевом рынке регулярно появляются новые зубные пасты с комбинированными свойствами, например антибактериальные, отбеливающие, восстанавливающие и т. д., в разнообразии которых сложно разобраться без помощи профессионала [8]. Поэтому очевидна актуальность поиска новых подходов в профилактической направленности работы стоматологической службы и научном обосновании подбора лечебно-профилактических средств личной гигиены полости рта с учетом индивидуальных стоматологических особенностей пациентов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние лечебно-комбинированных зубных паст с отбеливающим эффектом на состояние тканей и органов полости рта у пациентов с несъемными ортопедическими конструкциями, изготовленными из акриловых пластмасс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинике кафедры стоматологии ФИПО (в период с декабря 2020 года по февраль 2021 года) наблюдались 36 пациентов в возрасте 35-45 лет, обоюбого пола, не имеющие в анамнезе системных заболеваний с диагнозами: болезни твердых тканей зубов, у которых было проведено ортопедическое лечение несъемными ортопедическими конструкциями из акриловой пластмассы Синма-М. Наблюдаемые пациенты были разделены на основную группу и группу сравнения, каждая из которых состояла из 18 пациентов. Диагностика болезней твердых тканей зубов проведена в соответствии с МКБ-10 (К 00.3; К 00.40-00.49). Пациентам были проведены обследования с использованием социологических, клинических и дополнительных методов исследования. От всех пациентов было получено добровольное согласие на участие в данном исследовании, а также на обработку их персональных данных.

Во время проведения социологических методов исследования использовали метод анкетирования и метод концептуального моделирования.

Вопросник для анкетирования разрабатывался непосредственно для данного исследования и включал в себя социальный статус пациента, выбор индивидуальных гигиенических средств для полости рта, оценку их эффективности и т.д. Клинические и аппаратные исследования проводили в двух исследуемых группах пациентов в гарантийные и постгарантийные сро-

ки (11-16 месяцев) после проведенного ортопедического лечения конструкциями, изготовленными из акриловой пластмассы Синма-М. Во время клинических исследований оценивали гигиенический индекс (ГИ) по Федорову-Володкиной, глубину зубодесневых карманов (с помощью градуированного пародонтального зонда и компьютерного анализа). Дополнительные методы включали в себя оценку с помощью панорамной и прицельной рентгенографии, использовался фотографический метод, проведено интраоральное исследование цвета десны RGB по Ишихару.

Изучение статистических форм отчетности – медицинских карт стоматологических больных (форма 43/у) – позволило установить, что объективные данные обеих групп были сопоставимы и реальных отличий не имели. Все пациенты были разделены на две равноценные группы с помощью таблицы случайных чисел. Каждой группе использовала лечебно-комбинированную зубную пасту с отбеливающим эффектом.

Основной группе пациентов мы рекомендовали зубную пасту-гель «ROCS PRO – Кислородное отбеливание». В соответствии с заявленными характеристиками в данной пасте абразивные компоненты отсутствуют (RDA близок к нулю), активные вещества представлены пирофосфатами, пероксидом карбамида 2%, папаином, глицерофосфатом кальция, паста не содержит фтористых соединений.

Группе сравнения мы рекомендовали зубную пасту с отбеливающим эффектом «Colgate Optic White». Представленные производителем характеристики пасты указывают на содержание в составе 2% пероксида карбамида. Данный компонент используется, в том числе, и для профессионального химического отбеливания зубов, но в более высокой концентрации. По мнению производителей, паста способна осветлить зубы на 1-2 тона по шкале Vita. В составе пасты заявлено абразивное вещество – гидратированный диоксид кремния, поэтому контролируемая абразивность составляет по RDA – 70. Активность отбеливающего эффекта определяется содержащимися в составе пероксидом карбамида и папаином. Также в состав входят пирофосфат и монофторфосфат. Содержание фторидов – 1500 ppm.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программ Biostat, «Statistica 6.0 for Windows» фирмы «StatSoft, Ink.». Для вычисления статистически значимых средних величин в парных сравнениях использовался t-критерий Стьюдента. Если распределение изучаемых параметров не соответствовало нормальному Гауссовому распределению, применялся непараметрический метод

и сравнение велось по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона. При малом числе наблюдений, когда общая статистическая совокупность дробилась на группы, достоверность результатов рассчитывалась с использованием одностороннего варианта точного критерия Фишера (корреляционный анализ Пирсона и односторонний вариант точного критерия Фишера использовался при расчете многокомпонентного критерия RGB по Ишихару). Различия признавались значимыми при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вошедшие в исследование пациенты являлись инженерно-техническими работниками горнопромышленного комплекса, анамнестические данные в подгруппах были идентичными: жалобы на наличие выраженного зубного налета в области ортопедических конструкций и прилегающих зубах, изменение цвета зубов и десны в пришеечной области искусственной коронки, эпизодически возникающую отечность десневого края.

Данные обследованных пациентов, согласно Ф-43/у, на момент ортопедического лечения соответствовали нормативным показателям: СОПР бледно-розовая, что соответствовало $22,11 \pm 0,14\%$ RGB по Ишихару, GI составлял $1,16 \pm 0,17$ балла, зубодесневой карман соответствовал физиологической норме – $0,63 \pm 0,15$ мм. Посредством анкетирования было установлено, что пациенты хаотично приобретали понравившиеся им пасты, с учетом своих материальных возможностей.

Контрольный осмотр через 11 месяцев наглядно продемонстрировал, что индексные по-

казатели после проведенного ортопедического лечения имеют существенные отличия от исходных значений (см. табл.). Изменение показателей обусловлено тем, что ранее использованные зубные пасты были малоэффективны, на что указывает GI Федорова-Володкиной: показатели варьировали от 1,16 до 3,01, что подтверждается при интраоральных исследованиях аккумулярованием мягкого зубного налета в пришеечной области искусственных коронок и рядом стоящих естественных зубов. Определяются изменения в СОПР – красный цвет (RGB) по Ишихару, начальные гингивальные признаки воспаления (от 22,1 до 44,0%). В 3,21% случаев цвет СОПР в пришеечной области искусственных коронок менялся в сторону синего, что свидетельствует о формировании пигментированных твердых зубных отложений. На протяжении 11-16 месяцев показатели глубины зубодесневого кармана оставались в пределах нормативных показателей – от 0,63 до 0,66 мм, но с учетом GI и интраорального исследования существует высокая степень развития острых и хронических форм заболеваний пародонта.

В соответствии с планом исследования пациенты в течение 2-х месяцев в основной группе применяли зубную пасту-гель «ROCS PRO – Кислородное отбеливание», что в результате позволило снизить показатель GI Федорова-Володкиной с $2,89 \pm 0,91$ до $1,62 \pm 0,05$. Интраоральные методы исследования наглядно продемонстрировали снижение показателя (RGB) в 2 раза – с 43,7 до 24,7%. Соответственно воздействие папаина способствовало разрыхлению белковой матрицы зубного налета, а пирофосфаты препятствовали отложению на зубах пигментов, мягкого налета и зубного камня.

Таблица.

Оценка индексных показателей во время проведения исследования

Клинические индексы	Временной промежуток после ортопедического лечения	Группа сравнения n=18	Основная группа n=18
Глубина зубодесневого кармана	11 месяцев	$0,65 \pm 0,14$	$0,64 \pm 0,16$
	12 месяцев.	$0,6 \pm 0,89$	$0,66 \pm 0,11$
	16 месяц.	$0,64 \pm 0,95$	$0,65 \pm 0,14$
GI Федорова-Володкиной	11 месяцев	$3,01 \pm 0,09$	$2,89 \pm 0,91$
	12 месяцев	$1,57 \pm 0,09$	$1,71 \pm 0,39$
	16 месяцев	$1,43 \pm 0,23$	$1,62 \pm 0,05$
Цвет СОПР (RGB) по Ишихару,	11 месяцев	$44,01 \pm 0,23$	$43,79 \pm 0,23$
	12 месяцев	$31,06 \pm 0,23$	$27,45 \pm 0,23$
	16 месяцев	$30,62 \pm 0,12$	$24,72 \pm 0,33$

В группе сравнения, где применялась зубная паста «Colgate Optic White», были получены показатели ГИ Федорова-Володкиной более высокие, чем в основной группе, – $1,43 \pm 0,23$ в сравнении с $1,62 \pm 0,05$, за счет включенных в состав зубной пасты абразивных компонентов (гидратированного диоксида кремния).

Интраоральные исследования показали, что гидратированный диоксид кремния при механических воздействиях перераздражает и частично травмирует роговой слой СОПР, что подтверждено цифровыми показателями – 30,6 в сравнении с 24,7% в основной группе.

В основу фотографического метода был положен анализ полученных цифровых изображений на основе объективности и беспристрастности. В контрольные сроки была сделана серия снимков с помощью цифрового фотоаппарата Canon и объектива для макросъемки RF 15-35mm f/2.8 L IS. Компьютерный анализ цифровых изображений в группе сравнения позволил установить увеличение количества царапин на поверхности пластмассовых ортопедических конструкций в 2 раза, по сравнению с основной группой.

Анализ представленных клинических наблюдений демонстрирует преимущества и недостатки лечебно-комбинированных зубных паст с отбеливающим эффектом у пациентов с несъемными ортопедическими конструкциями, изготовленными из акриловых пластмасс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования наглядно продемонстрировали, что зубные пасты «ROCS PRO – Кислородное отбеливание» и «Colgate Optic White», являющиеся лечебно-комбинированными зубными пастами, действуют эффективно на ткани и органы полости рта при их применении. Данные зубные пасты возможно рекомендовать пациентам с заболеваниями твердых тканей зубов и тканей пародонта в тех случаях, когда происходит интенсивное образование мягкого зубного налета. Входящие в их состав активные компоненты обеспечивают очищающее и отбеливающее действие, это подтверждается показателем ГИ Федорова-Володкиной в процессе исследования.

В результате исследования было установлено, что зубная паста «Colgate Optic White» обладает большими абразивными свойствами за счет включенного в ее состав гидратированного диоксида кремния. Это негативно влияет на ортопедические конструкции, изготовленные из пластмасс акрилового ряда.

При наличии в полости рта несъемной ортопедической конструкции, изготовленной из пластмассы акрилового ряда, оптимально использовать пасту-гель «ROCS PRO – Кислородное отбеливание», которая обладает вышеперечисленными свойствами, но при этом минимизирует риски возникновения преждевременной микрошероховатости протеза.

И.В. Бугорков, Н.Ю. Грицкевич, И.П. Шелякова, О.Ю. Веденина

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

ИЗБИРАТЕЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ СРЕДСТВ ЛИЧНОЙ ГИГИЕНЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСЪЕМНЫМИ ОРТОПЕДИЧЕСКИМИ КОНСТРУКЦИЯМИ

Быстро расширяющийся спектр проблем и предметов изучения в современной стоматологии ведет к развитию более технологичного подхода к разработке превентивных мер во всех разделах стоматологии. Одним из элементов этиопатогенеза развития стоматологических заболеваний у пациентов с несъемными ортопедическими конструкциями в постгарантийный период является некомпетентный подбор лечебно-комбинированных зубных паст. Применяя

зубные пасты с отбеливающим эффектом в полости рта с несъемными ортопедическими конструкциями, изготовленными из пластмасс акрилового ряда, стоит обратить внимание на пасты, в которых отсутствуют абразивные компоненты и показатель RDA близок к нулю, что минимизирует риски возникновения преждевременной микрошероховатости протезов.

Ключевые слова: стоматологические заболевания, зубная паста, профилактика.

I.V. Bugorkov, N.Y. Grytskevych, I.P. Shelyakova, O.Y. Vedenina

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

SELECTIVE APPROACH TO THE CHOICE OF PERSONAL HYGIENE PRODUCTS FOR PATIENTS WITH NON-REMOVABLE PROSTHETICS CONSTRUCTIONS

The rapidly expanding range of problems and subjects of study in modern dentistry leads to the development of a more technological approach to work out of preventive measures in all sections of dentistry. One of the elements of the etiopathogenesis of the development of dental diseases of patients with non-removable prosthetics constructions in the post-warranty period is the incompetent selection of combined therapeutic tooth-

pastes. When using tooth-pastes with a whitening effect in the oral cavity with non-removable prosthetics constructions made of acrylic plastics, it is worth paying attention to pastes in which there are no abrasive components and the RDA index is close to zero, which minimizes the risks of premature micro-roughness of prostheses.

Key words: dental diseases, tooth-paste, prevention.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леонтьев В.К., Похомов Г.Г. Профилактика стоматологических заболеваний. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 912.
2. Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М. Терапевтическая стоматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 416.
3. Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н. Ортопедическая стоматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 824.
4. Бугорков І.В. Медико-соціальне обґрунтування оптимізації системи стоматологічної ортопедичної допомоги на регіональному рівні: автореф. дис. ... доктора мед. наук. К.; 2013. 35.
5. Николаев А.И., Цепов Л.М., Макеева И.М., Беляева А.П. Профессиональная и индивидуальная гигиена полости рта у взрослых. Москва: МЕДпресс-информ; 2021. 208.
6. Улитовский С.Б. Профилактическая стоматология: средства и методы. М.: СИМК; 2021. 496.
7. Грудянов А.И. Средства и методы профилактики воспалительных заболеваний пародонта. Москва: Медицинское информ. Агентство; 2012. 93.
8. Ремизова А.А. Гигиена полости рта. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 160.

REFERENCES

1. Leont'ev V.K., Pohomov G.G. Profilaktika stomatologicheskikh zabolevanij. M.: GEOTAR-Media; 2009. 912 (in Russian).
2. Dmitrieva L.A., Maksimovskij Yu.M. Terapevticheskaya stomatologiya : nacional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2006. 416 (in Russian).
3. Lebedenko I.Yu., Arutyunov S.D., Ryahovskij A.N. Ortopedicheskaya stomatologiya : nacional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2016. 824 (in Russian).
4. Bugorkov I.V. Mediko-social'ne obgruntuvannya optimizacii sistemi stomatologichnoi ortopedichnoi dopomogi na regional'nomu rivni: avtoref. dis. ... doktora med. nauk. K.; 2013. 35 (in Ukrainian).
5. Nikolaev A.I., Tsepov L.M., Makeeva I.M., Belyaeva A.P. Professional'naya i individual'naya gigiena polosti rta u vzroslyh. M.: MEDpress-inform; 2021. 208 (in Russian).
6. Ulitovskij S.B. Preventivnaya stomatologiya: sredstva i metody. M.: SIMK; 2021. 496 (in Russian).
7. Grudyanov A.I. Sredstva i metody profilaktiki vospalitel'nyh zabolevanij parodonta. M.: Medicinskoe inform. Agentstvo; 2012. 93 (in Russian).
8. Remizova A.A. Gigiena polosti rta. M.: GEOTAR-Media; 2021. 160 (in Russian).

УДК 616.711-001-053.2

Е.В. Жилицын, А.А. Штугин, А.В. Чуйко, Н.А. Вертыло

Республиканский травматологический центр, Донецк, ДНР

ЛЕЧЕНИЕ КОМПРЕССИОННЫХ ПЕРЕЛОМОВ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ У ДЕТЕЙ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМЫ

В последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению числа компрессионных переломов тел позвонков (КПТП) у детей и подростков [1-3]. Они составляют по данным различных исследователей от 5,1 до 7,3% среди скелетных травм детского возраста [1, 2]. Большая часть из них носит низкоэнергетический характер и не сопровождается неврологическим дефицитом [3, 4]. Основным методом лечения КПТП в детском возрасте является консервативный [3-6]. Большинство отечественных исследователей используют функциональный метод, предложенный Гориневской В.В. и Древинг Е.Ф. (1933) [7]. Он предусматривает длительное пребывание пострадавшего в стационаре, направленное на постепенное формирование «мышечного корсета», позволяющего компенсировать нарушенные статодинамические функции позвоночного столба в восстановительном периоде [3, 6, 8, 9]. Однако в современных условиях такой подход определяет чрезмерную нагрузку на систему здравоохранения и требует существенной модификации [4, 5, 8, 10]. Кроме того, в ряде исследований показано, что длительное пребывание ребенка в условиях постельного режима сопровождается целым рядом неблагоприятных последствий и осложнений [8, 9]. Все это обуславливает актуальность разработки методов более ранней вертикализации пациентов на основе комбинации индивидуального ортезирования и модифицированных программ лечебной гимнастики, лечебной физкультуры и физиотерапии [3, 5, 8, 10]. Очевидно, что эффективность таких модифицированных методов терапии в большой мере определяется выраженностью болевого синдрома и сопряженным с ним функциональным состоянием мышечной системы пациента [11]. В доступной литературе данные о динамике болевого синдрома и корреляции с ним изменений функционального состояния мышц в процессе лечения КПТП у детей представлены недостаточно, что побудило нас к проведению данного исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ динамики болевого синдрома и функционального состояния мышц туловища и нижних конечностей у детей с неосложненными компрессионными переломами тел позвонков в зависимости от тактики консервативного лечения в раннем периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ материалов обследования и лечения 74 детей в возрасте от 10 до 17 лет (средний возраст – $13,5 \pm 1,4$) с неосложненными компрессионными переломами тел позвонков (табл. 1.). Мальчиков было 41 (55,4%), девочек – 33 (44,6%). Изолированные переломы имели место у 18 (24,3%) больных, множественные – 56 (75,7%). У 61 (82,4%) пациента переломы локализовались в грудном отделе позвоночника. Диагноз верифицировался на основании стандартных клинорентгенологических исследований и магнитно-резонансной томографии (МРТ). В зависимости от характера лечебно-реабилитационных мероприятий больные были ретроспективно разделены на две группы. В первую (контрольную) группу ($n = 41$) включали пациентов, лечение которых осуществляли согласно стандартному протоколу функционального лечения. Вторую (исследуемую) группу составили 33 пациента, которым проводили модифицированное нами лечение в раннем периоде травмы с использованием оригинального реклинирующего устройства [12] с последующим индивидуальным ортезированием разработанным нами дистрационно-гиперэкстензионным корсетом [13].

Группы были сопоставимы по причинам и механизму травмы. Бытовые травмы в виде падения с высоты собственного роста имели место у 27 (65,8%) пациентов первой и 26 (78,8%) пациентов второй группы ($p > 0,05$). На втором

Таблица 1.

Общая характеристика детей с компрессионными переломами тел позвонков

Признак	1 группа (n=41)	2 группа (n=33)	Всего (n=74)
Пол			
мальчики	22	19	41
девочки	19	14	33
Возраст			
10-14	29	21	50
15-17	12	12	24
Множественные переломы	31	25	56
Изолированные переломы	10	8	18

месте оказались спортивные повреждения – 11 (24,9 %) и 6 (18,2 %) соответственно. Автотравмы встречались у 3 (7,3 %) пациентов первой и 1 (3,0 %) пациента второй группы. Сроки обращения за медицинской помощью колебались от 1 до 3 суток в обеих группах. Пациенты, обратившиеся в более поздние сроки от момента травмы, в исследование не включались. Наибольшее число переломов в обеих группах приходится на грудной отдел позвоночника – 72,4 % в первой и 83,7 % – во второй.

Нами разработана модифицированная методика консервативного ортопедического лечения детей с неосложненными компрессионными переломами тел позвонков в раннем периоде травмы. Она включает следующие этапы:

Ранний госпитальный этап – от 1 до 10 суток от момента травмы. Пациент пребывает на строгом постельном режиме с постепенной дозированной реклиацией позвоночника с помощью разработанного нами устройства для реклиации тел позвонков (приоритетная справка на патент «Устройство для реклиации тел позвонков» № U202104101 от 14. 07. 2021 г.) [12].

Этап ранней вертикализации – с 11-х по 18-е сутки. Задачей данного этапа является обучение пациента пребыванию в вертикальном положении, использованию корсета и обучение навыкам безопасной ходьбы. Индивидуальное ортезирование проводится посредством применения разработанного нами индивидуального дистракционно- гиперэкстензионного корсета (Патент Украины № 148716 опубл. Бюл. № 36 от 08. 09. 2021 г.) [13].

Этап раннего восстановительного лечения – от 18 суток до 3 месяцев от момента травмы. Задачей данного этапа является максимальная двигательная функциональная реабилитация пациента в условиях исключения нагрузки в положении «сидя». Проводится контролируе-

мое увеличение времени ходьбы, наращивание продолжительности лечебных физических нагрузок. Разрешаются упражнения для нижних конечностей (приседания, выпады, растяжки) в корсете. Продолжаются курсы электромиостимуляции и лечебного массажа. Пациентам рекомендуется плавание. В данном периоде дети участвуют в дистанционном обучении и постепенно возвращаются в привычную социальную среду.

Мультимодальная оценка характера и интенсивности болевого синдрома проводилась на основании визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) в миллиметровом масштабе в остром периоде (1-е-3-и сутки от момента госпитализации), через 14 суток, перед выпиской из стационара (18-28-е сутки), спустя 3 и 6 месяцев от момента травмы. Изучали показатели боли в покое и при движениях (провоцируемая болезненность), а так же показатели максимальной и минимальной боли в течение суток.

Оценка функционального состояния мышц проводилась путем изучения силовой выносливости мышц шеи, туловища и голени в период 1-3, 12-14, 18-21-х суток и спустя 90 суток от момента травмы. Использовали следующие тесты.

Силовая выносливость мышц шеи (СВМШ) изучалась путем оценки времени удержания головы в сгибании в положении пациента лежа на спине со скрещенными на груди руками до появления усталости.

Силовая выносливость мышц разгибателей спины (СВМРС) изучалась путем удержания положения приподнятой до угла 30° верхней половины туловища в положении лежа на животе без упора на руки.

Силовая выносливость мышц живота (СВМЖ) оценивалась по времени удержания поднятых под углом в 30° нижних конечностей в положении лежа на спине без упора на руки.

Для оценки силовой выносливости мышц голени (СВМГ) использовали тесты удержания стопы в максимальном сгибании и разгибании в положении лежа на спине с приподнятой выпрямленной нижней конечностью под углом в 30°. С учетом преобладания мышечной силы сгибательной группы, вычисляли средний показатель обоих испытаний.

Результаты тестов ранжировались по 5-балльной системе в соответствии с критериями, приведенными в таблице 2.

Оценка интегрального мышечного потенциала (ИМП), позволяющего реализовать функции вертикального положения, стояния и ходьбы, осуществлялась в виде средневзвешенной суммы тестовых показателей с учетом поправочных антропометрических коэффициентов (КШ – шея – 0,2; КС – спина 0,5; КЖ – живот – 0,3; КГ – голень – 0,1). Для исключения десятичных показателей и удобства вычислений мы использовали 10-кратный формат мультипликации балльного показателя. Расчет ИМП проводился по формуле:

$$ИМП = (КШ \times СВМШ + КС \times СВМРС + КЖ \times СВМЖ + КГ \times СВМГ) \times 10$$

Таким образом, максимальный уровень ИМП оценивается в 55 баллов, минимальный – 11.

Проведение всех диагностических и лечебных мероприятий, а также возможность опу-

бликования результатов в научных целях оговаривались и подтверждались письменным информированным согласием родителей пациентов. Исследование было одобрено комиссией по биоэтической экспертизе учреждения. Результаты обрабатывали при помощи пакета Statistica (6.0) с использованием непараметрических критериев при уровне вероятности ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели динамики болевого синдрома представлены в таблице 3. Анализ представленных данных демонстрирует отсутствие значимых межгрупповых различий по всем модальностям болевого синдрома на протяжении первых двух недель стационарного лечения, что объясняется сходной структурой сравниваемых групп по степени тяжести и локализации переломов. Отмечается прогрессивное снижение уровня интенсивности боли от умеренной при поступлении до слабой к моменту выписки. При этом обращает на себя внимание значимое различие в показателях интенсивности провоцированной боли в сравниваемых группах, начиная с третьей недели после травмы ($18,6 \pm 4,5$ в первой группе, $11,2 \pm 2,3$ – во второй, $p < 0,05$), что на наш взгляд может быть обусловлено более интенсивным восстановлением «мышечного кор-

Таблица 2.

Критерии оценки результатов тестов силовой выносливости мышц (в баллах)

Балл	Возраст 10-12 лет	Возраст 13-17 лет
1 балл	Невозможность выполнения из-за боли	Невозможность выполнения из-за боли
2 балла	Менее 30 секунд	Менее 60 секунд
3 балла	До 60 секунд	До 90 секунд
4 балла	До 90 секунд	До 120 секунд
5 баллов	Более 90 секунд	Более 120 секунд

Таблица 3.

Показатели интенсивности болевого синдрома у детей с компрессионными переломами тел позвонков (по ВАШ в мм)

Параметр	1-3 сутки		14 сутки		18-21 сутки		3 месяца		6 месяцев	
	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.
Боль покоя	63,2 ±5,4	62,8 ±4,9	36,3 ±4,6	33,2 ±5,2	11,3 ±3,1	10,5 ±2,9	9,2 ±3,1	6,1 ±2,2	8,7 ±2,1*	4,2 ±1,2*
Боль при движении	72,3 ±6,3	73,1 ±5,7	46,4 ±6,3	41,2 ±3,6	18,6 ±4,5*	11,2 ±2,3*	19,5 ±3,2*	9,2 ±3,1*	16,4 ±3,3*	6,1 ±2,3*
Максимальная боль	83,4 ±6,8	82,7 ±5,6	67,5 ±4,3	63,5 ±3,6	28,6 ±5,4	26,3 ±4,2	23,6 ±4,2*	11,4 ±2,5*	18,7 ±3,2*	8,2 ±1,4*
Минимальная боль	49,4 ±6,2	48,7 ±5,8	28,2 ±3,4	29,2 ±4,1	18,7 ±6,3	10,2 ±3,1	8,7 ±2,3	5,3 ±2,1	7,1 ±2,3*	3,1 ±1,2*

Примечание: * – различие между группами при $p < 0,05$

Таблица 4.

Показатели силовой выносливости мышц в динамике лечения детей с неосложненными компрессионными переломами тел позвонков (в баллах с поправкой мультиплицированного антропометрического коэффициента)

Показатель	Срок			
	1-3 сутки	12-14 сутки	18-21 сутки	90 суток
СВМШ-1	9,2±0,5	9,3±0,4	7,8±0,31	9,4±0,4
СВМШ-2	9,3±0,5	9,1±0,5	9,4±0,21	9,7±0,3
СВМРС-1	7,3±0,2	12,3±0,51	13,7±0,61	19,8±0,61
СВМРС-2	7,4±0,3	13,4±0,41	19,4±0,71	24,3±0,31
СВМЖ-1	4,8±0,3	12,8±0,6	12,6±0,51	14,1±0,5
СВМЖ-2	4,5±0,4	13,2±0,5	14,1±0,31	14,4±0,3
СВМГ-1	2,1±0,2	3,2±0,2	3,4±0,31	4,2±0,3
СВМГ-2	2,2±0,3	3,4±0,1	4,1±0,21	4,7±0,2
ИМП-1	18,2±0,3	35,6±1,2	35,8±1,51	46,9±1,71
ИМП-2	18,7±0,5	37,8±1,3	46,1±1,31	53,2±1,41

Примечание: СВ××-1 – силовая выносливость мышц в группе 1 (контрольной); СВ××-2 – силовая выносливость мышц в группе 2 (исследуемой); 1 – статистически значимое различие между группами в заданный временной интервал при $p < 0,05$

сета» при использовании модифицированной тактики лечения. Наиболее значимые различия в выраженности болевого синдрома наблюдаются в период от 3 до 6 месяцев от момента травмы. При этом они наиболее выражены для показателей провоцированной и максимальной боли, что непосредственно связано с уровнем активности мышц спины, брюшного пресса и нижних конечностей.

Восстановление уровня физических нагрузок после выписки из стационара предъясняет повышенные требования к тону мышечного корсета в условиях еще не наступившей консолидации перелома. Несоответствие компенсаторных возможностей мускулатуры спины уровню нагрузки на позвоночный столб неминуемо проявляется возникновением боли. Это проявляется сохранением болевого синдрома в течение 3 месяцев после травмы и даже некоторым его усилением при движениях в сравнении с периодом окончания стационарного лечения. Следует отметить, что к полугоду от момента травмы возможно и возникновение посттравматических изменений в межпозвонковых дисках, особенно при переломах замыкательных пластин, что так же провоцирует болевые ощущения [4-6].

Количественный анализ результатов клинического тестирования мышечной выносливости детей с КППТ в динамике лечения в контрольной и исследуемой группах представлен в таблице 4.

Наиболее значимые различия установлены при анализе СВМРС. В первые трое суток от

момента травмы данный показатель составлял около 28 % от возрастной нормы. Дети либо не могли выполнить тест, либо удерживали позу в пределах до 30 секунд из-за боли, возникавшей в зоне копированных позвонков. К окончанию второй недели лечения на фоне существенного снижения интенсивности болевого синдрома СВМРС в обеих группах достигает примерно 50 % от возрастной нормы, что коррелирует с нашими данными алгометрического исследования. Использование тактики ранней активной вертикализации во 2-й группе обусловило достоверно значимое увеличение СВМРС к 18-21-м суткам на фоне значимых различий в интенсивности боли при движениях до 19,4±0,7 против 13,7±0,6 баллов в 1-й группе ($p < 0,05$). Такая же тенденция сохранилась и трехмесячному сроку, когда данный показатель в исследуемой группе почти достигает возрастной нормы.

Динамика СВМЖ демонстрирует аналогичную тенденцию. Уровень показателя в первые третьи сутки после травмы составил в среднем 32 % от возрастной нормы. В соответствии с динамикой болевого синдрома к концу второй недели лечения он приближается к 80 % без статистических различий между группами. Особенностью стало некоторое снижение его к концу третьей недели лечения в контрольной группе, что обусловило значимое отличие от показателя исследуемой группы, который достиг 93 % ($p < 0,05$). Вероятно, это связано с длительным пребыванием на постельном режиме в отличие от ранней вертикализации при использовании

модифицированной тактики. К концу периода наблюдения СВМЖ в обеих группах нивелируется.

Динамика СВМГ сходна с таковой для других показателей силовой выносливости мышц. Обращает на себя внимание статистически значимое различие между группами в конце третьей недели лечения, что на наш взгляд обусловлено ранней вертикализацией пациентов 2-й группы.

Закономерно изменения ИМП силовой выносливости отражают общую динамику описанных выше величин. Исходное снижение составляет 33,6 % в обеих группах. Статистически значимые различия проявляются в сроки 3 недели и 2 месяца от момента травмы. При этом в течение третьей недели лечения в исследуемой группе выявляется значительный рост ИМП с 69 до 84 %, а к концу периода наблюдения до 96 % ($p < 0,05$). В то время как в контрольной группе к концу третьей недели отсутствует прирост ИМП, а к двум месяцам он достигает 85,5 % ($p < 0,05$).

Таким образом, полимодальная оценка интенсивности болевого синдрома и силовой выносливости мышц представляется объективным критерием, отражающим динамику функционального восстановления в процессе лечения КППТ у детей. Она подтверждает преимуще-

ства модифицированной тактики лечения данной категории пострадавших с использованием разработанных нами устройств, что позволяет сократить сроки пребывания детей на постельном режиме и период стационарного лечения, ускоряет медицинскую реабилитацию.

Выводы

1. Динамика болевого синдрома у детей с неосложненными компрессионными переломами тел позвонков совпадает с показателями функциональной мышечной активности, определяемой по модифицированной нами системе тестов силовой выносливости мышц.

2. Разработанные нами устройство для реклинации тел позвонков и гиперэкстензионно-дистракционный корсет позволяют модифицировать тактику лечения детей с КППТ в раннем периоде травмы, выполнять их раннюю вертикализацию и активную двигательную реабилитацию.

3. Применение модифицированной тактики лечения обуславливает значимое снижение интенсивности болевого синдрома и ускорение восстановления мышечной активности в сравнении с традиционным функциональным методом лечения.

Е.В. Жилицын, А.А. Штутин, А.В. Чуйко, Н.А. Вертыло

Республиканский травматологический центр, Донецк, ДНР

ЛЕЧЕНИЕ КОМПРЕССИОННЫХ ПЕРЕЛОМОВ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ У ДЕТЕЙ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМЫ

Цель работы: анализ динамики болевого синдрома и функционального состояния мышц туловища и нижних конечностей у детей с неосложненными компрессионными переломами тел позвонков в зависимости от тактики консервативного лечения в раннем периоде.

Материал и методы. Проведен анализ материалов обследования и лечения 74 детей в возрасте от 10 до 17 лет (средний возраст – $13,5 \pm 1,4$) с неосложненными компрессионными переломами тел позвонков. Мальчиков было 41 (55,4%), девочек – 33 (44,6%). Изолированные переломы имели место у 18 (24,3%), множественные – 56 (75,7%). У 61 (82,4%) переломы локализовались в грудном отделе позвоночника. В зависимости от характера лечебно-реабилитационных мероприятий больные были ретроспективно разделены на две группы: первую (контрольную) группу ($n = 41$) – пациенты, лечение которых осуществляли согласно стандартному протоколу функционального лечения. Вторую (исследуемую) группу составили 33 пациента, которым проводили модифицированное нами лечение в раннем периоде травмы с использованием оригинального реклинирующего устройства с последующим индивидуальным ортезированием разработанным нами дистракционно-гиперэкстензионным кор-

сетом. Силовую выносливость мышц шеи, туловища и голени исследовали в период 1–3, 12–14, 18–24-х суток и спустя 60 суток от момента травмы, рассчитывали интегральный мышечный потенциал по модифицированной методике. Мультимодальная оценка характера и интенсивности болевого синдрома проводилась на основании визуальной аналоговой шкалы боли в миллиметровом масштабе в остром периоде (1-е–3-и сутки от момента госпитализации), через 14 суток, перед выпиской из стационара (18–28-е сутки), спустя 3 и 6 месяцев от момента травмы.

Результаты и обсуждение. Установлено значимое различие в показателях интенсивности провоцированной боли в сравниваемых группах, начиная с третьей недели после травмы ($18,6 \pm 4,5$ в первой группе, $11,2 \pm 2,3$ – во второй, $p < 0,05$). Наиболее значимые различия в выраженности болевого синдрома наблюдаются в период от 3 до 6 месяцев от момента травмы. Установлено снижение интегрального мышечного потенциала до 33,6 % в обеих группах. Статистически значимые различия проявляются в сроки 3 недели и 2 месяца от момента травмы. В течение третьей недели лечения в исследуемой группе выявляется значительный рост интегрального мышечного потенциала с 69 до 84 %, к концу периода наблюдения

до 96 % ($p < 0,05$), а в контрольной группе к концу третьей недели отсутствует прирост интегрального мышечного потенциала, к двум месяцам он достигает 85,5 % ($p < 0,05$).

Выводы. Полимодальная оценка интенсивности болевого синдрома и силовой выносливости мышц представляется объективным критерием, отражаю-

щим динамику функционального восстановления в процессе лечения компрессионных переломов тел позвонков у детей. Она подтверждает преимущества модифицированной тактики лечения данной категории пострадавших.

Ключевые слова: компрессионные переломы тел позвонков у детей, ранний период, лечение/

E.V. Zhilitsyn, A.A. Shtutin, A.V. Chuiko, N.A. Vertylo

Republican Trauma Center, Donetsk, DPR

TREATMENT OF SPINAL COMPRESSION FRACTURES IN CHILDREN IN THE EARLY PERIOD OF INJURY

Objective. The study aimed to analyze the dynamics of pain syndrome and the functional state of the muscles of the trunk and lower extremities in children with uncomplicated compression fractures of the vertebral bodies, depending on the tactics of conservative treatment in the early period.

Material and methods. 74 children aged 10 to 17 years (mean age 13.5 ± 1.4) with uncomplicated compression fractures of the vertebral bodies were analyzed. There were 41 boys (55.4%), girls - 33 (44.6%). Isolated fractures occurred in 18 (24.3%), multiple - in 56 (75.7%). In 61 (82.4%) fractures were localized in the thoracic spine. Depending on the nature of the treatment and rehabilitation measures, the patients were retrospectively divided into two groups: the first (control) group ($n=41$) - patients who were treated according to the standard functional treatment protocol. The second (investigated) group consisted of 33 patients who underwent a modified treatment in the early period of injury using the original reclining device, followed by individual orthosis with a distraction-hyperextension brace. The strength endurance of the muscles of the neck, trunk, and shin was studied in the period of 1-3, 12-14, 18-24, and 60 days after the injury. The integral muscle potential (IMP) was calculated using a modified method. A multimodal assess-

ment of the pain syndrome was carried out on the basis of a visual analogue millimeter scale of pain (VAS) in the same period of injury.

Results. There was a significant difference in the intensity of provoked pain in the compared groups, starting from the third week after the injury (18.6 ± 4.5 vs 11.2 ± 2.3 $p < 0.05$). The most significant differences in the severity of pain syndrome are observed in the period from 3 to 6 months from the moment of injury. A decrease in IMP to 33.6% was found in both groups. Statistically significant differences appear within 3 weeks and 2 months from the moment of injury. During the third week of treatment in the study group, a significant increase in IMP was detected from 69% to 84%, by the end of the observation period up to 96% ($p < 0.05$), and in the control group, by the end of the third week, there was no increase in IMP, by two months it reaches 85.5% ($p < 0.05$).

Conclusions. The multimodal assessment of pain syndrome intensity and muscle strength endurance seems to be an objective criterion reflecting the dynamics of functional recovery during the treatment of SCF in children and confirms the advantages of modified treatment tactics.

Key words: compression fractures of the vertebral bodies in children, early period, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баиндурашвили А.Г. Показатели и динамика травм костно-мышечной системы у детей Санкт-Петербурга в современных условиях. Педиатр. 2016; 7 (2): 113-120.
2. Залетина А.В., Виссарионов С.В., Баиндурашвили А.Г. с соавт. Структура повреждений позвоночника у детей в регионах Российской Федерации. Хирургия позвоночника. 2017; 14 (4): 52-60.
3. Баиндурашвили А.Г. и др. Консервативное лечение детей с компрессионными переломами позвонков грудной и поясничной локализации в Российской Федерации (обзор литературы). Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2016; 4 (1): 48-56.
4. Courvoisier A. et al. A New Paradigm for the Management of Thoracolumbar Pediatric Spine Traumas. Pediatr. Emerg. Care. 2017; 33 (8): e10-e14.
5. Singer G. The influence of brace immobilization on the remodeling potential of thoracolumbar impaction fractures in children and adolescents. Eur. Spine J. 2016; 25 (2): 607-613.
6. Астахова Н.А., Жила Н.Г. Использование реклинующих устройств в процессе диспансерного наблюдения детей с компрессионными переломами позвоноч-

REFERENCES

1. Baidurashvili A.G. Pokazateli i dinamika travm kostno-myshechnoj sistemy u detej Sankt-Peterburga v sovremennykh usloviyah. Pediatr. 2016; 7 (2): 113-120 (in Russian).
2. Zaletina A.V., Vissarionov S.V., Baidurashvili A.G. s soavt. Struktura povrezhdenij pozvonochnika u detej v regionah Rossijskoj Federacii. Hirurgija pozvonochnika. 2017; 14 (4): 52-60 (in Russian).
3. Baidurashvili A.G. i dr. Konservativnoe lechenie detej s kompressionnymi perelomami pozvonkov grudnoj i pojasничной lokalizacii v Rossijskoj Federacii (obzor literatury). Ortopedija, travmatologija i vosstanovitel'naja hirurgija detskogo vozrasta. 2016; 4 (1): 48-56 (in Russian).
4. Courvoisier A. et al. A New Paradigm for the Management of Thoracolumbar Pediatric Spine Traumas. Pediatr. Emerg. Care. 2017; 33 (8): e10-e14.
5. Singer G. The influence of brace immobilization on the remodeling potential of thoracolumbar impaction fractures in children and adolescents. Eur. Spine J. 2016; 25 (2): 607-613.
6. Astahova N.A., Zhila N.G. Ispol'zovanie reklinirujushih ustrojstv v processe dispansernogo nabljudeni-ja detej s kompressionnymi perelomami pozvonochnika.

- ника. Дальневосточный медицинский журнал. 2013; 1: 39-41.
7. Гориневская В.В., Древинг Е.Ф. Функциональное лечение компрессионных переломов позвоночника. Советская медицина. 1933; 4-5: 13-19.
 8. Головкин С.И. и др. О необходимости оптимизации схем и сроков лечения неосложнённых компрессионных переломов позвонков у детей. Мать и Дитя в Кузбассе. 2014; 1: 46-51.
 9. Головкин С.И. и др. Особенности реакции обмена на травму и лечение при ограниченном сроке вынужденной гиподинамии и гипокинезии у детей с неосложнёнными компрессионными переломами позвонков. Мать и Дитя в Кузбассе. 2015; 3: 18-24.
 10. Павлов И.В. Раннее ортезирование в комплексном лечении детей с компрессионными переломами грудного и поясничного отделов позвоночника: дис. ... канд. мед. наук. СПб; 2015. 139.
 11. Kolesnikov A.N., Ignatenko G.A., Gorodnik G.A., Grigorenko A.P., Kolesnikova A.G.B., Koltishev I.V. Evaluation of the influence of combinations of drugs for general anesthesia on change of activity of stress-limiting and stress-realizing links on the clinical model of acute stress damage. Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. 2017; T. 3, 3: 71-88.
 12. Приоритетная справка на патент № U202104101; 2021.
 13. Жилицын Е.В., Штутин А.А., Чуйко А.В. Патент Украины № 148716; 2021.
7. Gorinevskaja V.V., Dreving E.F. Funkcional'noe lechenie kompressionnyh perelomov pozvonochnika. Sovetskaja medicina. 1933; 4-5: 13-19 (in Russian).
 8. Golovkin S.I. i dr. O neobhodimosti optimizacii shem i srokov lechenija neoslozhnjonyh kompressionnyh perelomov pozvonkov u detej. Mat' i Ditja v Kuzbasse. 2014; 1: 46-51 (in Russian).
 9. Golovkin S.I. i dr. Osobennosti reakcii obmena na travmu i lechenie pri ogranichenom sroke vynuzhdennoj gipodinamii i gipokinezii u detej s neoslozhnennymi kompressionnymi perelomami pozvonkov. Mat' i Ditja v Kuzbasse. 2015; 3: 18-24 (in Russian).
 10. Pavlov I.V. Rannee ortezirovanie v kompleksnom lechenii detej s kompressionnymi perelomami grudnogo i pojasnichnogo otdelov pozvonochnika: dis. ... kand. med. nauk. SPb; 2015. 139 (in Russian).
 11. Kolesnikov A.N., Ignatenko G.A., Gorodnik G.A., Grigorenko A.P., Kolesnikova A.G.B., Koltishev I.V. Evaluation of the influence of combinations of drugs for general anesthesia on change of activity of stress-limiting and stress-realizing links on the clinical model of acute stress damage. Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology. 2017; T. 3, 3: 71-88.
 12. Prioritetnaja spravka na patent № U202104101; 2021 (in Russian).
 13. Zhilicyn E.V., Shtutin A.A., Chujko A.V. Patent Ukrainy № 148716; 2021 (in Russian).

УДК 616.831-005.4: 577.175.44:616-018.1-092

**Д.А. Филимонов¹, С.К. Евтушенко¹, И.С. Луцкий¹, А.А. Федорова²,
Н.Н. Трубникова², М.А. Белоцерковская²**¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», Донецк, ДНР²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк, ДНР

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИ ПРОГНОЗИРУЕМОГО УРОВНЯ СЕЛЕНА И РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В настоящее время церебральный инсульт является одной из ведущих причин смертности и ведущей причиной инвалидизации [1]. Несмотря на определённые успехи в терапии и профилактике цереброваскулярных заболеваний, инсульт занимает второе место в мире среди болезней, приводящих к летальному исходу, а в ряде стран Европы прогнозируется и дальнейший рост летальности от инсульта [2]. В течение последних десятилетий отчетливо наблюдается увеличение количества случаев инсульта в молодом возрасте [3].

Современные подходы к ведению пациента в острейший период инсульта включают как вторичную профилактику цереброваскулярной патологии, так и попытку уменьшить выраженность неврологического дефицита путем терапевтического воздействия на ишемизированную (но потенциально жизнеспособную) ткань мозга в зоне пенумбры [4]. Именно на данном подходе и основан принцип нейропротекции, широко применяемый в неврологических клиниках [5]. Тем не менее, несмотря на многообразие нейропротекторных препаратов, различных по механизму действия, ни один из них не обладает достаточной клинической эффективностью. В связи с этим, поиск новых подходов к нейропротекции остается важнейшей задачей современной неврологии и нейрофармакологии.

В ходе наблюдательных исследований неоднократно сообщалось, что некоторые микроэлементы, особенно эссенциальные микроэлементы, связаны с риском ишемического инсульта [6,7]. Селен является одним из эссенциальных микроэлементов, участвующих в физиологических процессах, включая нейрональный метаболизм, антиоксидантную защиту, иммунный ответ [8,9]. Ведущими функциями селенопротеинов, основной функциональной формы селена в нейрональных клетках, являются модуляция нейрогенеза, регуляция Ca²⁺ каналов и поддержание окислительно-восстановительного

баланса. Опубликованные исследования *in vitro* показывают, что селен стимулирует биогенез митохондрий и уменьшает объем инфаркта после фокальной ишемии головного мозга через механизм, зависящий от аутофагии [10].

Данные наблюдательных исследований показали, что уровень циркулирующего селена обратно коррелирует с некоторыми сердечно-сосудистыми исходами с возможной U-образной связью, а у пациентов с ишемическим инсультом было идентифицировано влияние на функциональный исход [11]. Однако результаты клинических испытаний были противоречивыми. В частности, результаты исследований Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) и Nutritional Prevention of Cancer Trial (NPC) не выявили положительного влияния на заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца и инсульта [12]. Из-за обратной причинно-следственной связи связь между уровнем селена и риском ишемического инсульта может быть недооценена. Более того, остается неясным, оказывает ли селен влияние на функциональные исходы инсульта [13]. Учитывая большое количество кофакторов, потенциально влияющих на связь селена с исходом острого ишемического инсульта, одним из методов анализа может являться менделевская рандомизация.

В последнее десятилетие наблюдается увеличение числа научных исследований с использованием менделевской рандомизации (MR) – аналитического вычислительного метода, основанного на использовании генетических вариантов как инструментальных переменных для определения того, зависит ли исход заболевания от конкретных факторов (например, способа лечения, метаболических или биохимических характеристик организма и т.д.).

© Д.А. Филимонов, С.К. Евтушенко, И.С. Луцкий,
А.А. Федорова, Н.Н. Трубникова, М.А. Белоцерковская, 2022
© Университетская Клиника, 2022

В MR-исследованиях генетические варианты используют для того, чтобы обнаружить, согласуется ли наблюдаемая ассоциация между фактором риска и исходом с причинным эффектом (показателем силы взаимосвязи между генетическими вариантами и фенотипической изменчивостью). Феномен этот основан на естественном расхождении генов при мейозе, которое обеспечивает случайное распределение генетических вариантов в популяции. Одни индивидуумы от рождения наследуют генетический вариант, влияющий на фактор риска, другие – нет. Поскольку эти генетические варианты, как правило, не связаны с искажающими факторами, различия в исходе заболевания между носителями этого варианта и теми, у кого его нет, можно отнести к разнице во влиянии самого фактора риска [14].

Изначально в MR включали единственный генетический вариант и оценивали причинную связь модифицируемого промежуточного фенотипа с исходом в единственной выборке. Однако последовавшее вскоре широкое распространение в открытом доступе данных GWAS (genome-wide association studies – метод выявления генетических локусов, связанных с общими заболеваниями или признаками.) позволило нарастить мощность MR-исследований. В современных MR-исследованиях используются множественные однонуклеотидные генетические варианты (SNP), что в совокупности обладает большей статистической мощностью. При проведении MR по двум выборкам (two sample MR, 2SMR) генетические ассоциации с фенотипом и исходом берутся из отдельных выборок [15]. При условии, что образцы взяты из одной и той же основной популяции (например, в пределах одной этнической группы), достоверные причинно-следственные оценки могут быть получены, даже если сопутствующие данные о генетических вариантах, промежуточном фенотипе и исходе заболевания каждого конкретного пациента остаются недоступными. Поскольку фенотип и исход в MR по двум выборкам не нужно оценивать у одних и тех же индивидов, генетические ассоциации с фенотипом и исходом могут быть взяты из разных баз данных, что потенциально значительно увеличивает мощность по сравнению с MR по одной выборке [16]. SNP, используемые в MR, должны отвечать трем условиям:

- связь с воздействием (фактором риска);
- влияние на результат только через воздействие;
- отсутствие факторов, влияющих одновременно на SNP и результат.

Для анализа эффекта фактора риска (признак 1) на исход (признак 2) используется линейная регрессия эффектов SNP на признак 1 против эффектов SNP на признак 2. В зависимости от присутствия или отсутствия плеiotропных эффектов SNP на исследуемые признаки должна быть выбрана соответствующая регрессионная модель.

Таким образом, менделевские рандомизационные исследования могут предоставить надежные доказательства влияния факторов риска на заболевания и могут преодолеть некоторые ограничения традиционной наблюдательной эпидемиологии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Идентифицировать возможную причинно-следственную связь между уровнем селена и функциональным исходом ишемического инсульта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для проведения анализа использовали язык R и среду разработки RStudio. Менделевскую рандомизацию осуществляли с помощью пакета TwoSampleMR языка R.

В качестве инструментальных переменных, генетически предсказывающих уровень селена, использовались данные исследования, проведенного Cornelis et al. [17]. В данном исследовании был проведен мета-анализ концентрации селена в ногтях ног у 4162 мужчин и женщин, включенных в когорты четырех независимых популяционных исследований: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA), Johnston County Osteoarthritis Project (JoCo), Nurses' Health Study (NHS) и Health Professionals Follow-up Study (HPFS). Несмотря на то, что содержание селена в плазме является валидированным биомаркером уровня селена в организме, концентрация селена в ногтях считается более точным маркером, отражающим долгосрочное насыщение селеном [17]. Выбранные однонуклеотидные вариации, генетически детерминирующие уровень селена, представлены в таблице 1.

Однонуклеотидные вариации, связанные с исходом ишемического инсульта, извлекали из базы данных GISCOME (Genetics of Ischaemic Stroke Functional Outcome network), содержащей данные 12 полногеномных исследований, проведенных Международным консорциумом генетики инсульта (International Stroke Genetics Consortium) и инициативой Stroke Genetics Network Национального института неврологических заболеваний (США). GISCOME включает данные о

Таблица 1.

Одиночные нуклеотидные последовательности, ассоциированные с уровнем селена

Позиция	SNP	EA	NEA	EAF	Beta	Se	P-value	Ближайшие гены
82 993022	rs17498581	T	C	0.10	0.024	0.006	9.34e-6	LPHN2, TTLL7
241 584774	rs2802728	T	C	0.90	0.026	0.006	6.28e-6	SDCCAG8
143 476161	rs352889	A	G	0.39	0.016	0.004	4.16e-6	KYNU, ARHGAP15
2841906	rs7702905	A	G	0.28	-0.017	0.004	8.09e-6	IRX2, C5orf38
78 372 981	rs248381	A	G	0.50	-0.025	0.003	3.01e-13	DMGDH, ARSB, BHMT2
78 380 732	rs17823744	A	G	0.88	-0.045	0.005	9.91e-17	DMGDH, ARSB, BHMT2
78 447 080	rs7700970	T	C	0.30	0.030	0.004	2.21e-11	BHMT, BHMT2, JMY
78 452 172	rs567754	T	C	0.33	-0.018	0.004	4.80e-6	BHMT, BHMT2, JMY↑
78 780 798	rs6859667	T	C	0.96	-0.045	0.008	1.24e-7	HOMER1, JMY
79 178 950	rs10079417	T	C	0.23	0.018	0.004	6.10e-6	CMYA5,
133 474 474	rs756699	T	C	0.86	0.022	0.005	9.61e-6	VDAC1, TCF7↑
2101183	rs17685410	A	G	0.30	0.018	0.004	1.60e-6	MYOM2↓, CSMD1, KBTBD11↓, ARHGEF10↓
102 715 194	rs313426	A	G	0.31	-0.018	0.004	2.24e-6	DYNC2H1, DCUN1D5, PDGFD
52 561 533	rs1596370	A	G	0.21	-0.021	0.004	8.34e-7	CALCOCO1, HOXC13
103 169 535	rs7975161	T	C	0.16	-0.023	0.005	1.18e-6	TXNRD1↑, NFYB
21 225 855	rs6508367	T	C	0.96	-0.040	0.009	7.50e-6	ZNF521, SS18
19 690 101	rs2163813	T	G	0.74	-0.018	0.004	4.56e-6	ZNF14, ZNF101, ATP13A1↑

Примечание: SNP – однонуклеотидный полиморфизм; EA – эффективный аллель (кодирующий аллель); NEA – неэффективный аллель (некодирующий аллель); BETA – общая расчетная величина эффекта на уровень селена для эффективного аллеля; Se – общая стандартная ошибка оценки величины эффекта; P-value – P-значения мета-анализа с использованием коэффициентов регрессии.

генотипе и исходе ишемического инсульта 8831 пациента [18].

В качестве переменной, отражающей тяжесть инсульта, в GISCOME использовали модифицированную шкалу Рэнкина (mRS). Хороший исход после инсульта по данной шкале обычно определяется как 0-2 балла, а плохой исход – как 3-6 баллов. Это позволяет использовать обычную статистику, такую как бинарная логистическая регрессия, где результаты интуитивно представлены в виде отношения шансов, представляющего риск хорошего или плохого исхода.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Связь выбранных в качестве инструментальных переменных однонуклеотидных вариаций с промежуточными фенотипами, способными повлиять на тяжесть инсульта была исследована в системе Phenoscanner v2 [19]. Включение подобных инструментов в исследование привело бы к нарушению требований к менделевской рандомизации. Однонуклеотидная вариация rs756699, расположенная на 5 хромосоме в пози-

ции 133446575, также была ассоциирована с гипотиреозом, однако, нами не были обнаружены данные о влиянии выбранных инструментов на промежуточные фенотипы, достоверно связанные с неблагоприятным исходом инсульта.

В ходе проведения менделевской рандомизации из 17 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с уровнем селена, доступными для анализа оказались 10, так как остальные отсутствовали в базе GISCOME (рис. 1.).

Генетически прогнозируемое повышение уровня селена было статистически значимо обратно связано с риском неблагоприятного исхода ишемического инсульта при анализе с использованием модели линейной регрессии, взвешенной по обратным дисперсиям ($p = 0.033$, $b = -1.5989257$) (табл. 2.).

Для визуализации величины эффекта, рассчитанного с применением различных методов менделевского рандомизационного анализа, была построена диаграмма рассеяния (рис. 2.). Каждый из SNP, связанных с уровнями селена представлен черной точкой с полосами погреш-

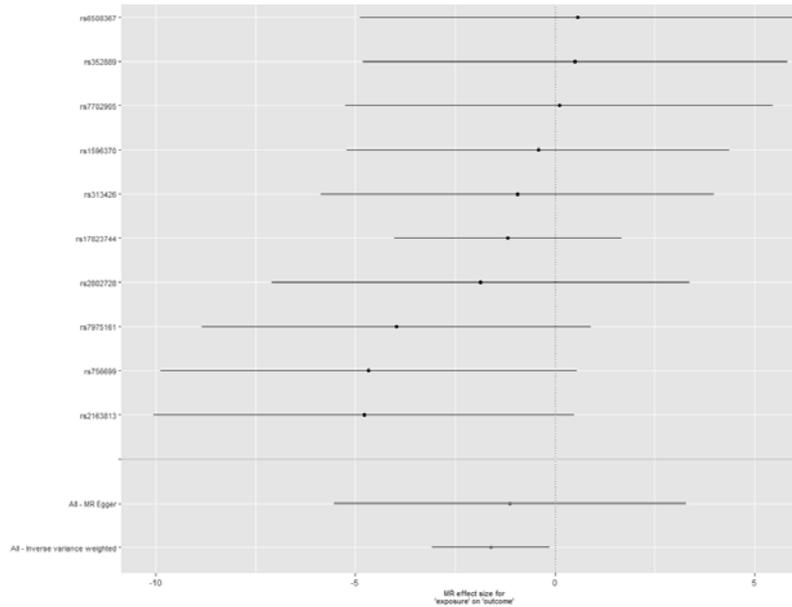


Рис. 1. Форест-график влияния на исход ишемического инсульта выбранных SNP, ассоциированных с уровнем селена.

ности, которые изображают стандартную ошибку его связи с уровнем селена (по горизонтали) и риском неблагоприятного исхода инсульта (по вертикали). Эффекты представлены в виде β . Наклон линий представляет собой причинно-следственную связь, рассчитанную с использованием различных MR методов, и обеспечивает сравнение между различными методами MR.

Был выполнен исключаящий анализ, при котором MR выполняется несколько раз, при этом по очереди из анализа исключается по одному SNP (рис. 3.). Анализ позволяет определить, является ли один из SNP движущим фактором ассоциации. В исключаящем анализе с использованием модели линейной регрессии, взвешенной по обратным дисперсиям, все оценки β были одинаковыми, что говорит в пользу того, что не один из SNP не является ведущим в возникновении наблюдаемого эффекта влияния

концентрации селена на риск неблагоприятного исхода инсульта.

Тест на подверженность выявленной взаимосвязи плеiotропии не выявил статистически значимых признаков направленной плеiotропии ($p = 0,8810933$).

Также был проведен тест на гетерогенность, который в условиях менделевской рандомизации представляет собой статистическую оценку совместимости оценок инструментальных переменных, основанных на индивидуальных генетических вариантах. Использовалась Q-статистика Кокрана. Для модели линейной регрессии, взвешенной по обратным дисперсиям, кокрановская статистика Q, равная 4,54, с соответствующим значением P, равным 0,77, не показала убедительных доказательств гетерогенности.

Таблица 2.

Менделевский рандомизационный анализ влияния концентрации селена на риск неблагоприятного исхода инсульта.

Метод	Количество SNP	b	se	pval
Эггеровская регрессия	10	-1.1236709	2.2469298	0.63047433
Взвешенная медиана	10	-1.1015003	0.9756749	0.25891369
Обратная взвешенная дисперсия	10	-1.5989257	0.7499759	0.03300935*
Простой режим	10	-0.3916476	1.5272771	0.80338039
Взвешенный режим	10	-0.7511795	1.3577126	0.59355485

Примечание: b – величина эффекта; se – общая стандартная ошибка оценки величины эффекта; pval – p-значение метаанализа с использованием коэффициентов регрессии.

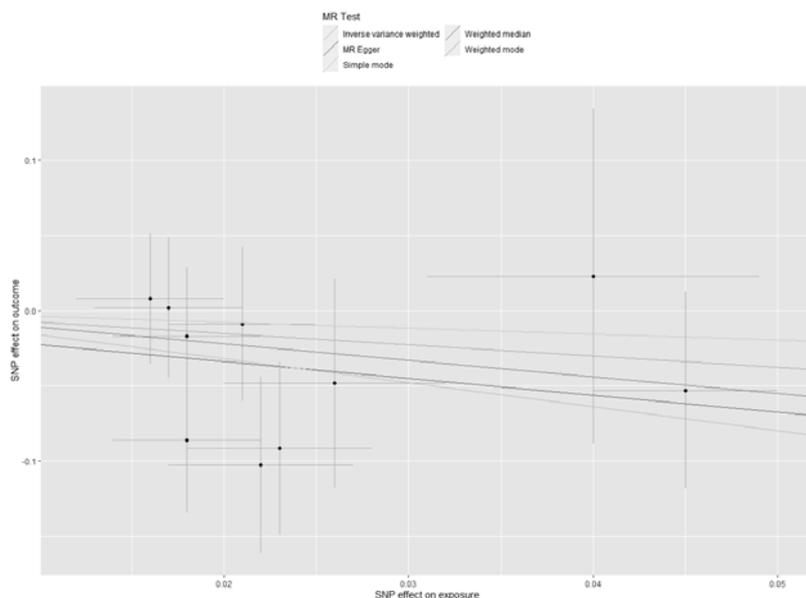


Рис. 2. Диаграмма рассеяния, показывающая взаимосвязь эффектов SNP на уровень свТ3 с эффектами SNP тяжесть инсульта.

Отношение шансов неблагоприятного исхода инсульта с каждым увеличением содержания селена на 1 мкг/г составляет 0,2 (95% ДИ 0,1-0,81).

Таким образом, результаты проведенного исследования методом менделевской рандомизации показали возможную обратную связь между уровнем селена трийодтиронина и риском неблагоприятного исхода ишемического инсульта.

Как следует из полученных нами результатов, содержание селена в организме пациента оказывает благоприятное воздействие на исход инсульта. Представляет интерес механизм, посредством которого реализуется данный эффект. В опубликованных нами ранее работах было показано, что еще одним фактором, оказывающим положительное влияние на исход инсульта, является повышенный уровень свободного трийодтиронина (fT3) в сыворотке крови пациента [20]. В то же время, высокие значения свободного тироксина (fT4), напротив, оказывали крайне негативное воздействие на исход инсульта. Это позволило нам предположить, что причина данного эффекта кроется в нарушении клеточной трансформации fT4 в fT3, которая осуществляется с помощью ферментов дейодиназ.

Дейодиназы (йодтиронин-5'-дейодиназы типа I и II) – ферменты, катализирующие удаление остатка йода в молекуле прогормона тироксина (T4), превращая ее либо в активную (T3), либо в неактивную (обратный T3, oT3) форму трийодтиронина. Дейодиназы являются селенсодержащими белками и синтезируются, наряду с еще несколькими селенопротеинами, в щито-

видной железе – органе с высоким содержанием данного микроэлемента. Клеточное поглощение различных соединений селена в организме до конца не изучено. Один из основных механизмов поглощения селена клетками включает селенопротеин P, секретируемый печенью и циркулирующий в крови, где на его долю приходится 70% содержания селена. Нокаутирование гена селенопротеина P, тем не менее, не влияет на содержание селена и функцию селенопротеинов в щитовидной железе. Таким образом, поглощение селена щитовидной железой, по-видимому, не зависит от снабжения селеном, переносимым селенопротеином P, и в большей степени зависит от локальной независимой и/или резервной системы синтеза и транспорта селенопротеинов [8]. Характеристика тканеспецифических паттернов экспрессии указывает на то, что дейодиназы осуществляют контроль над локальной и системной доступностью активного T3 [21]. Обе изоформы дейодиназы содержат в своем активном центре аминокислоту селеноцистеин, которая имеет решающее значение для их каталитической активности. Таким образом, дейодиназы представляют собой новое семейство эукариотических селенопротеинов, обладающих ферментативной функцией. Уровень селена, по-видимому, регулирует экспрессию этих изоферментов дейодиназы в различной степени, указывая на то, что для этих ферментов существует иерархия включения селена. В настоящее время считается, что дефицит селена не влияет на экспрессию 5'-дейодиназы или 5-дейодиназы (5'-DI) типа II в заметной степе-

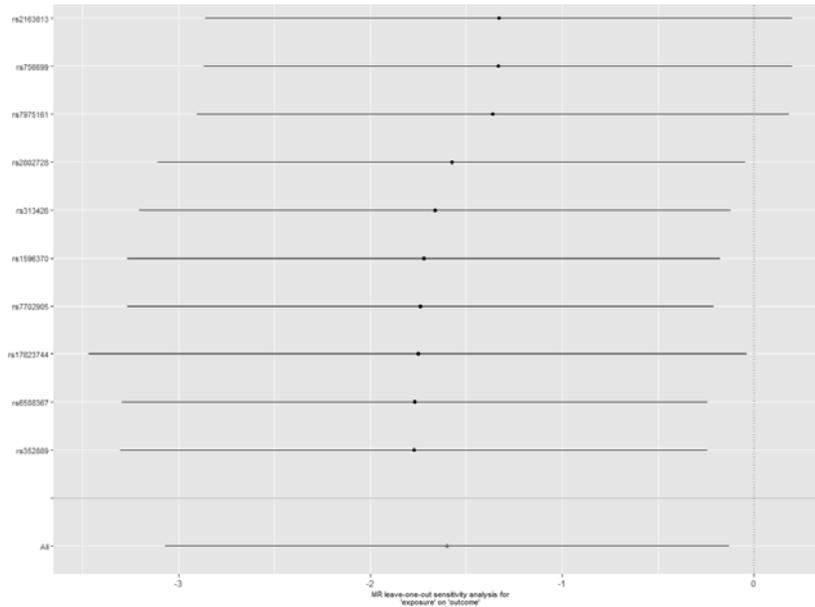


Рис. 3. Анализ чувствительности MR методом исключения (с использованием модели линейной регрессии, взвешенной по обратным дисперсиям).

ни *in vivo*, тогда как экспрессия 5'-дейодиназы типа I, по крайней мере, в печени и почках снижается при тяжелом дефиците селена. Ежедневный прием селена у относительно здоровых европейцев удовлетворяет потребность в экспрессии изоферментов дейодиназы. Однако при некоторых диетах (назначаемых, например, при фенилкетонурии или кистозном фиброзе), наблюдалось снижение экспрессии 5'-DI и продукции ТЗ, что может быть связано с нарушением транспорта ионов (йодидов или селенитов). Изменение продукции ТЗ под влиянием активности 5'-DI наблюдаются и при синдроме низкого ТЗ, который представлен широким спектром клинических расстройств. До сих пор нет четкого представления, что играет ведущую роль в лечении таких пациентов – усиление потребления селена или лечение трийодтиронином.

Выраженная тканеспецифичность экспрессии дейодиназ требует более детального изучения взаимосвязи между этими ферментами и проявлением действия гормонов щитовидной железы, которое опосредовано семейством ядерных рецепторов ТЗ или рецепторами и сигнальными молекулами в митохондриях, плазматической мембране и/или цитоскелете. Расположение ферментов дейодиназы либо на внутренней стороне плазматической мембраны, либо на цитозольной стороне эндоплазматического ретикулаума помещает эти ферменты в стратегически важное место, позволяя им действовать в качестве привратников ядерных рецепторов. Подобно другим ферментам, участвующим в активации или инактивации соедине-

ний с гормональной или сигнальной функцией, дейодиназы являются ключевыми элементами интракринной регуляции активации гормонов в тканях-мишенях или инактивации в тканях, не являющихся мишенями. Следовательно, необходим подробный молекулярный, клеточный биологический и физиологический анализ функции, регуляции и структуры генов этих ферментов, прежде чем станет возможной разработка ткане- или фермент-специфического фармакологического вмешательства в их работу [22]. Однако, не имея возможности оказывать прямое воздействие на дейодиназы, вероятно, можно оказывать опосредованное влияние на степень их активности, регулируя уровни потребления селена.

Таким образом, есть все основания рассматривать селен как один из ключевых факторов, влияющих на ряд метаболических процессов, происходящих в щитовидной железе, в частности, на активацию тиреоидных гормонов. Это, в свою очередь, является предпосылкой для назначения препаратов селена при комплексном лечении последствий ишемического инсульта препаратами тироксина с целью улучшения исхода заболевания.

Выводы

Генетически прогнозируемое повышение уровня содержания селена на 1 мкг/г (в ногтях нижних конечностей) ассоциировано со снижением риска неблагоприятного исхода на 80% (ОШ=0,2, 95% ДИ 0,1-0,81). Данная ассоциация может быть обусловлена увеличением активно-

сти селенопротеинов и дейодиназ. Учитывая ранее продемонстрированное влияние трийодтиронина на исход ишемического инсульта, пациентам с цереброваскулярной патологией, полу-

чающих синтетические аналоги тироксина, целесообразно включать в спектр терапии препараты селена с целью возможного улучшения функциональных исходов инсульта.

Д.А. Филимонов¹, С.К. Евтушенко¹, И.С. Луцкий¹, А.А. Федорова², Н.Н. Трубникова², М.А. Белоцерковская²

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

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

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИ ПРОГНОЗИРУЕМОГО УРОВНЯ СЕЛЕНА И РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Несмотря на определённые успехи в терапии и профилактике цереброваскулярных заболеваний, инсульт занимает второе место в мире среди болезней, приводящих к летальному исходу. В ходе наблюдательных исследований неоднократно сообщалось, что некоторые микроэлементы связаны с риском ишемического инсульта. Данные наблюдательных исследований показали, что уровень циркулирующего селена обратно коррелирует с некоторыми сердечно-сосудистыми исходами с возможной U-образной связью. Однако результаты клинических испытаний были противоречивыми. Остается неясным, оказывает ли селен влияние на функциональные исходы инсульта. Учитывая большое количество кофакторов, потенциально влияющих на связь селена с исходом острого ишемического инсульта, одним из методов анализа может являться менделевская рандомизация.

Цель исследования: идентифицировать возможную причинно-следственную связь между уровнем селена и риском неблагоприятного исхода ишемического инсульта.

Материалы и методы. Для исследования влияния уровня селена на риск неблагоприятного исхода ишемического инсульта был выбран метод менделевской рандомизации – технологии, позволяющей использовать генетические вариации в качестве прокси-переменных. В качестве инструментальных переменных, генетически предсказывающих уровень селена, использовались данные исследования концентрации

селена в ногтях ног у 4162 мужчин и женщин, включенных в когорты четырех независимых популяционных исследований. Однонуклеотидные вариации, связанные с исходом ишемического инсульта, извлекались из базы данных GISCOME

Результаты. После исследования извлеченных инструментов на нарушение равновесия сцепления были отобраны 10 независимых однонуклеотидных вариаций ($r^2 < 0.001$), достигающих значимости $p < 10e-6$ и связанных с уровнем селена. В ходе анализа, установлена обратная причинно-следственная связь между уровнем селена и риском неблагоприятного исхода ишемического инсульта ($\beta = -1.5989257$, $p = 0.033$).

Выводы. Генетически прогнозируемое повышение уровня содержания селена на 1 мкг/г (в ногтях нижних конечностей) ассоциировано со снижением риска неблагоприятного исхода на 80% (ОШ=0,2, 95% ДИ 0,1-0,81). Данная ассоциация может быть обусловлена увеличением активности селенопротеинов и дейодиназ. Учитывая ранее продемонстрированное влияние трийодтиронина на исход ишемического инсульта, пациентам с цереброваскулярной патологией, получающих синтетические аналоги тироксина, целесообразно включать в спектр терапии препараты селена с целью возможного улучшения функционального исхода инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, селен, тиреоидные гормоны, менделевская рандомизация, генетические варианты.

Д.А. Filimonov¹, S.K. Evtushenko¹, I.S. Lutsky¹, A.A. Fedorova², N.N. Trubnikova², M.A. Belotserkovskaya²

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

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

THE RELATIONSHIP OF GENETICALLY PREDICTED SELENIUM LEVELS AND THE RISK OF ADVERSE OUTCOME OF ISCHEMIC STROKE

Despite certain advances in therapy and prevention of cerebrovascular disease, stroke ranks second place among fatal diseases worldwide. It has been repeatedly reported in observational studies that certain micronutrients are associated with the risk of ischemic stroke. Data from observational studies have shown that circulating selenium levels are inversely correlated with some cardiovascular outcomes with a possible U-shaped relationship. However, the results of clinical trials have been inconsistent. Whether selenium influences functional stroke outcomes

remains unclear. Given the large number of cofactors potentially influencing the association of selenium with acute ischemic stroke outcomes, Mendelian randomization may be one method of analysis.

Aims: to identify a possible causal relationship between selenium levels and the risk of adverse ischemic stroke outcome.

Methods. To study the effect of selenium on stroke outcome we chose Mendelian randomization, a technique that allows the use of genetic variation as proxy vari-

ables. The instrumental variables that genetically predict selenium levels were used from a study of selenium concentrations in toenails in 4162 men and women included in cohorts of four independent population studies. Single-nucleotide variations associated with ischemic stroke outcome were extracted from the GISCOME database

Results. After examination of the extracted instruments for linkage disequilibrium, 10 independent single-nucleotide variations ($r^2 < 0.001$) reaching significance $p < 10e-6$ and associated with selenium levels were selected. In the analysis, there was an inverse causal relationship between selenium levels and the risk of adverse ischemic stroke outcome ($\beta = -1.5989257$, $p = 0.033$).

Conclusions. A genetically predicted 1 $\mu\text{g/g}$ increase in selenium levels (in lower limb nails) was associated with an 80% reduction in risk of adverse stroke outcome ($\text{OR} = 0.2$, 95% CI 0.1-0.81). This association may be due to an increase in selenoprotein and deiodinase activity. Given the previously demonstrated effect of triiodothyronine on ischemic stroke outcome, it is reasonable to include selenium preparations in the spectrum of therapy for patients with cerebrovascular pathology receiving synthetic thyroxine analogues in order to possibly improve functional stroke outcome.

Key words: ischemic stroke, selenium, thyroid hormones, Mendelian randomization, genetic variants.

ЛИТЕРАТУРА

1. Luengo-Fernandez R. et al. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur. Stroke J.* 2020; V. 5, 1: 17-25.
2. Writing Group Members, Mozaffarian D., Benjamin E.J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133 (4): e38-e360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
3. Terni E. et al. Genetics of ischaemic stroke in young adults. *BBA Clinical.* 2015; 3: 96-106.
4. Liu S., Levine S.R., Winn H.R. Targeting ischemic penumbra Part I: from pathophysiology to therapeutic strategy. *Journal of Experimental Stroke and Translational Medicine.* 2010; V. 3, 1: 47-55.
5. Neuhaus A.A. et al. Neuroprotection in stroke: the importance of collaboration and reproducibility. *Brain.* 2017; V. 140, 8: 2079-2092.
6. Hankey G.J. Nutrition and the risk of stroke. *The Lancet Neurology.* 2012; 11: 66-81.
7. Larsson S.C. Dietary approaches for stroke prevention. *Stroke.* 2017; V. 48, 10: 2905-2911.
8. Köhrle J. et al. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr. Rev.* 2005; V. 26, 7: 944-984.
9. Ramezani M. et al. Is Selenium Supplementation Beneficial in Acute Ischemic Stroke?. *Neurologist.* 2022; V. 27, 2: 51-55.
10. Mehta S.L., Kumari S., Mendeleev N., Li P.A. Selenium preserves mitochondrial function, stimulates mitochondrial biogenesis, and reduces infarct volume after focal cerebral ischemia. *BMC Neurosci.* 2012; 13: 79. doi: 10.1186/1471-2202-13-79
11. Hu X.F., Stranges S., Chan L.H.M. Circulating Selenium Concentration Is Inversely Associated With the Prevalence of Stroke: Results From the Canadian Health Measures Survey and the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (10): e012290. doi: 10.1161/JAHA.119.012290
12. Klein E.A. et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011; V. 306, 14: 1549-1556.
13. Fang H., Liu W., Zhang L. et al. A Bidirectional Mendelian Randomization Study of Selenium Levels and Ischemic Stroke. *Front Genet.* 2022; 13: 782691. doi: 10.3389/fgene.2022.782691
14. Davies N.M., Holmes M.V., Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ.* 2018; 362: k601. doi: 10.1136/bmj.k601
15. Pierce B.L., Burgess S. Efficient Design for Mendelian Randomization Studies: Subsample and 2-Sample Instrumental Variable Estimators. *Am. J. Epidemiol.* 2013; V. 178, 7: 1177-1184.
16. Didelez V., Sheehan N. Mendelian randomization as an instrumental variable approach to causal inference. *Stat. Methods Med. Res.* 2007; V. 16, 4: 309-330.
17. Cornelis M.C. et al. Genome-wide association study of se-

REFERENCES

1. Luengo-Fernandez R. et al. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur. Stroke J.* 2020; V. 5, 1: 17-25.
2. Writing Group Members, Mozaffarian D., Benjamin E.J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133 (4): e38-e360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
3. Terni E. et al. Genetics of ischaemic stroke in young adults. *BBA Clinical.* 2015; 3: 96-106.
4. Liu S., Levine S.R., Winn H.R. Targeting ischemic penumbra Part I: from pathophysiology to therapeutic strategy. *Journal of Experimental Stroke and Translational Medicine.* 2010; V. 3, 1: 47-55.
5. Neuhaus A.A. et al. Neuroprotection in stroke: the importance of collaboration and reproducibility. *Brain.* 2017; V. 140, 8: 2079-2092.
6. Hankey G.J. Nutrition and the risk of stroke. *The Lancet Neurology.* 2012; 11: 66-81.
7. Larsson S.C. Dietary approaches for stroke prevention. *Stroke.* 2017; V. 48, 10: 2905-2911.
8. Köhrle J. et al. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr. Rev.* 2005; V. 26, 7: 944-984.
9. Ramezani M. et al. Is Selenium Supplementation Beneficial in Acute Ischemic Stroke?. *Neurologist.* 2022; V. 27, 2: 51-55.
10. Mehta S.L., Kumari S., Mendeleev N., Li P.A. Selenium preserves mitochondrial function, stimulates mitochondrial biogenesis, and reduces infarct volume after focal cerebral ischemia. *BMC Neurosci.* 2012; 13: 79. doi: 10.1186/1471-2202-13-79
11. Hu X.F., Stranges S., Chan L.H.M. Circulating Selenium Concentration Is Inversely Associated With the Prevalence of Stroke: Results From the Canadian Health Measures Survey and the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (10): e012290. doi: 10.1161/JAHA.119.012290
12. Klein E.A. et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011; V. 306, 14: 1549-1556.
13. Fang H., Liu W., Zhang L. et al. A Bidirectional Mendelian Randomization Study of Selenium Levels and Ischemic Stroke. *Front Genet.* 2022; 13: 782691. doi: 10.3389/fgene.2022.782691
14. Davies N.M., Holmes M.V., Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ.* 2018; 362: k601. doi: 10.1136/bmj.k601
15. Pierce B.L., Burgess S. Efficient Design for Mendelian Randomization Studies: Subsample and 2-Sample Instrumental Variable Estimators. *Am. J. Epidemiol.* 2013; V. 178, 7: 1177-1184.
16. Didelez V., Sheehan N. Mendelian randomization as an instrumental variable approach to causal inference. *Stat. Methods Med. Res.* 2007; V. 16, 4: 309-330.
17. Cornelis M.C. et al. Genome-wide association study of se-

- lenium concentrations. *Hum. Mol. Genet.* 2015; V. 24, 5: 1469-1477.
18. Maguire J.M. et al. GISCOME – Genetics of Ischaemic Stroke Functional Outcome network: A protocol for an international multicentre genetic association study. *Eur. stroke J.* 2017; V. 2, 3: 229-237.
19. Kamat M.A. et al. PhenoScanner V2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations. *Bioinformatics.* 2019; V. 35, 22: 4851-4853.
20. Filimonov D. Low Free Serum Triiodothyronine is Associated with More Severe Neurological Deficit in Patients with First-Time Ischemic Stroke: A Single-Center Clinical Study. *Arch. Neurol. Neurosci.* 2020; V. 7, 3. doi: 10.33552/ANN.2020.07.000661
21. Köhrle J. The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action. *Cell. Mol. Life Sci.* 2000; V. 57, 13-14: 1853-1863.
22. Larsen P.R., Zavacki A.M. The role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. *Eur Thyroid J.* 2012; 1 (4): 232-242. doi: 10.1159/000343922
- lenium concentrations. *Hum. Mol. Genet.* 2015; V. 24, 5: 1469-1477.
18. Maguire J.M. et al. GISCOME – Genetics of Ischaemic Stroke Functional Outcome network: A protocol for an international multicentre genetic association study. *Eur. stroke J.* 2017; V. 2, 3: 229-237.
19. Kamat M.A. et al. PhenoScanner V2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations. *Bioinformatics.* 2019; V. 35, 22: 4851-4853.
20. Filimonov D. Low Free Serum Triiodothyronine is Associated with More Severe Neurological Deficit in Patients with First-Time Ischemic Stroke: A Single-Center Clinical Study. *Arch. Neurol. Neurosci.* 2020; V. 7, 3. doi: 10.33552/ANN.2020.07.000661
21. Köhrle J. The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action. *Cell. Mol. Life Sci.* 2000; V. 57, 13-14: 1853-1863.
22. Larsen P.R., Zavacki A.M. The role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. *Eur Thyroid J.* 2012; 1 (4): 232-242. doi: 10.1159/000343922

УДК 616.33-022.7-036.2

В.А. Швечикова

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori (*H.pylori*) – грамотрицательная микроаэрофильная бактерия, поражающая эпителиальную оболочку желудка. Открытие *H.pylori* как причины язвенной болезни в 1983 году привело к тому, что когда-то тяжёлое и изнуряющее заболевание стало возможно вылечить с помощью курса антибиотиков, хотя и с растущими опасениями из-за увеличивающейся устойчивости к антибиотикам. Во многих странах инфицированность *H.pylori* снижается в связи с улучшением уровня жизни.

Однако распространённость этой бактерии по-прежнему повсеместна. Она является основной причиной хронического гастрита и основным этиологическим агентом рака желудка и язвенной болезни. В большинстве регионов основным механизмом распространения является внутрисемейная передача. Эта распространённость остаётся высокой в большинстве развивающихся стран и, как правило, связана с социально-экономическим статусом и уровнем гигиены.

Эпидемиология и клинические проявления инфекции претерпевают изменения в последние годы, особенно в развитых странах [1].

Распространённость в популяции

Среди взрослого населения. Приблизительно 4,4 миллиарда человек во всем мире являются инфицированными *H.pylori*. Распространённость данной инфекции варьирует от 18,9% в Швейцарии (95% доверительный интервал (ДИ) – 13,1-24,7) до 87,7% в Нигерии (95% ДИ – 83,1-92,2).

Среди взрослого населения различных регионов России имеющиеся данные подтверждают неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию. Уровень инфицированности колеблется от 50% до 92% [2].

Согласно данным метаанализа, опубликованном в 2013 году, распространённость *H.pylori* в России составляла 78,5% (67,1-89,9). По данным, полученным в 2016-2018 гг. с использованием 13С-уреазного дыхательного теста (УДТ), распространённость *H.pylori* составила 42,5%. Такое снижение характерно для развитых стран и

обусловлено повышением уровня жизни и улучшением гигиены [3].

В Европе распространение инфекции *H.pylori* в северных странах ниже по сравнению с южными и восточными. Самые низкие показатели, по данным обзора 2017 года, зарегистрированы в Швейцарии – 18,9% (13,1-24,7) и Дании – 22,1% (17,8-26,5), самые высокие в Португалии – 86,4% (84,9-87,9) и в Румынии – 68,5% (65,6-71,5).

Среди стран Североамериканского региона наибольшая заболеваемость наблюдается в Гренландии – 41,4% (37,9-44,9), наименьшая в США – 35,6% (30,0-41,1) [1].

Инфицированность *H.pylori* у беременных варьирует в широких пределах (от 20% до 80%) в разных странах мира и зависит от санитарно-гигиенических условий и скученности населения. По данным эпидемиологических исследований, распространённость *H.pylori* среди беременных составляет: от 20% до 30% в Японии, Австралии, Европейских странах. Самая высокая частота обнаружения *H.pylori* при беременности – более 80% – встречается в Египте и Гамбии [5].

Результаты многих исследований показывают, что распространённость инфекции *H.pylori* во всем мире растёт с возрастом, достигая 40-60% у пожилых людей с отсутствием симптомов и > 70% у пожилых пациентов с гастродуоденальными заболеваниями. Исследования, проведённые в последнее десятилетие, показали высокую распространённость инфекции *H.pylori* среди самой старой популяции – от 70% до 85%. Однако заметное снижение распространённости инфекции отмечается у пожилых людей (> 85 лет). Хронический атрофический гастрит и широкое применение для лечения любого заболевания антибактериальных средств и антисекреторных препаратов (в качестве гастропротекторной терапии) могут объяснить приведённые выше данные.

© В.А. Швечикова, 2022

© Университетская Клиника, 2022

Современные исследования показывают, что распространённость инфекции постепенно снижается во многих странах почти через 25 лет после открытия *H. pylori*. Данный микроорганизм сохраняется на протяжении всей жизни в колонизированных тканях, если не было проведено соответствующее лечение. Это открытие говорит о том, что для лечения инфекции *H. pylori* прежде всего необходимо уделять внимание диагностике [6].

Обычно заражение *H. pylori* происходит в детском возрасте, хотя данных о точном механизме недостаточно. Факторы риска заражения включают: низкий социально-экономический статус, увеличение числа братьев и сестёр и наличие инфицированного родителя, особенно инфицированной матери.

Среди детей мужского и женского пола показатели инфицированности одинаковы, но в зрелом возрасте наблюдается небольшое преобладание инфекции среди мужчин. В метаанализе популяционных исследований мужчины были более склонны к *H. pylori*-позитивности, чем женщины; OR=1,16 (95% ДИ – 1,11-1,22). Это было подтверждено в исследовании взрослых в Онтарио, Канада, в котором общая серораспространённость составила 23,1 %, но выше у мужчин (29,4 %), чем у женщин (14,9 %). Одно из объяснений более низкой серораспространённости у женщин, заключается в том, что они могут быть склонны к эрадикации *H. pylori* из-за более частого, по сравнению с мужчинами, случайного применения антибиотиков по другим показаниям [7].

Данных, которые могли бы подтвердить большую инфицированность медицинского персонала, чем среднестатистического взрослого, не связанного с медициной, недостаточно, однако единичные эпидемиологические исследования показали более высокую частоту распространённости инфекции *H. pylori* среди медицинских работников, особенно среди эндоскопистов, по сравнению с общей популяцией. Метаанализ 24 исследований выявил статистически значимый риск для врачей с отношением шансов (ОШ), равным 1,6 (95% доверительный интервал (ДИ) – 1,3-2,0) по сравнению с обычным населением. Частота инфицирования работников здравоохранения колебалась от 35 до 83% и была значительно выше среди сотрудников отделений гастроэнтерологии, гемодиализа, педиатрии, хирургии и гематологии, чем среди тех, кто работал в терапии и гериатрии.

В недавно проведённом исследовании были обследованы 1154 врача из 14 регионов Российской Федерации. Инфицированность *H. pylori* оценивалась при помощи УДТ. Была выявлена

высокая распространённость инфекции *H. pylori* во врачебной популяции (59 %), зависимость инфицированности *H. pylori* от региона проживания и возраста. Среди врачей до 30 лет показатель инфицированности составил 45,2 %, у лиц в возрасте 51-60 лет – 65,2 %. Из 619 инфицированных врачей курс антихеликобактерной терапии прошли только 117 человек (18,9 %). Эффективность эрадикации составила 69,2%.

Среди детского населения. Среди хронических заболеваний пищеварительной системы у детей особое место занимают поражения органов гастродуоденальной зоны, на долю которых приходится 70-75% гастроэнтерологических заболеваний. Последние данные свидетельствуют, что с *H. pylori* инфекцией ассоциировано 80-85% случаев язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, 45-60% случаев язвенной болезни желудка и 40-75% -гастродуоденитов.

При пальпации живота болезненность выявляется у 70-80% детей. Диспепсический синдром встречается только у 62-78% пациентов, наиболее часто это нарушение аппетита, запоры, отрыжка, икота, метеоризм, тошнота [4].

Связь *H. pylori* с развитием язвенной болезни и её осложнений

В целом язвенной болезнью страдают от 5 до 15 % взрослой популяции земного шара. В России распространённость данной патологии среди всего населения составляет около 12 %. Ассоциированными с *H. pylori* оказываются около 80 % язв двенадцатиперстной кишки и 60 % язв желудка. *H. pylori*-негативные язвы чаще всего обусловлены приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Для людей, инфицированных *H. pylori*, риск развития язвенной болезни в течение жизни составляет 10-20% [8].

Перфорация. В недавних исследованиях, проведённых при содействии Министерства здравоохранения Российской Федерации, отмечено, что в России с 2000 по 2017 год существует тенденция к снижению абсолютного числа пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (с 37,6 до 19,1 тыс. чел.), при этом увеличивается доля поздних госпитализаций (спустя 24 часа – с 13,7 до 23,4%) и наблюдается рост послеоперационной летальности. Абсолютное число пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями, в том числе язвенной этиологии, за анализируемый период времени также уменьшилось, однако послеоперационная летальность снизилась незначительно. Аналогичная ситуация отмечена группой японских учёных, указавших на снижение значимости наличия *H. pylori* для пациентов с язвенными кровотечениями [9]

Кровотечение. При язвенной болезни, осложнённой кровотечением, *H. pylori* обнаруживается в слизистой антрального отдела в 38,3 %, тела желудка – в 21,3 %, двенадцатиперстной кишки – в 33,3 % наблюдений. Тяжесть бактериальной инвазии в большинстве (71,6 %) случаев тяжёлая или средней степени тяжести. При этом преобладают штаммы I типа *H. pylori*, которые экспрессируют вакуолизирующий цитотоксин VacA и высокомолекулярный цитотоксин-ассоциированный белок CagA [10].

Малигнизация. С уменьшением распространённости *H. pylori* наблюдается значимое снижение заболеваемости раком желудка и язвенной болезнью в Западной Европе, США и Японии. До 90 % случаев рака желудка обусловлено *H. pylori*, он развивается у 2-3% инфицированных *H. pylori*. Эрадикация *H. pylori* рассматривается в качестве стратегии первичной профилактики рака желудка.[8]

В развитых странах рак желудка у мужчин диагностируется в 2,2 раза чаще, чем у женщин. В развивающихся странах это соотношение составляет 1,83. Самые высокие показатели заболеваемости в Восточной и Центральной Азии и Латинской Америке. Заболеваемость раком желудка в Японии, Китае и Корее почти в десять раз выше, чем в США. В Корее самый высокий уровень заболеваемости – почти 60 случаев на 100 тыс. населения в год среди мужчин и 25 на 100 тыс. среди женщин.[7]

В отечественной структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак желудка занимает четвёртое место у мужчин и шестое у женщин. Ежегодно в России регистрируется около 36 тыс. новых случаев рака желудка и свыше 34 тыс. летальных исходов от этого заболевания. Удельный вес новообразований желудка в возрастной группе 30-59 лет у мужчин составляет 7,4 %, в возрастной группе 60 лет и старше – 7,8 % у мужчин и 5,8% у женщин.[8]

В 2019 году Российским университетом дружбы народов было проведено исследование, в котором обследовали 286 взрослых (57 мужчин, 229 женщин), ранее не получавших эрадикационную терапию. Выполнен УДТ с тест-набором «ХЕЛИКАРБ». Проведена оценка анамнеза и клинических проявлений. В результате *H. pylori* выявлен у 53 % обследованных. Гендерных различий в инфицированности не обнаружено: у мужчин она составила 52,6 %, у женщин – 57,6 %. Отмечалось увеличение распространённости *H. pylori* с возрастом. Так, в возрастной группе 18-24 лет инфицированных насчитывалось 44,1 %, в группе от 25 до 44 лет – 54,1 % ($p < 0,05$). У лиц 45-59 лет распространённость *H. pylori* составила 68,8 %, старше 60 лет – 66,6 %.

Симптомы диспепсии не коррелировали с наличием инфекции. Среди 102 обследованных без жалоб инфекция выявлена в 55% случаев, а среди 184 пациентов с жалобами на диспепсию – в 58,1 %. Этот показатель был несколько выше среди 156 обследованных с жалобами на боль в эпигастрии – 63,5 %. При этом наличие эпигастриального болевого синдрома не являлось прогностическим параметром инфекции *H. pylori*: у 47,7 % инфицированных его не было. У *H. pylori*-инфицированных пациентов в 67,5 % случаев имел место отягощённый анамнез по язвенной болезни ($p < 0,05$). Следует отметить, что у инфицированных НР пациентов чаще встречались родственники, больные раком желудка: 74,2 % против 54,5 % у *H. pylori*-негативных ($p < 0,05$) [3].

Связь *H. pylori* с развитием НПВП-гастропатии

До настоящего времени не совсем ясно значение *H. pylori* в патогенезе НПВП-гастропатии. Этот микроорганизм выявляется у 40-80 % больных в зависимости от исследуемой популяции.[9] По всей видимости, инфицирование *H. pylori* повышает вероятность развития НПВП-индуцированных язв, эрозий и желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК). Однако НПВП-гастропатия может возникать и у пациентов, не инфицированных *H. pylori*. [8] По данным рандомизированных клинических исследований, эрадикация *H. pylori* перед началом приёма НПВП существенно снижает риск развития язв и эрозий, но не влияет на частоту рецидивов НПВП-индуцированных язв и ЖКК. В то же время эрадикационное лечение менее эффективно у больных с НПВП-гастропатиями по сравнению с поддерживающей терапией ингибиторами протонной помпы. Риск развития ЖКК и перфорации язвы у пациентов, регулярно принимающих НПВП, по сравнению с общей популяцией выше более чем в 4 раза (примерно 1 случай на 100 пациенто-лет), а летальные исходы вследствие ЖКК и перфорации язвы регистрируются примерно в 2 раза чаще. При тотальном эндоскопическом контроле язвы выявляются более чем у 15-40 % больных, регулярно принимающих НПВП [11].

Влияние эрадикации *H. pylori* на исход язвенной болезни

H. pylori вызывает хронический активный гастрит слизистой оболочки желудка, он потенцирует факторы агрессии слизистой оболочки и снижает её факторы защиты и у ряда генетически предрасположенных лиц приводит к формированию язвенного дефекта [12].

Эрадикация *H. pylori* требует многокомпонентной терапии – антибиотиков в сочетании с

препаратами, подавляющими выделение желудочной кислоты. Ингибиторы протонной помпы подавляют инфекцию *H. pylori*, а повышение желудочного pH, сопровождающее их использование, способно увеличить тканевую концентрацию и эффективность антимикробных средств, что создаёт враждебную среду для *H. pylori*.

Инфицированные больные с язвой двенадцатиперстной кишки или желудка нуждаются в продолжении кислотосупрессивной терапии минимум до 4 недель. Эрадикация может быть подтверждена с помощью УДТ, определения антигена в кале или эзофагогастродуоденоскопии, сделанных через 4 недели или более после завершения терапии. Подтверждение эрадикации целесообразно для всех пациентов, но является обязательным у пациентов, имеющих серьёзные проявления инфекции *H. pylori* (например, язва, осложнённая кровотечением). Без эрадикации инфекции есть вероятность развития рецидива язвенного кровотечения [13].

Эрадикация *H. pylori* приводит к длительной ремиссии язвенной болезни. Это можно увидеть в исследовании, в котором наблюдали в течение 48 месяцев 5 тыс. больных после успешной эрадикации инфекции *H. pylori*. Рецидив язвы желудка и язвы 12-перстной кишки после эрадикации инфекции *H. pylori* составил 3 %. Две трети из 3 % рецидивов пришлось на пациентов, которые принимали НПВП. В дополнение стоит отметить, что для рецидивов язвенной болезни имели значение не только приём НПВП, но и такие нежелательные факторы, как курение и алкоголь [13].

Наступает ли у пациента после эрадикации вновь спонтанное инфицирование *H. pylori*? Существуют разные точки зрения, но многие специалисты сходятся во мнениях, что ре-

инфицирование после успешной эрадикации у взрослых людей практически не происходит. Вероятность сохранения *H. pylori*-негативного статуса в первый год наблюдения составляет 95 %, в пятый год наблюдения – 91 %. Также есть данные о том, что случаи реинфекции не нужно трактовать как повторное инфицирование *H. pylori*, здесь нужно думать о неудаче курса эрадикационной терапии данной инфекции [12].

Лечение повторяют, если эрадикация *H. pylori* оказалась неудачной. Если два курса не привели к успеху, то некоторые эксперты рекомендуют эндоскопию для получения культуры и определения чувствительности к антибиотикам [13].

ВЫВОДЫ

По оценкам экспертов, более 50 % мирового населения инфицировано *H. pylori*. Различия в распространённости существуют как внутри стран, так и между ними, причём более высокая распространённость наблюдается среди людей с более низким социально-экономическим статусом.

Большинство случаев передачи инфекции происходит в раннем возрасте, преимущественно от человека к человеку в семье. *H. pylori* является причиной большинства случаев язвенной болезни и её осложнений. Заражение *H. pylori* в основном происходит орально-оральным или фекально-оральным путями.

Отсутствие соответствующей санитарной позиции, безопасной питьевой воды, базовых понятий о гигиене, а также ограниченная диета и большое скопление населения могут играть роль в высокой распространённости инфекции.

Однако в последние годы во многих регионах наблюдается тенденция к снижению инфицированности *H. pylori*.

В.А. Швечикова

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI

В работе рассмотрены вопросы эпидемиологии инфекции *Helicobacter pylori* в общей популяции. Представлены данные о её распространённости по географическим регионам, среди отдельных категорий населения – детей, пожилых, беременных, медицинских работников. Установлено, что в настоящий момент в мире *Helicobacter pylori* инфицированы около 4,4 млрд человек. Самая низкая распространённость данной бактерии среди взрослых – в Швейцарии – 18,9%. Среди беременных распространённость варьирует от 20% в странах Европы до 80% в странах Африки. Среди пожилых распространённость *Helicobacter pylori* – более 70 %, однако она снижается после

85 лет. Среди медицинских работников, особенно эндоскопистов, более высокая частота распространённости *Helicobacter pylori* инфекции.

Отдельно рассматривается связь *Helicobacter pylori* с развитием язвенной болезни и её осложнениями (перфорацией, кровотечением, малигнизацией), развитием НПВП-гастропатии. 80% язв двенадцатиперстной кишки и 60% язв желудка ассоциированы с *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* встречается примерно в 30% случаях язвенной болезни, осложнённой кровотечением. Среди пациентов с перфоративной язвой существует тенденция к снижению обнаружения *Helicobacter pylori*. До 90% случаев рака

желудка обусловлено *Helicobacter pylori*. Освещено влияние эрадикации *Helicobacter pylori* на исход язвенной болезни. Показано, что успешная эрадикация

Helicobacter pylori приводит к длительной ремиссии язвенной болезни.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эпидемиология, язвенная болезнь.

Shvechikova V.A.

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

EPIDEMIOLOGY OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION

The article deals with the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the general population. Data on its prevalence by geographical region, among certain categories of the population – children, the elderly, pregnant women, and medical workers-are presented. It is established that at the moment in the world about 4.4 billion people are infected with *Helicobacter pylori*. The lowest prevalence of this infection among adults is in Switzerland – 18.9%. Among pregnant women, the prevalence varies from 20% in Europe to 80% in Africa. Among the elderly, the prevalence of *Helicobacter pylori* is more than 70%, but it decreases after 85 years. Among medical professionals, especially endoscopists, there is a higher prevalence of *Helicobacter pylori* infection.

The relationship of *Helicobacter pylori* with the development of peptic ulcer disease and its complications

(perforation, bleeding, malignancy), the development of NSAID-gastropathy is considered separately. 80% of duodenal ulcers and 60% of stomach ulcers are associated with *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* occurs in about 30% of cases of peptic ulcer disease complicated by bleeding. Among patients with perforated ulcers, there is a tendency to reduce the detection of *Helicobacter pylori*. Up to 90% of stomach cancer cases are caused by *Helicobacter pylori*. The influence of *Helicobacter pylori* eradication on the outcome of the apparent disease is highlighted. Successful eradication of *Helicobacter pylori* has been shown to lead to long-term remission of peptic ulcer disease.

Key words: *Helicobacter pylori*, epidemiology, peptic ulcer disease.

ЛИТЕРАТУРА

- Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M., Underwood F.E. et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153: 420-429.
- Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространённость хеликобактерной инфекции среди врачей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 12: 20-24.
- Плавник Р.Г., Бакулина Н.В., Мареева Д.В., Бордин Д.С. Эпидемиология *Helicobacter pylori*: клинико-лабораторные параллели. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 15 (36): 16-20.
- Никифорова Е.М., Полякова О.В., Смыкова С.В., Петрова И.В., Маложинская Н. В. Диагностика и лечение *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей в рекомендациях международных и национальных согласительных документов. *Лекарственный вестник*. 2015; 1 (57): 31-35.
- Ахмедов В.А., Гаус О.В. Влияние *Helicobacter pylori* на течение беременности. *Трудный пациент*. 2016; 1 (8-9): 10-12.
- Pilotto A., Franceschi M. *Helicobacter pylori* infection in older people. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (21): 6364-6373.
- Serin A., Tankurt E., Sarkis C., Simsek I. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric and duodenal ulcers – a 10-year, single-centre experience. *Prz Gastroenterol*. 2015; 10 (3): 160-163.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н., Кучерявыи Ю.А., Белявцева Е.В., Коровина Т.И., Баркалова Е.В. Хеликобактер-ассоциированная форма язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: проблемы терапии. *Фарматека*. 2011; (2): 10-17.
- Ivashkin V. T., Tsar'kov P. V., Korolev M. P., Maev I. V. Diagnosis and treatment of peptic ulcer in adults (clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Associa-

REFERENCES

- Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M., Underwood F.E. et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153: 420-429.
- Bakulina N.V., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Il'chishina T.A. Rasprostranennost' khelikobakternoi infektsii sredi vrachei. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 12: 20-24 (in Russian).
- Plavnik R.G., Bakulina N.V., Mareeva D.V., Bordin D.S. Epidemiologiya *Helicobacter pylori*: kliniko-laboratornye paralleli. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019; 15 (36): 16-20 (in Russian).
- Nikiforova E.M., Polyakova O.V., Smykova S.V., Petrova I.V., Malyuzhinskaya N. V. Diagnostika i lechenie *Helicobacter pylori*-assotsiirovannykh gastroduodenal'nykh zabolevaniy u detei v rekomendatsiyakh mezhdunarodnykh i natsional'nykh soglasitel'nykh dokumentov. *Lekarsstvennyi vestnik*. 2015; 1 (57): 31-35 (in Russian).
- Akhmedov V.A., Gaus O.V. Vliyaniye *Helicobacter pylori* na techeniye beremennosti. *Trudnyi patsient*. 2016; 1 (8-9): 10-12 (in Russian).
- Pilotto A., Franceschi M. *Helicobacter pylori* infection in older people. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (21): 6364-6373.
- Serin A., Tankurt E., Sarkis C., Simsek I. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric and duodenal ulcers – a 10-year, single-centre experience. *Prz Gastroenterol*. 2015; 10 (3): 160-163.
- Maev I.V., Samsonov A.A., Golubev N.N., Kucheryavyi Yu.A., Belyavtseva E.V., Korovina T.I., Barkalova E.V. Khelikobakter-assotsiirovannaya forma yazvennoi bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki: problemy terapii. *Farmateka*. 2011; (2): 10-17 (in Russian).
- Ivashkin V. T., Tsar'kov P. V., Korolev M. P., Maev I. V. Diagnosis and treatment of peptic ulcer in adults (clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Associa-

- tion, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). Russian Journal of Gastroenterology Hepatology Coloproctology. 2020; 30 (1): 49-70.
10. Ашуров Д.М. Острые гастродуоденальные язвенные кровотечения, ассоциированные с *H.pylori* (особенности консервативного и хирургического лечения): автореферат дис. ... канд. мед. наук. Душанбе; 2011. 22.
 11. Бенца Т.М. Поражение пищеварительной системы нестероидными противовоспалительными препаратами. Рациональна фармакотерапія. 2007; 4: 39-45.
 12. Волевач Л.В., Габбасова Л.В., Курамшина О.А., Хуснутдинова Э.К., Крюкова А.Я., Нурғалиева А.Х., Хисматуллина Г.Я., Камалова А.А. Характеристика наследственной предрасположенности при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Современные проблемы науки и образования. 2017; (5): URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26952>
 13. Chey W, Leontiadis G., Howden C.; Moss S. ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. American Journal of Gastroenterology. 2017; 112: 212-239.
- tion, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). Russian Journal of Gastroenterology Hepatology Coloproctology. 2020; 30 (1): 49-70.
10. Ashurov D.M. Ostrye gastroduodenal'nye yazvennye krovotecheniya, assotsiirovannye s *H.pylori* (osobennosti konservativnogo i khirurgicheskogo lecheniya): avtoreferat dis. ... kand. med. nauk. Dushanbe; 2011. 22 (in Russian).
 11. Bentsa T.M. Porazhenie pishchevaritel'noi sistemy nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami. Ratsional'na farmakoterapiya. 2007; 4: 39-45 (in Russian).
 12. Volevach L.V., Gabbasova L.V., Kuramshina O.A., Khusnutdinova E.K., Kryukova A.Ya., Nurgalieva A.Kh., Khismatullina G.Ya., Kamalova A.A. Kharakteristika nasledstvennoi predraspolozhennosti pri yazvennoi bolezni dvenadtsatiperstnoi kishki. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2017; (5): URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26952> (in Russian).
 13. Chey W, Leontiadis G., Howden C.; Moss S. ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. American Journal of Gastroenterology. 2017; 112: 212-239.

УДК 616.379.-008.64-06-089

Ю.Г. Луценко

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

ОПТИМИЗАЦИЯ АУТОДЕРМОПЛАСТИКИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

За последнее десятилетие диабетическая стопа стала объектом пристального внимания не только врачей -эндокринологов, но и все в большей степени – хирургов. Это связано с неуклонным ростом заболеваемости населения сахарным диабетом и его грозных мультифокальных осложнений, главенствующие позиции из которых все чаще занимают гнойно-некротические поражения и гангрена ног [1-3].

Комплексное лечение гнойно-некротических осложнений диабетической стопы представляет собой трудную и во многом не решенную проблему современной хирургии. Несмотря на широкий спектр лекарственных средств, вариабельность хирургических подходов и методик лечения, частота высоких ампутаций у больных сахарным диабетом (СД) остается на уровне 40-50% [2, 4, 5]. Указанное обстоятельство определяет поиск и разработку наиболее оптимальных и эффективных способов хирургического лечения этой сложной патологии, к которым по праву относится селективная пролонгированная внутриартериальная лекарственная терапия (СПВАЛТ).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты хирургического лечения больных сахарным диабетом с осложненными формами синдрома диабетической стопы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты хирургического лечения гнойно- некротических осложнений у 76 пациентов с нейропатической и смешанной формами синдрома диабетической стопы (СДС). Средний возраст больных составил $58,6 \pm 6,4$ лет. У большинства пациентов длительность сахарного диабета превышала 5 лет. У 85% больных выявлены сопутствующие заболевания: диабетическая нефро-, ретино-, кардиомиопатия, легочно-сердечная или печеночно-почечная недостаточность. Течение сахарного диабета было средней тяжести либо тяжелым. В зависимости от формы и глубины поражения стопы в 56 случаях наблюдали III стадию про-

цесса по Вагнеру и в 16 – IV стадию. Больные с распространенной гангреной ноги, осложненной сепсисом и полиорганной недостаточностью, в исследование не включались, им выполнялась высокая ампутация конечности.

На основании доплерографии у пациентов были диагностированы различные варианты окклюзии артерий стопы, голени, бедренно-подколенного сегмента. В 30% случаев лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) был ниже 0,6. Из-за тяжести сахарного диабета и сопутствующих заболеваний провести им хирургическую коррекцию артериального кровотока в сосудистом отделении не удалось, а консервативная терапия была малоэффективна.

Пациенты были разделены на 2 группы. Из них в комплексном лечении 48 больным (основная группа) была выполнена катетеризация одной из вспомогательных артерий, кровоснабжающих нижнюю конечность на стороне поражения стоп, для проведения СПВАЛТ. Лечение 28 больным (контрольная группа) осуществляли с использованием общепринятых способов введения лекарственных средств, направленных на дезинтоксикацию, борьбу с инфекцией, коррекцию углеводного обмена, иммунитета и нарушений гомеостаза. Больные основной и контрольной групп были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести и длительности заболевания, распространенности и глубины гнойно- деструктивного поражения стопы.

Катетеризацию нижней надчревной или нисходящей коленной артерии выполняли полихлорвиниловым катетером диаметром 0,5-1 мм на стороне поражения. Использование бедренной артерии исключалось согласно общепринятым воззрениям. Предпочтение отдавали нижней надчревной артерии (42 пациента из 48), так как одновременно с катетеризацией сосуда в большинстве случаев выкраивался кожно-жировой лоскут с передней брюшной стенки для

© Ю.Г. Луценко, 2022

© Университетская Клиника, 2022

аутопластики обширного раневого дефекта стопы, образовавшегося после расширенной некрэктомии или ампутации стопы.

Внутриартериально вводились следующие группы препаратов: дезагреганты с антигипоксантами (алпростан – 1,0, актовегин – 200 мг/сут), антикоагулянты (пентосан – 0,3), нейротропные антиоксиданты (берлитион или диалипон – 1200 мг/сут), комбинации 2-3 антибиотиков широкого спектра действия с тропностью к костной ткани (линкомицин, метрагил, максипим, амоксиклав).

Регионарное введение комплекса вышеупомянутых препаратов осуществляли 1 раз в день в течение 7-10 суток с использованием инфузора UN 2/50 со скоростью инфузии от 10 (для алпростана и берлитиона) до 40 мл в час.

Препараты не смешивались, разводились физраствором до объема 50мл в отдельных шприцах и вводились в определенной последовательности: сначала группа антибиотиков, затем – нейротропные препараты и дезагреганты, и в конце – сосудистые протекторы.

Параллельно оценивали общие и местные клинические проявления, контролировали ряд биохимических показателей плазмы крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Объем оперативных вмешательств и время их выполнения зависели от формы, глубины, локализации и распространенности поражения стопы.

Как самостоятельная операция катетеризация артерии с последующей СПВАЛТ применена у 8 больных основной группы. Это позволило локализовать акральные некрозы, выполнить незначительные некрэктомии и обойтись без усечения участков стопы.

У остальных 40 пациентов этой группы СПВАЛТ проводилась на фоне различных операций на стопе. Из них в 18 случаях после вскрытия флегмон, расширенных некрэксеквестрэктомий данный подход был превентивным способом лечения в течение 7-10 дней с последующим выполнением «малых» операций (ампутаций пальцев с резекцией головок плюсневых костей, проксимальной или дистальной ампутации стопы).

У 22 пациентов селективная катетеризация нижней надчревной артерии выполнялась параллельно санирующим операциям на стопе с одновременной заготовкой кожно-жирового аутолооскута на животе для укрытия образовавшегося обширного раневого дефекта стопы.

В каждом наблюдении оценивали эффективность комплексного лечения больных СД с ис-

пользованием СПВАЛТ. Критериями эффективности внутриартериальной терапии служили: динамика клинической картины и течение раневого процесса, показатели плече-лодыжечного индекса и бактериальной обсемененности раны.

У пациентов основной группы в послеоперационном периоде отмечалось значительное улучшение кровоснабжения тканей стопы, чего не наблюдалось у больных контрольной группы. Это сопровождалось такими количественными и качественными изменениями, как повышение ЛПИ до уровня 0.8-0.9, уменьшение бактериальной обсемененности раны в 2 раза, очищение раны от гноя и появление грануляций в среднем на 4-6 дней раньше, переходом влажного типа гангрены в сухую.

Применение СПВАЛТ с использованием простогландина E1 позволило сберечь жизнеспособность стопы у больных с гнойно-некротическим процессом в 96% случаев, при этом некрэктомия и другие «малые» операции, такие как повторное хирургическое вмешательство, были альтернативой высокой ампутации конечности, которая выполнена 2 больным.

Напротив, у пациентов контрольной группы чаще наблюдались осложнения в виде длительного течения раневого процесса, распространения акральных некрозов, увеличения частоты повторных операций в форме проксимальных и высоких ампутаций конечности. Так, у 6 больных этой группы комплексная консервативная терапия была неэффективной – у них выполнена высокая ампутация конечности ввиду дальнейшего распространения гнойно-некротического процесса.

Таким образом, в условиях извращенного кровоснабжения ног у больных СД осложняется поступление до очага поражения традиционно назначенных лекарственных препаратов, включая антибиотики. Пролонгированная внутриартериальная лекарственная терапия является потенцирующим фактором системного комплексного лечения осложненных форм диабетической стопы. Это позволяет предположить, что СПВАЛТ положительно влияет на микроциркуляцию крови, значительно улучшает трофику тканей в зоне гнойно-воспалительного поражения и тем самым стимулирует регенеративные процессы в ране.

Усовершенствование хирургической тактики лечения больных СД с использованием СПВАЛТ обеспечило уменьшение частоты выполнения высокой ампутации нижней конечности с 21% до 4%, длительности лечения больных в стационаре на 12,6 койко-дней.

ВЫВОДЫ

1. СПВАЛТ – высокоэффективный и перспективный метод лечения гнойно- некротических осложнений диабетической стопы.

2. Оптимальным способом проведения СПВАЛТ является катетеризация нижней надчревной артерии с одновременной кожно-жировой пластикой обширного раневого дефекта стопы после хирургической санации гнойно-некротического поражения стопы.

3. Проведение СПВАЛТ обеспечивает адекватное поступление лекарственных средств к очагу инфекции, способствует ограничению зон деструкции и выполнению оптимального оперативного вмешательства.

4. Использование внутриартериальной лекарственной терапии позволяет значительно снизить частоту выполнения высокой ампутации нижней конечности при осложненных формах диабетической стопы, сохранить ее опорную функцию в 96% случаев.

Ю.Г. Луценко

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

ОПТИМИЗАЦИЯ АУТОДЕРМОПЛАСТИКИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Проанализированы результаты хирургического лечения 76 больных сахарным диабетом с гнойно-некротическим поражением стоп, из которых 48 пациентам выполнена селективная пролонгированная внутриартериальная лекарственная терапия. Обоснована эффективность длительной внутриартериальной дезагрегантной и антибактериальной терапии,

что позволило выполнить преимущественно «малые» операции на стопе, сохранить ее опорную функцию в 96% случаев.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, селективная пролонгированная внутриартериальная лекарственная терапия.

Yu.G. Lutsenko

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

OPTIMIZATION OF AUTODERMOPLASTY IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME

Results of surgical treatment of 76 patients diabetic mellitus with purulent- necrotic defects of feet were analyzed. 48 patients was treated with prolonged selective intra arterial drug therapy. Efficacy of prolonged selective intra arterial antiaggregant and antibacterial therapy

was substantiated. That is why «small» surgical interventions at foot was thought as expedient and used to save foot functions in 96% of all cases.

Key words: diabetes mellitus, the diabetic foot syndrome, selective prolonged intraarterial drug therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Иванов Д.П., Серебрякова О.В., Иванов П.А. Синдром диабетической стопы: классификация и диагностика ишемической формы, современное состояние вопроса. Забайкальский медицинский вестник. 2018; 4: 111-122.
3. Ступин В.А., Силина Е.В., Корейба К.А., Горюнов С.В. Синдром диабетической стопы: эпидемиология, патофизиология, диагностика и лечение. М.: Литтерра; 2019. 198.
4. Bakker K., Apelqvist, J. Lipsky, B.A., Van Netten J.J. International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development

REFERENCES

1. 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).
2. Ivanov D.P., Serebryakova O.V., Ivanov P.A. Sindrom diabeticheskoi stopy: klassifikatsiya i diagnostika ishemicheskoi formy, sovremennoe sostoyanie voprosa. Zabaikal'skii meditsinskii vestnik. 2018; 4: 111-122 (in Russian).
3. Stupin V.A., Silina E.V., Koreiba K.A., Goryunov S.V. Sindrom diabeticheskoi stopy: epidemiologiya, patofiziologiya, diagnostika i lechenie. M.: Litterra; 2019. 198 (in Russian).
4. Bakker K., Apelqvist, J. Lipsky, B.A., Van Netten J.J. International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development

- of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2016; (32): 2-6.
5. Nickerson D.S. Improving outcomes in recurrent and other new foot ulcers after healed plantar forefoot diabetic ulcer. *Wound Repair and Regeneration.* 2018; 26 (1): 108-109.

- of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2016; (32): 2-6.
5. Nickerson D.S. Improving outcomes in recurrent and other new foot ulcers after healed plantar forefoot diabetic ulcer. *Wound Repair and Regeneration.* 2018; 26 (1): 108-109.

УДК 616.9:578.826.1-06:616.92/.93-002:576.858.53

**А.Э. Багрий, Ал.В. Мельник, В.А. Мельник, Е.М. Денисова,
А.В. Мельник, Т.Я. Смирнова, А.В. Федорова**

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

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ, ВЫЗВАННЫЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР, КАК ВОЗМОЖНОЕ ОТСРОЧЕННОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В 1964 году М. Эпштейн и И. Барр описали открытый ими герпесвирус человека 4 типа (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), который в последующем связали с таким заболеванием, как инфекционный мононуклеоз [1]. Согласно эпидемиологической характеристике вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), данной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), эта инфекция является неуправляемой, т.к. отсутствует ее специфическая профилактика. Она обладает высокой контагиозностью и широко распространена в мире. В развивающихся странах инфицирование местного населения происходит на 1 году жизни (средний возраст сероконверсии составляет 3-4 года) [2, 3].

В развитых странах инфицирование ВЭБ происходит в подростковом и молодом возрасте (15-19 лет), при этом возможен бимодальный подъем заболеваемости, когда 1 пик представлен больными детьми в возрасте до 5 лет, а 2 пик – детьми старше 10 лет. Антитела к ВЭБ обнаруживаются у 55 – 60% детей раннего возраста (до 3-х лет) и у 80 – 100% взрослого населения, начиная с 30 лет [2].

Выделенный в 2019 году в Китае вирус SARS-CoV-2 вызывает новое тяжелое вирусное заболевание, получившее название COVID-19, которое проявляется пневмонией с дыхательной недостаточностью и глубокими нарушениями иммунной системы с развитием т.н. «цитокинового шторма», или гиперцитокинемии [4].

На сегодняшний день все еще остается неясным, какие факторы запускают или вызывают тяжелое течение этого заболевания [5]. Более того, в научной литературе описаны отдельные несистематизированные данные о внелегочных проявлениях COVID-19, в частности агранулоцитозе [6, 7] или нейтропении [8-10], полной или очаговой алопеции разной степени выраженности [11, 12]. Также при COVID-19 имеют место поражения кишечника и центральной нервной системы.

В своем сообщении Georg Franz Lehner et al., 2020 отметили, что у пациентов с COVID-19 они наблюдали биохимические аномалии, напоминающие гепатит и панкреатит, обычно вызываемые герпесвирусами – такими как вирус Эпштейна-Барр или цитомегалии. Более того, у ряда пациентов отмечались признаки вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, который также может быть связан с ВЭБ [6].

В публикации Соломай Т.В. и соавт., 2021 описаны случаи реактивации инфекции, вызванной ВЭБ, на фоне перенесенного COVID-19 [13]. У пациентов с ко-инфекцией COVID-19 и ВЭБ в некоторых случаях наблюдались агранулоцитоз, нарастающий по мере прогрессирования болезни [6, 7], и двусторонний паралич лицевого нерва [13, 14].

Можно предположить, что лица, перенесшие или переносящие COVID-19, наиболее подвержены инфекциям, вызванным герпесвирусами человека, в частности ВЭБ, и у них возможно обнаружение ДНК ВЭБ в слюне (соскоб берется с внутренней поверхности щеки (буккального эпителия) или неба с помощью ворсинчатого зонда) методом ПЦР, что говорит об остром течении болезни либо о реактивации возбудителя [9, 12]. Также у них возможны глубокие нарушения иммунной системы, вплоть до развития аутоиммунной патологии с поражением печени и других внутренних органов и систем [15-17].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить для дальнейшего рассмотрения описание клинического случая реактивации вируса Эпштейна-Барр, приведшего к развитию тяжелого течения инфекционного мононуклеоза, возникшего на фоне ранее перенесенного COVID-19, как возможного осложнения либо

© А.Э. Багрий, Ал.В. Мельник, В.А. Мельник, Е.М. Денисова,
А.В. Мельник, Т.Я. Смирнова, А.В. Федорова, 2022
© Университетская Клиника, 2022

спровоцированного им самостоятельного заболевания.

Была изучена история болезни пациентки 23 лет, которая с 27.09 по 03.10.2020 г. перенесла COVID-19 (диагноз установлен ретроспективно 10.11.2020 г. по данным лабораторного обследования – выявлены суммарные антигены к SARS-CoV-2). Через 1,5 месяца после этого у нее был диагностирован инфекционный мононуклеоз (реактивация), осложненный нейтропенией. В анамнезе – перенесенный инфекционный мононуклеоз в детстве.

В основу описания случая клинического наблюдения были положены: анализ истории болезни, результаты осмотра больной, данные общеклинического, биохимического и серологического исследования крови, результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) и ультразвукового исследования (УЗИ).

Для последующего изучения использовали результаты общего анализа крови с использованием гематологического анализатора, выявления атипичных мононуклеаров в крови путем проведения световой микроскопии. Биохимическое исследование крови производилось на биохимическом анализаторе и заключалось в определении следующих показателей: аланин-трансаминазы (АлАТ), аспарагин-трансаминазы (АсАТ), гамма-глутамил-трансаминазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинина (Кр), общего билиру-

бина, мочевины, глюкозы, С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, исследовались серологические маркеры на вирусы гепатитов А, В, С, суммарные антитела к вирусу SARS-CoV-2, Ig G и Ig M к раннему, капсидному и нуклеарному антигенам ВЭБ методом ИФА, проводился поиск ДНК ВЭБ в слюне и крови методом ПЦР.

Современная лабораторная диагностика ВЭБ состоит из нескольких этапов [18, 19]:

1. Детекция ДНК ВЭБ методом ПЦР из слюны, крови, ликвора бронхо-альвеолярного лаважа, биоптатов органов.

2. Выявление антител Ig M, Ig G к «ранним белкам», Ig G – к «поздним белкам» методом ИФА из сыворотки крови.

3. Выявление антител Ig M и Ig G к отдельным белкам (VCA 125; VCA 19; VCA 22+p79) методом иммуноблота.

4. Выявление атипичных мононуклеаров в крови путем проведения световой микроскопии.

Для лабораторного обследования больной было использовано следующее оборудование: анализатор биохимический АБХФК-02-НПП-ТМ, произведенный в России; анализатор гематологический Micro CC 20, произведенный в Китае; иммуноферментный анализатор «Санофи Пастер», произведенный во Франции.

За время болезни у пациентки было проведено 6 клинических и биохимических исследований крови. Три наиболее показательных резуль-

Таблица 1.

Показатели общего анализа крови пациентки 23 лет на 17, 23 и 28 день от начала болезни

Показатель	Единицы измерения	10.12.2020 г.	16.12.2020 г.	21.12.2020 г.	Норма
Гемоглобин	г/л	124	126	122	120-140
Эритроциты	Т/л	4,85	4,88	4,78	3,70-4,70
Тромбоциты	Г/л	206	292	220	150-400
СОЭ	мм/ч	15	13	17	2-15
Лейкоциты	Г/л	4,0	8,5	9,3	4,0-9,0
Лимфоциты	Г/л	-	6,46	6,97	1,2-3,0
Гранулоциты	Г/л	-	1,11	1,4	2,0-5,5
Средние клетки*	Г/л	-	1,01	0,97	0,1-0,6
Палочкоядерные	%	2	4	4	1,0-6,0
Сегментоядерные	%	33	11	10	47,0-72,0
Эозинофилы	%	1	1	1	0,5-5,0
Лимфоциты	%	53	73	75	19,0-37,0
Моноциты	%	11	11	10	3,0-11,0

Примечание: * – по 3-diff гематологическому анализатору: моноциты + единичные базофилы + единичные эозинофилы

Таблица 2.
Показатели биохимического анализа крови пациентки 23 лет на 17, 23 и 28 день от начала болезни

Показатель	Единицы измерения	10.12.2020 г.	16.12.2020 г.	21.12.2020 г.	Норма
АлАТ	Е/л	135,4	335,6	234,0	до 31
АсАТ	Е/л	210,7	330,4	159,1	до 31
ЩФ	Е/л	341,7	662,9	518,9	70-270
ГГТ	Е/л	72,3	208,3	153,2	до 32
ЛДГ	Е/л	1095,1	1070,1	869,2	195-450
Билирубин общий	мкмоль/л	9,9	10,3	9,7	до 20,5
Креатинин	мкмоль/л	116,5	90,3	87,7	5,3-106
Мочевина	ммоль/л	3,2	3,4	3,3	2,50-8,32
Глюкоза	мкмоль/л	6,8	5,51	5,96	4,0-6,1
Холестерин	ммоль/л	4,93	4,09	4,5	до 5,15

тата обследования приведены в таблицах 1 и 2. Результаты контрольного исследования общего и биохимических анализов крови на 48 день с начала болезни приведены в таблицах 3 и 4.

Инфекционный мононуклеоз является тяжелой вирусной инфекцией, которая сама по себе способна стать причиной ряда серьезных осложнений. Это заболевание в первую очередь наносит серьезный удар по иммунной системе организма. В описываемом нами случае факто-

ром, который предварительно ослабил иммунную систему больной, по-видимому, стала перенесенная новая коронавирусная инфекция – COVID-19. В результате этого произошла реактивация ВЭБ, что было подтверждено результатами ПЦР (наличие ДНК) и обнаружением в крови больной Ig M, Ig G к «ранним белкам», а также выявлением Ig G к ядерному антигену этого вируса.

Таблица 3.
Показатели общего анализа крови пациентки 23 лет на 48 день от начала болезни

Показатель	Единицы измерения	21.12.2020 г.	Норма
Гемоглобин	г/л	120	120-140
Эритроциты	Т/л	4,76	3,70-4,70
Тромбоциты	Г/л	250	150-400
СОЭ	мм/ч	12	2-15
Лейкоциты	Г/л	8,5	4,0-9,0
Лимфоциты	Г/л	3,74	1,2-3,0
Гранулоциты	Г/л	3,91	2,0-5,5
Средние клетки*	Г/л	0,88	0,1-0,6
Палочкоядерные	%	5,0	1,0-6,0
Сегментоядерные	%	40,0	47,0-72,0
Эозинофилы	%	1	0,5-5,0
Лимфоциты	%	41,0	19,0-37,0
Моноциты	%	10,0	3,0-11,0
Атипичные мононуклеары	%	6	0

Примечание: * – по 3-diff гематологическому анализатору: моноциты + единичные базофилы + единичные эозинофилы

Таблица 4.

Показатели биохимического анализа крови пациентки 23 лет на 48 день от начала болезни

Показатель	Единицы измерения	11.01.2021 г.	Норма
АлАТ	Е/л	23,7	до 31
АсАТ	Е/л	22,9	до 31
ЩФ	Е/л	208,7	70-270
ГГТ	Е/л	44,1	до 32
ЛДГ	Е/л	425,4	195-450
Билирубин общий	мкмоль/л	9,6	до 20,5
Креатинин	мкмоль/л	92,1	5,3-106
Мочевина	ммоль/л	3,5	2,50-8,32
Глюкоза	мкмоль/л	5,8	4,0-6,1

Пациентка перенесла COVID-19 в средне-тяжелой форме на фоне высокой лихорадки, сильной слабости, тахикардии. Острый период болезни продолжался 7 дней. Потери обоняния не наблюдалось. После нормализации температуры тела клинические проявления болезни быстро пошли на убыль. При первичном обращении у больной была диагностирована острая респираторная вирусная инфекция, которая через неделю завершилась клиническим выздоровлением.

Заключительный диагноз: острая респираторная вирусная инфекция неуточненной этиологии, средне-тяжелая форма. Исследование на SARS-CoV-2 (COVID-19) методом ПЦР не проводилось.

При контрольном исследовании крови через 1 месяц после клинического выздоровления у пациентки были выявлены антитела (суммарные Ig A, M, G) к SARS-CoV-2 в количестве 12,82 МЕ/мл методом ИФА (норма – отрицательная (ИП<0,9)). Формула крови и показатели билирубина, аминотрансфераз, ЛДГ не имели отклонений от нормы.

При контрольном обследовании после перенесенного COVID-19 (от 10.11.2020 г.) в общем анализе крови у пациентки было обнаружено повышение удельного веса моноцитов – 13% и снижение сегментоядерных нейтрофилов (СЯН) – 46% (табл. 1.). В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня креатинина – 111,0 мкмоль/л и ЩФ – 277,1 Е/л (табл. 2.).

Из анамнеза пациентки известно, что 23.11.2020 г., через 1,5 месяца после перенесенного COVID-19, у нее вновь повысилась температура тела до 38,8°C, появилась слабость, заложенность носа, затрудненное носовое дыхание.

При обследовании от 23.11.2020 г. в общеклиническом и биохимическом анализах крови отклонений не было обнаружено.

Лечение проводилась амбулаторно. В течение последующей недели (23 – 29.11.2020 г.) сохранялись неспецифические симптомы: озноб, недомогание, тошнота, рвота, головная боль. Позже присоединились боли в горле, проявления ангины, обнаружено увеличение лимфатических узлов, высыпания на небе в виде петехий.

На 7 день болезни при осмотре пальпировались увеличенные печень (до +4 см) и селезенка. Результаты УЗИ печени – диффузные изменения в паренхиме. Гепато- и спленомегалия сохранялись до 25 дня с начала болезни.

На протяжении 13 дней с начала болезни у пациентки наблюдалась интоксикация. Одновременно с нею температура тела держалась на уровне 37,5-38,2°C. С 14 дня болезни температура тела нормализовалась.

При контрольном исследовании от 10.12.2020 г. (17 день болезни) в общем анализе крови выявлены: лимфоцитоз, нейтропения. В биохимическом анализе крови повышены АлАТ – в 4,4 раза выше верхней границы нормы, АсАТ – в 6,8 раза, ЩФ – в 1,3 раза, ГГТ – в 2,3 раза, ЛДГ – в 2,4 раза, креатинин – в 1,1 раза. Показатель СРБ составил 24 мг/мл при норме < 6 мг/мл. Иммунологические маркеры на вирусы гепатитов А, В, С – отрицательные. Методом ПЦР выделена ДНК ВЭБ из слюны, из крови ДНК ВЭБ не выделена.

С диагнозом «гепатит неясной этиологии» была госпитализирована в терапевтический стационар, где была назначена следующая терапия: прием внутрь эссенциале, омега, дексаметазона, ацикловира; внутривенное введение глутаргина, окталипена, гептрала, аскорбиновой кислоты.

В общем анализе от 16.12.2020 г. (23 день болезни) в крови наблюдался выраженный лимфоцитоз и нейтропения. Биохимический анализ крови показал рост АлАТ – в 11,5 раза выше верхней границы нормы, АсАТ – в 10,7 раза, ЩФ – в 2,5 раза, ГГТ – в 6,5 раза. Сохранялся повышенный уровень ЛДГ, а уровень креатинина в крови и СРБ снизились до физиологической нормы (табл. 1., табл. 2.).

На фоне проводимого лечения самочувствие больной улучшилось. Однако динамика изменений в лабораторных показателях свидетельствовала о дальнейшем прогрессировании болезни.

На 28 день наблюдения у пациентки было проведено контрольное обследование крови. В общем анализе крови сохранялся выраженный лимфоцитоз и нейтропения. Отмечалось снижение следующих биохимических показателей, которые все равно оставались повышенными: АлАТ – в 7,5 раза выше верхней границы нормы, АсАТ – в 5,1 раза, ЩФ – в 1,9 раза, ГГТ – в 4,8 раза выше верхней границы нормы. Было отмечено некоторое снижение уровня ЛДГ в крови.

В крови определены антитела к раннему, капсидному и нуклеарному антигенам ВЭБ методом ИФА.

Диагностирован инфекционный мононуклеоз, острое течение, средней тяжести.

Продолжено лечение путем внутривенного введения глутаргина, приема внутрь дексаметазона в дозе 1,5 мг в сутки. На фоне проведенного лечения самочувствие пациентки улучшилось, размеры печени и селезенки вернулись к норме. Тем не менее в крови сохранялись ранее выявленные изменения в лабораторных показателях, что свидетельствовало о продолжающемся течении болезни.

Клинический диагноз по МКБ-10: Инфекционный мононуклеоз, острое течение, средней

тяжести. ПЦР – ДНК ВЭБ положительно. Реактивация.

Пациентка была выписана под амбулаторное наблюдение участкового терапевта 21.12.2020 г. В связи с тем, что при выписке в ее крови нормализации всех лабораторных показателей не произошло, было рекомендовано дополнительное лабораторное обследование через 3 недели после выписки.

Результаты контрольного лабораторного обследования пациентки от 11.01.2021 г. (48 день от начала болезни) представлены в таблицах 3 и 4.

В общем анализе крови отмечены незначительный лимфоцитоз (41%) и нейтропения за счет сегментоядерных нейтрофилов (40%). Обнаружены атипичные мононуклеары (6%). Отмечается нормализация всех ранее повышенных биохимических показателей, за исключением показателя ГГТ, который продолжает оставаться повышенным – в 1,4 раза выше верхней границы нормы.

Через год при контрольном лабораторном обследовании пациентки каких-либо отклонений со стороны клинического и биохимического анализа обнаружено не было. В крови определены Ig G к ядерному антигену ВЭБ (ИФА, качественный метод).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай инфекционного мононуклеоза у пациентки 23 лет произошел через 1,5 месяца после ранее перенесенного COVID-19 и свидетельствует о том, что вирус SARS-CoV-2 способен угнетать иммунную систему и на этом фоне реактивировать ВЭБ. Последнее необходимо учитывать при планировании тактики проведения диспансерного наблюдения за лицами, перенесшими COVID-19.

А.Э. Багрий, Ал.В. Мельник, В.А. Мельник, Е.М. Денисова, А.В. Мельник, Т.Я. Смирнова, А.В. Федорова

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

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ, ВЫЗВАННЫЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР, КАК ВОЗМОЖНОЕ ОТСРОЧЕННОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Приведено описание клинического случая, вызванного реактивацией вируса Эпштейна-Барр инфекционного мононуклеоза с нейтропенией и печеночной дисфункцией, развившегося через 1,5 месяца после ранее перенесенного COVID-19. Прослежена динамика изменений показателей общего анализа крови, уровня аминотрансфераз, билирубина, креатинина, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и С-реактивного белка за все время болезни, их корреляция с данными иммунологического и молекулярно-

го исследования. Также показана динамика абсолютных и относительных показателей количества гранулоцитов в периферической крови во все периоды развития основного заболевания. Высказано предположение, что ранее перенесенный COVID-19 в данном случае стал триггером для развития обострения инфекционного мононуклеоза как возможного его отсроченного осложнения.

Ключевые слова: COVID-19, вирус Эпштейна-Барр, нейтропения, клинический случай, реактивация.

A.E. Bagriy, Al.V. Melnik, V.A. Melnik, E.M. Denisova, A.V. Melnik, T.Ya. Smirnova, A.V. Fedorova

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

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS CAUSED BY EPSTEIN-BARR VIRUS AS A POSSIBLE DELAYED COMPLICATION OF COVID-19: CLINICAL CASE DESCRIPTION

A description of a clinical case of infectious mononucleosis, caused by reactivation of the Epstein-Barr virus, complicated by neutropenia and hepatic dysfunction, which developed 1.5 months after the previously transferred COVID-19, is given. The dynamics of changes in indicators of a general blood test, the level of aminotransferases, bilirubin, creatinine, lactate dehydrogenase, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase and C-reactive protein for the entire duration of the disease, their correlation with the data of immuno-

logical and molecular studies were traced. Also the dynamics of absolute and relative indicators of the number of granulocytes in the peripheral blood in all periods of the development of the underlying disease is shown.

It has been suggested that the previously transferred COVID-19 in this case became a trigger for the development of an exacerbation of infectious mononucleosis, as a possible delayed complication.

Key words: COVID-19, Epstein-Barr virus, neutropenia, clinical case, re-activation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дроздова Н.Ф., Фазылов В.Х. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна-Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины. 2018; 11 (3):59-65.
2. Орлова С.Н., Машин С.А., Варникова О.Р., Аленина Т.М. Современные аспекты диагностики острой вирусной инфекции Эпштейна-Барр. Вестник Ивановской медицинской академии. 2009; 14 (4): 40-44.
3. Наговицына Е.Б. Современные подходы к диагностике и лечению инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии. Дальневосточный медицинский журнал. 2016; 3: 45-50.
4. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020; 395 (10223): 497-506.
5. Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Ракитская И.В., Калуга А.А. Современные представления о тромбозах легочной артерии у больных COVID-19 (ДНР). Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19: материалы международной научно-практической конференции. Хабаровск; 2021: 109-110.
6. Lehner G.F., Klein S.J., Zoller H., Peer A., Bellmann R., et al. Correlation of interleukin-6 with Epstein-Barr virus levels in COVID-19. Critical Care. 2020; 24 (1): 657-659.
7. García-Martínez F.J., Moreno-Artero E., Jahnke S. SARS-CoV-2 and EBV coinfection. Medicina Clínica (English Edition). 2020; 155 (7): 319-320.
8. Spencer H. C., Würzburger R. COVID-19 presenting as neutropenic fever. Ann. Hematol. 2020; 99 (8): 1939-1940.
9. Смирнова Л.А., Цвирко Д.Г., Козич Ж.М., Кабаева Е.Н., Талако Т.М., и др. Нейтропении в клинической практике. Лечебное дело. 2021; 76 (1) : 50-56
10. Fukuda M., Amano Y., Masumura C., Ogawa M., Inohara H. et al. Development of infectious mononucleosis as an unusual manifestation of COVID-19. Auris, nasus, larynx. 2021; 13(4): doi: 10.1016/j.anl.2021.04.005
11. Fagan N., Nekma M., York K., Laita B., Fletcher G. et al. Shedding light on therapeutics in alopecia and their relevance to COVID-19. Clinics in Dermatology. 2021; 2: 33-40.
12. Дворников А.С., Силин А.А., Гайдина Т.А., Ларина В.Н., Скрипкина П.А. и др. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). Архивъ внутренней медицины. 2020; 10 (6): 422-429.
13. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н., Ведунова С.Л., Лавров В.Ф. и др. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (Herpesviridae: Lym-

REFERENCES

1. Drozdova N.F., Fazylov V.Kh. Infektsionnyi mononukleoz, obuslovlennyy virusom Epshteina-Barr: kliniko-patogeneticheskie aspekty (obzor literatury). Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny. 2018; 11 (3):59-65 (in Russian).
2. Orlova S.N., Mashin S.A., Varnikova O.R., Alenina T.M. Sovremennyye aspekty diagnostiki ostroi virusnoi infektsii Epshteina-Barr. Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii. 2009; 14 (4): 40-44 (in Russian).
3. Nagovitsyna E. B. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu infektsionnogo mononukleoz Epshteina-Barr-virusnoi etiologii. Dal'nevostochnyy meditsinskii zhurnal. 2016; 3: 45-50 (in Russian).
4. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020; 395 (10223): 497-506.
5. Ignatenko G.A., Taradin G.G., Rakitskaya I.V., Kaluga A.A. Sovremennyye predstavleniya o tromboembolii legochnoi arterii u bol'nykh COVID-19 (DNR). Aktual'nye voprosy epidemiologii, diagnostiki, lecheniya i profilaktiki novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19: materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Khabarovsk; 2021: 109-110 (in Russian).
6. Lehner G.F., Klein S.J., Zoller H., Peer A., Bellmann R., et al. Correlation of interleukin-6 with Epstein-Barr virus levels in COVID-19. Critical Care. 2020; 24 (1): 657-659.
7. García-Martínez F.J., Moreno-Artero E., Jahnke S. SARS-CoV-2 and EBV coinfection. Medicina Clínica (English Edition). 2020; 155 (7): 319-320.
8. Spencer H. C., Würzburger R. COVID-19 presenting as neutropenic fever. Ann. Hematol. 2020; 99 (8): 1939-1940.
9. Smirnova L.A., Tsvirko D.G., Kozich Zh.M., Kabaeva E.N., Talako T.M. i dr. Neitropenii v klinicheskoi praktike. Lechebnoe delo. 2021; 76 (1): 50-56 (in Russian).
10. Fukuda M., Amano Y., Masumura C., Ogawa M., Inohara H. et al. Development of infectious mononucleosis as an unusual manifestation of COVID-19. Auris, nasus, larynx. 2021; 13(4): doi: 11.1016/j.anl.2021.04.005
11. Fagan N., Nekma M., York K., Laita B., Fletcher G. et al. Shedding light on therapeutics in alopecia and their relevance to COVID-19. Clinics in Dermatology. 2021; 2: 33-40.
12. Dvornikov A.S., Silin A.A., Gaidina T.A., Larina V.N., Skripkina P.A. i dr. Kozhnyye proyavleniya pri koronavirusnoi bolezni 2019 goda (COVID-19). Arkhivъ vnutrennei meditsiny. 2020; 10 (6): 422-429 (in Russian).
13. Solomai T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Vedunova S.L., Lavrov V.F. i dr. Reaktivatsiya infektsii, vyzvannoi virusom Epshteina-Barr (Herpesviridae: Lymphocryptovi-

- phocryptovirus, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности. Вопросы вирусологии. 2021; 66 (2): 152-161.
14. Cabrera M.A., Carmona-Abellán M.V., Collía Fernández A., Uterga Valiente J.M., Méndez L.A. et al. Bilateral facial nerve palsy associated with COVID-19 and Epstein-Barr virus co-infection. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28 (1): 358-360.
 15. Цепелёв А.А., Макарова Н.Е., Богачева Н.В. Оценка возможности участия коронавируса в развитии аутоиммунной патологии. *Медицинское образование сегодня.* 2020; 4: 25-35.
 16. Пинчук Т.В., Орлова Н.В., Суранова Т.Г., Бонкало Т.И., Пинчук Т.В. и др. Механизмы поражения печени при COVID-19. *Медицинский алфавит.* 2020; 19: 39-46.
 17. Шестакова И.В., Юшук Н.Д. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики. *Лечащий врач.* 2010; 10: 40-44.
 18. Попкова М.И., Уткин О.В., Соболева Е.А., Сахарнов Н.А., Брызгалова Д.А. и др. Методические основы дифференциальной детекции ВЭБ1/ВЭБ2 и ВГЧ6А/ВГЧ6В. *Инфекция и иммунитет.* 2021; 49. doi: 10.15789/2220-7619-MBF-1661
 19. Уразова О.И., Новицкий В.В. Исследование нуклеолярного аппарата лимфоцитов у больных с инфекционным мононуклеозом. *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина.* 2000; 2 (11): 154-155.
 - rus, HHV-4), na fone COVID-19: epidemiologicheskie osobennosti. *Voprosy virusologii.* 2021; 66 (2): 152-161 (in Russian).
 14. Cabrera M.A., Carmona-Abellán M.V., Collía Fernández A., Uterga Valiente J.M., Méndez L.A. et al. Bilateral facial nerve palsy associated with COVID-19 and Epstein-Barr virus co-infection. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28 (1): 358-360.
 15. Tsepelev A.A., Makarova N.E., Bogacheva N.V. Otsenka vozmozhnosti uchastiya koronavirusa v razvitii autoimmunnoi patologii. *Meditinskoe obrazovanie segodnya.* 2020; 4: 25-35 (in Russian).
 16. Pinchuk T.V., Orlova N.V., Suranova T.G., Bonkalo T.I., Pinchuk T.V. i dr. Mekhanizmy porazheniya pecheni pri COVID-19. *Meditinskii alfavit.* 2020; 19: 39-46 (in Russian).
 17. Shestakova I.V., Yushchuk N.D. Epshteina-Barr-virusnaya infektsiya u vzroslykh: voprosy patogeneza, kliniki i diagnostiki. *Lechashchii vrach.* 2010; 10: 40-44 (in Russian).
 18. Popkova M.I., Utkin O.V., Soboleva E.A., Sakharnov N.A., Bryzgalova D.A. i dr. Metodicheskie osnovy differentsial'noi detektsii VEB1/VEB2 i VGCh6A/VGCh6B. *Infektsiya i immunitet.* 2021; 49. doi: 10.15789/2220-7619-MBF-1661
 19. Urazova O.I., Novitskii V.V. Issledovanie nukleolyarnogo apparata limfotsitov u bol'nykh s infektsionnym mononukleozom. *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Meditsina.* 2000; 2 (11): 154-155 (in Russian).

УДК 617.3

**Е.В. Жилицын, А.Я. Лобко, Р.В. Евтеев, Р.Ю. Демьяненко,
О.Б. Джерелей, В.А. Ломанов, А.С. Завертайло**

Республиканский травматологический центр, Донецк, ДНР

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДВУХСТОРОННИХ ПЕРЕЛОМОВ ПЯТОЧНЫХ КОСТЕЙ В ТРАВМАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА У БОЛЬНОГО С КОМБИНИРОВАННЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА И НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Переломы пяточной кости у детей – достаточно редкое явление, поэтому в литературе мало данных о частоте этой патологии в детском возрасте. По данным различных авторов, повреждение пяточной кости составляет 1,1 % по отношению ко всем повреждениям опорно-двигательного аппарата и до 15% от всех повреждений стопы [1]. Из всех переломов пяточной кости двустороннее повреждение встречается в 15% случаев, у 25% пациентов перелом пяточной кости является внесуставным. Внутрисуставные переломы встречаются в 75 – 91% случаев и почти все происходят в результате прямого механизма травмы из-за осевой нагрузки. В 62% случаев переломы пяточной кости наблюдаются в составе сочетанной травмы, в 10% -15% случаев в сочетании с повреждением данной локализации могут наблюдаться переломы поясничных позвонков, а в 20,5% – сочетаются с переломами нижних конечностей. Подобные травмы являются достаточно тяжелыми. Так, А.Р. Дрогин сообщает (также ссылаясь при этом и на данные других авторов), что из всех больных, вышедших на инвалидность во взрослом состоянии, от 15 до 78% получили травму в детском возрасте [2].

В связи с редкостью комбинированного повреждения пяточных костей и компрессионных переломов позвоночника у детей, единого подхода к лечению данных повреждений не существует. Одни авторы рекомендуют наложение гипсовой лонгеты типа «сапожок», другие предлагают остеосинтез спицами, накостный остеосинтез. Данные методики, наряду с преимуществами, не лишены недостатков. Так, ни одна из них не является стабильно-функциональной, что не относится к чрескостному остеосинтезу (ЧКО) спице-стержневыми аппаратами внешней фиксации (АВФ). Доказательством тому служит многолетнее успешное использование раз-

работанной коллективом авторов травматолого-ортопедического отделения №2 Республиканского травматологического центра (РТЦ) МЗ ДНР методики ЧКО переломов пяточной кости у взрослых пациентов с применением АВФ (Спосіб черезкісткового остеосинтезу перелому п'яткової кістки: пат. 57095 Україна. № u 201008945; заявл. 19.07.10; опубл. 10.02.11, Бюл. № 3. 4 с.; Спосіб черезкісткового остеосинтезу перелому п'яткової кістки: пат. 88285 Україна. № u201311286; заявл. 23.09.13; опубл. 11.03.14, Бюл. № 5. 4 с.). Данная методика отвечает требованиям стабильно-функционального остеосинтеза, обладает возможностью управления основными фрагментами пяточной кости, в том числе их этапной коррекции при возникновении такой необходимости, а также возможности ранней нагрузки на поврежденные стопы.

С использованием данной методики в 2020-2021 гг. в ортопедо-травматологическом отделении для детей Республиканского травматологического центра МЗ ДНР было прооперировано трое пострадавших с переломами пяточных костей. При этом у одного из пострадавших наблюдались билатеральные переломы в сочетании с компрессионными переломами тел L2-L3-L4 позвонков.

Целью данной работы явилась оценка результата лечения ребенка с переломом обеих пяточных костей в сочетании с компрессионными переломами тел L2-L3-L4 позвонков.

Клиническое наблюдение

Пациент Н., 13 лет, история болезни №25008, поступил в Республиканский травматологический центр г. Донецка 15.01.2021 г. с диагнозом: закрытый оскольчатый перелом обеих пяточных костей со смеще-

нием отломков. Ушиб шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника.

Травму получил в быту, 14.01.2021 г. упал с упора с упором на обе стопы. В больнице по месту жительства обследован клинически, рентгенологически, произведена фиксация обеих нижних конечностей гипсовыми лонгетами. Бригадой скорой медицинской помощи доставлен в санпропускник РТЦ, госпитализирован в детское отделение РТЦ для дообследования и определения тактики дальнейшего лечения.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное, обе нижние конечности иммобилизованы гипсовыми лонгетами, по снятию последних: левый и правый голеностопный суставы отечны и деформированы. При пальпации в области обеих пяток отмечается боль, костная крепитация. Движения в обоих голеностопных суставах ограничены из-за боли. Пульсация на задней большеберцовой артерии с обеих сторон удовлетворительная. Движения в пальцах обеих стоп не нарушены. При пальпации остистых отростков шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника определяется болезненность. Нейроциркулярных расстройств в обеих верхних и обеих нижних конечностях нет.

На рентгенограммах от 14.01.2021 г. и 15.01.2021 г. левого и правого голеностопного сустава – оскольчатые переломы пяточных костей со смещением отломков.

На рентгенограммах шейного, грудного, поясничного отделов от 14.01.2021 г. – компрессионные перелом тел L2-L3-L4 позвонков.

С целью уточнения диагноза 18.01.2021 проведена спиральная компьютерная томография (СКТ) голеностопных суставов (с обеих сторон через гипс): справа определяется оскольчатый внутрисуставной перелом пяточной кости с распространением линии перелома на зону роста и эпифиз пяточного бугра и смещением. Соотношение в подтаранном суставе нарушено. Слева – оскольчатый внутрисуставной перелом таранной кости в центральном отделе с диастазом. Оскольчатый внутрисуставной перелом пяточной кости со смещением фрагментов. Подтаранный сустав неравномерно расширен, соотношение в нем нарушено. Мягкие ткани в зонах переломов с обеих сторон увеличены в объеме, структура их неоднородная.

По поводу выявленной патологии, с целью анатомической реконструкции высоты, ширины, длины и конгруэнтности суставных поверхностей пяточных костей, а также с целью возможности дозированной осевой нагрузки на конечность и сохранения стереотипа передвижения пациента при фиксированном в наружной конструкции голеностопном суставе (что непосредственно способствует ускорению процесса реабилитации), 21.01.2021 г. в плановом порядке было выполнено оперативное вмешательство – закрытый ЧКО АВФ переломов обеих пяточных костей.

Больной на вторые сутки после операции вертикализирован в индивидуально изготовленном поясничном корсете, передвигается при помощи ходунков со стелькой-перекатом на обе стопы. (Ортопедич-

на устїлка: пат. 73916 Україна. № u201204026; заявл. 02.04.12; опубл. 10.10.12, Бюл. № 19. 2 с.).

В практике детских травматологов магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника является «золотым стандартом» для подтверждения диагноза компрессионных переломов тел позвонков. Однако представленному пострадавшему в предоперационный период выполнить МРТ не представлялось возможным по причине загруженности всех доступных диагностических отделений г.Донецк. В послеоперационный период противопоказанием к выполнению МРТ явилось наличие конструкций АВФ. По данным литературы [3], трансабдоминальная ультразвуковая диагностика поражений поясничного отдела позвоночника может являться методикой выбора в отдельных случаях, в том числе по финансовым причинам. В связи с этим 05.02.2021 г. больному проведено УЗИ поясничного отдела позвоночника, подтвердившее рентгенологический диагноз компрессионных переломов тел L2-L3-L4 позвонков.

В стационаре пациент получил курс антибиотиков, велось динамическое наблюдение за состоянием ребенка, физиотерапия, перевязки.

В марте 2021 г. АВФ демонтирован, свод стопы сформирован, пациент жалоб не предъявляет, передвигается самостоятельно. Оценка результатов лечения выполнена в соответствии со шкалой Любошица-Маттиса-Шварцберга. Индекс оценки исхода лечения у пациента составил 3,7 балла, что соответствует хорошему результату.

ВЫВОДЫ

Принимая во внимание полученные положительные результаты лечения, считаем выбранную методику лечения правильной. Использование метода наружного ЧКО у пациента с переломами обеих пяточных костей позволило сократить сроки нетрудоспособности за счет совмещения периода фиксации в аппарате с периодом реабилитации. К моменту демонтажа дистального модуля АВФ со стоп у пациента восстановлена функция опоры и функция движения в обеих нижних конечностях, в результате чего у пострадавшего отсутствует необходимость в прохождении реабилитационного курса перед непосредственной выпиской из отделения. Выбранный метод ЧКО дал возможность раннего перехода к активно-пассивной функции в голеностопном суставе, а также позволил исключить неудобства, связанные с репозиционным положением при иммобилизационном методе лечения (эквинусная установка стопы, сгибательная установка в коленном суставе), что требует отдельных реабилитационных мероприятий.

Также, на наш взгляд, ультразвуковое исследование позвоночника может являться методикой выбора для подтверждения диагноза при компрессионных переломах тел позвонков и наличии противопоказаний или невозможности проведения МРТ, как описано в нашем случае.

*Е.В. Жилицын, А.Я. Лобко, Р.В. Евтеев, Р.Ю. Демьяненко,
О.Б. Джерелей, В.А. Ломанов, А.С. Завертайло*

Республиканский травматологический центр, Донецк, ДНР

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДВУХСТОРОННИХ ПЕРЕЛОМОВ ПЯТОЧНЫХ КОСТЕЙ В ТРАВМАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА У БОЛЬНОГО С КОМБИНИРОВАННЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА И НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Переломы пяточной кости обычно возникают при высокой энергетической травме. Эти переломы чаще встречаются у взрослых

В связи с редкостью комбинированного повреждения пяточных костей и компрессионных переломов позвоночника у детей единого подхода к лечению данных повреждений не существует. Хотя оперативное лечение внутрисуставных переломов пяточной кости со смещением у взрослых обычно считается стандартной практикой, оперативное лечение тех же переломов у детей остается спорным. С целью соблюдения требований стабильно-функционального остеосинтеза, возможностью управляемости основными фрагментами, в том числе их этапной коррек-

ции при возникновении такой необходимости, а также выполнения ранней нагрузки на поврежденные стопы в качестве оперативного пособия применяется способ чрескостного остеосинтеза переломов пяточной кости, разработанный в РТЦ. Приводится собственный успешный случай лечения перелома обеих пяточных костей в сочетании с множественными компрессионными переломами тел позвонков поясничного отдела позвоночника в травматологии детского возраста.

Ключевые слова: перелом пяточной кости, чрескостный остеосинтез, сохранение стереотипа передвижения пациента, ускорение процесса реабилитации, компрессионные переломы позвонков.

*E.V. Zhilitsyn, A.Ya. Lobko, R.V. Evteev, R. Yu. Demyanenko,
O.B. Dzhereley, V.A. Lomanov, A.S. Zaveretailo*

Republican Trauma Center, Donetsk, DPR

CLINICAL CASE OF TRANSOSSEOUS OSTEOSYNTHESIS APPLICATION IN THE TREATMENT OF BILATERAL FRACTURES OF THE CANEAL BONES IN PEDIATRIC TRAUMATOLOGY IN A PATIENT WITH COMBINED INJURIES OF THE SPINE AND LOWER LIMB

Calcaneus fractures usually occur with high energy trauma. These fractures are more common in adults

Due to the rarity of combined damage to the calcaneus and compression fractures of the spine in children, there is no single approach to the treatment of these injuries. Although surgical treatment of displaced intra-articular fractures of the calcaneus in adults is generally considered standard practice, surgical treatment of the same fractures in children remains controversial. In order to comply with the requirements of stable-functional osteosynthesis, the possibility of controllability of the main fragments, including their staged correction when such

a need arises, as well as performing an early load on the injured feet, the method of transosseous osteosynthesis of calcaneus fractures developed in RTC is used as an operative aid. The author presents his own successful case of treating a fracture of both heel bones in combination with multiple compression fractures of the vertebral bodies of the lumbar spine in pediatric traumatology.

Key words: fracture of the calcaneus, transosseous osteosynthesis, preservation of the patient's stereotyp of movement, acceleration of the rehabilitation process, compression fractures of the vertebrae.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черкес-Заде Д.И., Каменев Ю.Ф. Хирургия стопы. М.: Медицина; 1995: 61-78.
2. Дрогин А.Р. Тактика хирургического лечения переломов пяточной кости с применением метода чрескостного остеосинтеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2002. 27.
3. А.Б. Попов, А.М. Литвяков Трансабдоминальная ультрозвуковая диагностика поражений поясничного отдела позвоночника: инструкция по применению. Витебск: Витебский государственный медицинский университет; 2003. 13.

REFERENCES

1. Cherkes-Zade D.I., Kamenev Yu.F. Khirurgiya stopy. M.: Meditsina; 1995: 61-78 (in Russian).
2. Drogina A.R. Taktika khirurgicheskogo lecheniya perelomov pyatochnoi kosti s primeneniem metoda chreskostnogo osteosinteza: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 2002. 27 (in Russian).
3. A.B. Popov, A.M. Litvyakov Transabdominal'naya ul'trozvukovaya diagnostika porazhenii poynasichnogo otdela pozvonochnika: instruktsiya po primeniyu. Vitebsk: Vitebskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; 2003. 13 (in Russian).

УДК 616.62-008.222

Ю.Н. Сорокин

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

СИНДРОМ НЕЙРОГЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ЧАСТЬ 2. КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА, ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

1. Клиническая симптоматика нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей

Нарушения нервной регуляции накопления мочи и мочеиспускания обусловлены повреждением афферентных, центральных или эфферентных структур, обеспечивающих рефлексы накопления, удержания и опорожнения. В 2002 г. Международное общество по континенции (International Continence Society) ввело единую терминологию расстройств мочеиспускания [1], разделив клиническую симптоматику дисфункции нижних мочевыводящих путей (НМП) на 3 группы симптомов в зависимости от фазы цикла мочеиспускания (табл. 1.). При этом чаще всего проявления синдрома нейрогенного мочевого пузыря (МП) связаны с нарушением накопления и удержания мочи – резервуарной функции – и с нарушением опорожнения МП – эвакуаторной функции.

Синдром нейрогенного гипорефлекторного (гипоактивного) МП обусловлен нарушением афферентации и периферической эфферентной иннервации НМП, обеспечивающих опорожнение МП. При этом, в зависимости от пораженных структур, определяется сниженная активность детрузора в фазу опорожнения, парез гладких мышц уретры и шейки МП или наружного сфинктера с чувством переполнения МП, затрудненным началом мочеиспускания, напряжением при мочеиспускании, вялой струей, прерывистостью струи мочи (непроизвольное прерывание струи мочи один и более раз во время мочеиспускания), затрудненным или неполным опорожением МП, уменьшением чувства наполнения МП, ноктурией и склонностью к развитию инфекций мочевыводящих путей.

Синдром нейрогенного гиперрефлекторного (гиперактивного) МП обусловлен поражением центральных структур, регулирующих накопление и удержание мочи и разрешающих осуществление акта мочеиспускания. При этом чаще всего определяются гиперактивность де-

трузора и/или детрузорно-сфинктерная диссинергия с императивными позывами с или без императивного недержания мочи в сочетании с учащением мочеиспускания и ноктурией, при доказанном отсутствии инфекции и других явных патологических состояний НМП. Его симптомы могут сочетаться в различных комбинациях с разной степенью выраженности [1]:

1) частые позывы к мочеиспусканию (более 8 раз в день – поллакиурия);

2) частое ночное мочеиспускание (более 2 раз за ночь – ночная поллакиурия, или ноктурия);

3) ургентность – императивные позывы к мочеиспусканию (внезапное непреодолимое желание помочиться);

4) ургентное (императивное) недержание мочи.

В зависимости от наличия или отсутствия гиперактивности детрузора и нейрогенного или идиопатического (ненейрогенного) характера гиперактивного МП последний подразделяют на следующие виды [2]:

1) идиопатическая детрузорная гиперактивность – 64% случаев (в 2 раза чаще у женщин);

2) нейрогенная детрузорная гиперактивность – 23,5% случаев (без гендерных различий);

3) гиперактивный МП без детрузорной гиперактивности – 12,5% случаев (в 6 раз чаще у женщин).

Особенности нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей в зависимости от уровня поражения нервных структур

Российское общество урологов предлагает разделять нейрогенную дисфункцию НМП при поражении структур центральной нервной системы с учетом характерных уродинамических характеристик [3]:

Таблица 1.

Симптоматика дисфункции нижних мочевыводящих путей

Симптомы нарушения накопления и удержания мочи (гиперрефлекторный мочевой пузырь)	Симптомы нарушения опорожнения (гипорефлекторный мочевой пузырь)	Постмикционные симптомы
поллакиурия	слабая струя мочи	подкапывание мочи
ноктурия	натуживание	
ургентность	прерывистое мочеиспускание	ощущение неполного опорожнения
недержание мочи	задержка мочи	

1) надмостовые поражения с уродинамическими признаками гиперактивности детрузора (гиперрефлекторный МП);

2) поражения на уровне спинного мозга (СМ) с уродинамическими признаками гиперактивности детрузора и/или детрузорно-сфинктерной диссинергии;

3) поражения на уровне крестцового отдела СМ с уродинамическими признаками гипоконтрактивности и/или аконтрактивности детрузора (гипорефлекторный МП).

В то же время особенности локализации и различная степень выраженности неврологических нарушений определяют значительную вариабельность выявляемой урологической симптоматики (табл. 2.).

Гипорефлекторный МП при поражении периферического эфферентного звена регуляции чаще характеризуется более значительным и стойким снижением тонуса детрузора по сравнению со снижением тонуса сфинктеров, что и обуславливает развитие задержки мочи и парадоксальной ишурии.

Полное поперечное поражение СМ на уровне С1-Т12 или L2-S2 сегментов за счет повреждения связей между мостовым центром мочеиспускания (МЦМ) и спинальными сегментарными образованиями обуславливает нарушение реципрокных влияний в отношении детрузора и наружного или внутреннего сфинктера уретры с развитием наружной или внутренней детрузорно-сфинктерной диссинергии в виде комплекса ирритативных и обструктивных симптомов [4]:

- учащение мочеиспусканий, поллакиурия;
- наличие императивных позывов к мочеиспусканию;
- наличие эпизодов императивного недержания мочи;
- ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря в конце мочеиспускания;
- неоднократное произвольное прерывание струи мочи во время мочеиспускания;
- затрудненное начало мочеиспускания при наличии императивного позыва;

- длительный период ожидания с момента возникновения позыва к мочеиспусканию до его начала.

При наличии детрузорно-сфинктерной диссинергии одновременно с сокращением детрузора в начале акта мочеиспускания происходит сокращение и наружного или внутреннего сфинктера уретры (вместо их расслабления в норме), что отражает нарушение реципрокных связей между детрузором и сфинктерами и связано с повышением активности симпатического или соматического сегментарного аппарата, лишённого супраспинального контроля. Каждое сокращение детрузора сопровождается одновременным сокращением сфинктера (что и составляет явление детрузорно-сфинктерной диссинергии) с затруднением оттока мочи. При этом произвольные сокращения детрузора (гиперактивность) могут возникать и во время наполнения МП в связи с активностью сфинктера.

Чаще всего детрузорно-сфинктерная диссинергия отмечается при миелите, рассеянном склерозе, спинальных инсультах и травме. Вместе с тем при данном уровне поражения возможно развитие и гиперактивности детрузора (гиперактивный МП) без детрузорно-сфинктерной диссинергии – в случае более обширного или тотального повреждения спинномозговых проводящих структур.

Двусторонние повреждения корковых путей, контролирующих рефлекторные центры акта мочеиспускания, характеризуются развитием синдрома разобщения управляющих центров головного мозга с уменьшением ингибирующих влияний на МЦМ. При этом нарушается способность управлять началом опорожнения с сохранением ощущения наполнения МП – незатор-моженный (гиперактивный) нейрогенный корковый МП с развитием периодического недержания мочи. Подобное состояние характерно не только для патологических процессов в лобной коре больших полушарий, но отмечается и при поражении ствола головного мозга или базальных ганглиев (может быть одним из первых проявлений болезни Паркинсона).

Таблица 2.

Синдромы дисфункции нижних мочевыводящих путей в зависимости от уровня поражения нервных структур

Поврежденные структуры	Патологические проявления	Дисфункция нижних мочевыводящих путей
Гипорефлекторный (гипоактивный) мочевого пузыря		
Афферентные структуры (периферические нервы или проводящие пути СМ)	• отсутствие или снижение ощущений наполнения МП и позыва к мочеиспусканию	• парадоксальная ишурия от переполнения МП на фоне первоначальной задержки мочи
Подчревный нерв	• гипотония гладких мышц уретры и шейки МП	• позывы и недержание мочи
Тазовый нерв	• гипотония детрузора	• атония МП с задержкой мочи и парадоксальная ишурия
Половой нерв	• гипотония наружного сфинктера	• стрессовое недержание мочи
Сакральные сегменты СМ	• гипотония детрузора • сохранность или относительное снижение тонуса наружного сфинктера	• в остром периоде (сохранность эластичности шейки МП) – задержка мочи и парадоксальная ишурия • в дальнейшем (утрата эластичности шейки МП) – истинное недержание с постоянным выделением мочи по мере ее поступления в МП
Обширное диффузное поражение периферических структур с преимущественным вовлечением полового нерва	• превалирование гипотонии наружного сфинктера по сравнению с гипотонией детрузора	• изначально истинное недержание мочи – непрерывное мочеиспускание небольшими порциями через каждые 5-30 минут по мере накопления мочи в МП
Гиперрефлекторный (гиперактивный) мочевого пузыря		
Полное поперечное поражение центральных эфферентных структур СМ на уровне С1-Т12 и L2-S2 сегментов	• гиперактивность детрузора с внутренней или наружной детрузорно-сфинктерной диссинергии	• в остром периоде – задержка мочи и парадоксальная ишурия • в последующем – периодическое недержание мочи с проявлениями внутренней или наружной детрузорно-сфинктерной диссинергии
Полное поперечное поражение центральных эфферентных структур СМ на уровне спинального симпатического центра Т12-L2	• гиперактивность детрузора без внутренней детрузорно-сфинктерной диссинергии	• в остром периоде – задержка мочи и парадоксальная ишурия • в последующем – периодическое недержание мочи с проявлениями наружной детрузорно-сфинктерной диссинергии
Двустороннее поражение коры, корковых путей, ствола мозга или базальных ганглиев	• превалирование гипертонуса детрузора над гипертонусом наружного сфинктера уретры • превалирование гипертонуса наружного сфинктера уретры над гипертонусом детрузора	• императивные позывы и учащение мочеиспускания (поллакиурия) с эпизодами ургентного (императивного) недержания мочи • полная задержка мочи и мочеиспускание с натуживанием, с большим или меньшим количеством остаточной мочи

Если гипертонус детрузора превалирует над гипертонусом наружного сфинктера уретры, то развивается значительное повышение внутрипузырного давления при заполнении МП небольшим количеством мочи с императивными позывами, учащением мочеиспускания и эпизодами ургентного недержания мочи. Если превалирует гипертонус наружного сфинктера уретры над гипертонусом детрузора, то выявляется полная задержка мочи, мочеиспускание проис-

ходит с натуживанием, отмечается большее или меньшее количество остаточной мочи.

2. Параклинические методы диагностики нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей

При симптомах нейрогенной дисфункции НМП, помимо обычных лабораторных анализов крови и мочи, необходимо провести ультразвуковую диагностику почек и МП для неинвазивной визуализации изменений верхних и НМП и для определения объема остаточной мочи в

МП, исследование уродинамики и, при наличии у пациентов боли, гипертермии и гематурии, – исследование средней порции мочи на бактериальные уропатогенную микрофлору с целью исключения инфекции мочевых путей.

Самым простым методом оценки уродинамики является составление дневника мочеиспусканий самим пациентом. В течение 48-72 ч он вносит данные о времени и объеме выпитой жидкости, времени и объеме мочеиспускания, времени отхода ко сну и просыпания, использовании урологических прокладок, наличии императивных позывов к мочеиспусканию и эпизодах недержания мочи. Это дает возможность рассчитать суточный и ночной диурез и объективно оценить клиническую симптоматику дисфункции НМП. Обследование уролога для объективизации клинической картины также включает проведение кашлевого теста и теста с прокладкой.

Полное объективное определение функционального состояния НМП и типа их дисфункции требует проведения комплексного уродинамического исследования (КУДИ). При этом сначала проводят неинвазивные уродинамические диагностические процедуры, а затем, при необходимости, – инвазивные. КУДИ позволяет осуществить изолированную оценку сократительной способности детрузора и активности наружного сфинктера уретры, синергичность их расслабления и напряжения при мочеиспускании. В сомнительных, по мнению пациента и/или врача, случаях для получения достоверных результатов рекомендуется повторить исследование.

КУДИ состоит из нескольких диагностических процедур:

1) неинвазивные методы:

- урофлоуметрия (при сохранении фазы опорожнения МП);

- определение остаточной мочи (ультразвуковое исследование или однократная катетеризация МП);

2) инвазивные методы:

- цистометрия наполнения;

- цистометрия опорожнения (исследование давление/поток).

Иногда после проведения уродинамического обследования в рамках диагностического поиска может возникнуть необходимость в использовании дополнительных нейрофизиологических тестов:

- электромиография мышц тазового дна, уретрального сфинктера и/или анального сфинктера;

- исследование проводимости по половому нерву;

- определение латентного периода бульбокавернозного и анального рефлексов;

- определение вызванных потенциалов с клитора или головки полового члена;

- исследование чувствительности МП и уретры.

3. Лечение нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей

Лечебные мероприятия при нейрогенной дисфункции НМП имеют целью предотвращение развития необратимых изменений нижних и верхних мочевых путей и лечение первичного неврологического расстройства. В целом лечение включает следующие направления (табл. 3.) [5, 6]:

В случае диагностики избыточного детрузорного давления необходимо его регулярное снижение с помощью периодической асептической катетеризации МП (4-6 раз в сутки, рекомендуемый диаметр катетера – 12-16 Ch) и применения М-холиноблокаторов. Уменьшение детрузорного давления при этом способствует и сохранению механизма удержания мочи, что улучшает социальную реабилитацию и качество жизни пациента, а также – является профилактической мерой в отношении развития инфекционного поражения мочевых путей.

Применение некоторых методов ассистируемого опорожнения МП является нежелательным и их рекомендуется избегать – прием Креда (давление на переднюю брюшную стенку), прием Вальсальвы (избыточное внутрибрюшное напряжение при натуживании), мочеиспускание за счет триггерного рефлекса (при стимуляции поясничных или крестцовых dermatомов). Это связано с тем, что они могут спровоцировать дальнейшее нарушение изначально недостаточной функции мышц тазового дна, тем самым увеличивая выраженность стрессового недержания мочи, а вызывание триггерного рефлекса может спровоцировать автономную дизрефлексию МП, особенно у пациентов с поражением СМ на высоком уровне (сегмент Т6 и выше). Предпочтительным является использование методики поведенческой адаптации, упражнений для укрепления мышц тазового дна и методов биологической обратной связи.

Медикаментозное лечение зависит от формы нарушения иннервации НМП и определяется типом уродинамических расстройств. Необходимость уменьшения активности детрузора при гиперактивном МП обуславливает применение антихолинэргических препаратов, имеющих высокий уровень доказательности (1a). С этой целью используются М-холиноблокаторы – оксибутинина гидрохлорид (2,5-5 мг 1-3 раза в день), толтеродин тартрат (2 мг 2 раза в день),

Таблица 3.

Лечебные мероприятия при нейрогенной дисфункции НМП

Направления лечения нейрогенной дисфункции НМП
1) неинвазивное консервативное лечение: <ul style="list-style-type: none"> • методы ассистируемого опорожнения МП; • специальные физические упражнения для укрепления мышц тазового дна (упражнения Кегеля); • физические методы реабилитации (восстановления функций МП): <ul style="list-style-type: none"> ◊ периферическая стимуляция (большеберцового нерва, пенильная/клиторальная); ◊ внутрипузырная (внутриполостная) электростимуляция детрузора по ректальной или брюшно-промежностной методикам; ◊ длительная периферическая стимуляция полового нерва; ◊ ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция;
2) медикаментозное лечение: <ul style="list-style-type: none"> • М-холиноблокаторы (снижают сократимость детрузора); • М-холиномиметики (повышают сократимость детрузора); • α1-адреноблокаторы (снижают тонус внутреннего сфинктера уретры); • α-адреномиметики (повышают тонус сфинктеров); • β-адреноблокаторы (повышают тонус детрузора); • ингибиторы фосфодиэстеразы (повышают содержание цитозольного кальция); • блокаторы кальциевых каналов; • миотропные релаксанты со спазмолитическим действием; • десмопрессин (усиливает обратное всасывание); • антиоксидантная терапия (α-липоевая кислота); • нуклеотиды-предшественники фосфолипидов; • витамины группы В; • препараты с нейротрофическим действием; • метаболиты и антигипоксанты; • антидепрессанты;
3) минимально-инвазивная терапия: <ul style="list-style-type: none"> • катетеризация МП; • интравезикальная лекарственная терапия; • внутрипузырная электростимуляция; • инъекции ботулинического токсина в стенку МП; • воздействие на шейку МП и уретру;
4) оперативное лечение: <ul style="list-style-type: none"> • вмешательства на шейке МП и уретре; • мизэктомия детрузора (аутоаугментация); • денервация, деафферентация, нейростимуляция, нейромодуляция; • укрепление МП поперечно-полосатыми мышцами; • аугментация (замещение) МП; • отведение мочи.

троспия хлорид (5-30 мг 2-3 раза в день), теродилин (12,5-25 мг 1-2 раза в день), пропиверин (15 мг 1-3 раза в день; 30-45 мг 1 раз в день), селективный М3-блокатор дарифенацин (7,5-15 мг 1 раз в день) и антагонист М3-рецепторов с М2-блокирующим эффектом солифенацин (5-10 мг 1 раз в день).

М-холиноблокаторы оказывают значительное влияние на детрузор при незначительной выраженности побочных эффектов (сухость во рту, сухость кожи, запоры, мидриаз, тахикардия, сонливость, головная боль). При этом устойчивость к ним не развивается даже при регулярном применении на протяжении 8-10 месяцев.

Оксибутина гидрохлорид обладает антихолинергическим эффектом в отношении М1- и М3-холинорецепторов, а также – спазмолитическим и анестезирующим действием. Вместе с

тем он чаще вызывает сухость во рту, чем толтеродина тартрат и троспия хлорид, но реже, чем – дарифенацин в дозе 15 мг/сут.

Внутрипузырное введение оксибутина, титрование дозы (снижение ее в случае появления нежелательных эффектов), использование изначально низкодозового режима приема (2,5 мг 3 раза в день) или применение медленно высвобождающейся формы (15 мг) способствует уменьшению выраженности и количества нежелательных явлений.

Толтеродина тартрат имеет практически одинаковую селективность к разным подтипам мускариновых рецепторов, но отличается органной специфичностью действия в отношении МП. Оксибутинин и толтеродин характеризуются практически одинаковой эффективностью в отношении улучшения симптомов гиперактив-

ного МП, однако толтеродин обладает лучшей переносимостью и минимальным количеством побочных эффектов. При этом медленно высвобождающаяся форма толтероидина (4 мг) отличается более выраженным уменьшением количества эпизодов ургентного недержания мочи и лучшей переносимостью (реже вызывает сухость во рту) по сравнению с быстро высвобождающейся формой и с солифенацином в дозе 10 мг/сут.

Троспия хлорид характеризуется неспособностью проникать через гематоэнцефалический барьер, отсутствием метаболизма в системе цитохрома Р450, выведением более 80% препарата в неизменном виде и началом наступления клинического эффекта уже на 1-й неделе лечения.

Перспективным является применение селективного агониста β_3 -адренорецепторов мирабегрона, который способствует расслаблению детрузора (подобно детрузор-ингибирующему симпатическому воздействию норадреналина) и увеличивает время удержания мочи. Он не влияет на парасимпатические структуры и имеет поэтому низкий риск развития острой задержки мочи или усиления запоров у пожилых пациентов по сравнению с м-холиноблокаторами. При гиперактивном МП мирабегрон оказался эффективным не только у пациентов, ранее получавших или не получавших М-холиноблокаторы, но и у тех, кто прекратил их прием из-за отсутствия эффекта. Режим его приема – 50 мг 1 раз в сутки, запивая жидкостью, независимо от времени приема пищи.

Антидепрессант дулоксетин показал эффективность при стрессовом недержании мочи: препарат усиливает активность сфинктера уретры и угнетает активность МП за счет подавления обратного захвата серотонина и норадреналина на пресинаптической мембране.

В случае выявления детрузорно-сфинктерной диссинергии необходимо проводить периоди-

ческую катетеризацию. Также при этом эффективны центральные миорелаксанты, α -адреноблокаторы и внутривезикулярные инстилляции оксибутинина, атропина или верапамила. В то же время наиболее эффективным в лечении этого синдрома является введение ботулинического токсина в сфинктер уретры, а при недостаточности лечебного эффекта – и в детрузор.

Синдром гипорефлекторного МП с obstructивными нарушениями мочеиспускания требует проведения периодической (предпочтительнее) или постоянной катетеризации. Также при этом показан эффект введения ботулинического токсина в наружный сфинктер и в спазмированные мышцы тазового дна. Применяются также М-холиномиметики ацеклидин и бетанехола хлорид, антихолинэстеразные препараты и средства, улучшающие биоэнергетику гладких мышц (рибофлавин, цитохром С).

Таким образом, в зависимости от уровня поражения структур нервной системы и типа нарушений уродинамики клиническая симптоматика нейрогенной дисфункции НМП чаще всего представлена 3-мя синдромами – надмостовые поражения с гиперактивностью детрузора (гиперактивный, гиперрефлекторный МП), поражения на уровне СМ выше сакрального отдела с гиперактивностью детрузора и/или детрузорно-сфинктерной диссинергией и поражения на уровне или ниже крестцового отдела СМ с гипои/или аконтрактивностью детрузора (гипоактивный, гипорефлекторный МП). Определяющее значение для выбора терапевтического воздействия имеет анализ уродинамики пациента. Ранняя диагностика и своевременное лечение способствуют эффективной профилактике развития осложнений – повреждений верхних мочевых путей и почек с угрозой развития почечной недостаточности.

Ю.Н. Сорокин

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

СИНДРОМ НЕЙРОГЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ЧАСТЬ 2. КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА, ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Во второй части лекции рассмотрена клиническая симптоматика нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей – синдромов гиперактивного и гипоактивного нейрогенного мочевого пузыря). Показаны особенности клинических проявлений в зависимости от уровня поражения нервных структур и при различных неврологических заболеваниях. Пред-

ставлены методы оценки уродинамики и направления лечения нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей.

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

Yu.N. Sorokin

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

NEUROGENIC BLADDER SYNDROME: 2. CLINICAL SYMPTOMS, PARACLINICAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT DYSFUNCTION

In the second part of the lecture the clinical symptoms of neurogenic dysfunction of the lower urinary tract (syndromes of hyperactive and hypoactive neurogenic bladder) are reviewed. The information on the clinical symptoms of neurogenic dysfunction of the lower urinary tract (neurogenic bladder) is reviewed. The features of clinical manifestations depending on the level of dam-

age to neural structures and in various neurological diseases are shown. Methods for assessing urodynamics and treatment directions for neurogenic dysfunction of the lower urinary tract are presented.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U., van Kerrebroeck P., Victor A., Wein A. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *NeuroUrol Urodyn.* 2002; 21: 167-178. doi: 10.1002/nau.23058
2. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевого пузыря. М.: Вече; 2003. 160.
3. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей: клинические рекомендации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/588_2
4. Шварц П.Г. Феноменология нейрогенных нарушений мочеиспускания. *Русский медицинский журнал.* 2012; 18: 912-916.
5. Bizovičar N. Managing of Lower Urinary Tract Dysfunction Following Stroke. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2018; 13: 125-131. doi: 10.1007/s11884-018-0472-5
6. Stein R., Bogaert G., Dogan H.S., Hoen L., Kocvara R., Nijman R.J.M., Quadackers J.S.L.T., Rawashdeh Y.F., Silay M.S., Tekgul S., Radmayr Ch. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. *NeuroUrol Urodyn.* 2020; 39 (1): 45-57. doi: 10.1002/nau.24211

REFERENCES

1. Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U., van Kerrebroeck P., Victor A., Wein A. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *NeuroUrol Urodyn.* 2002; 21: 167-178. doi: 10.1002/nau.23058
2. Mazo E.B., Krivoborodov G.G. *Giperaktivnyi mochevoy puzyr'.* M.: Veche; 2003. 160 (in Russian).
3. *Neirogennaya disfunktsiya nizhnikh mochevvyvodyashchikh putei: klinicheskie rekomendatsii.* URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/588_2 (in Russian).
4. Shvarts P.G. *Fenomenologiya neurogennykh narushenii mocheispuskaniya.* *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2012; 18: 912-916 (in Russian).
5. Bizovičar N. Managing of Lower Urinary Tract Dysfunction Following Stroke. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2018; 13: 125-131. doi: 10.1007/s11884-018-0472-5
6. Stein R., Bogaert G., Dogan H.S., Hoen L., Kocvara R., Nijman R.J.M., Quadackers J.S.L.T., Rawashdeh Y.F., Silay M.S., Tekgul S., Radmayr Ch. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. *NeuroUrol Urodyn.* 2020; 39 (1): 45-57. doi: 10.1002/nau.24211