

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

№ 4 (45), 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

№ 4 (45), 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 01.12.2022

Формат 60×84/8.

Гарнитура PT Serif, PT Sans

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

Содержание

А.Э. Багрий, Е.В. Шукина, И.Ю. Никулин, Е.С. Михайличенко, Е.А. Субботина, Я.А. Совпель ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, РАЗВИВШИМСЯ НА ФОНЕ ПАНКРЕАТИТА.....	5	В.А. Васильев, Л.В. Васильева, Е.С. Селиванова АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЛЬЕФА ВНУТРЕННЕЙ ПОВЕРХНОСТИ СТенок ЖЕЛУДОЧКОВ И СОСОЧКОВЫХ МЫШЦ СЕРДЕЦ ДЕТЕЙ В НОРМЕ И ПРИ ДЕФЕКТАХ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ	41
Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, А.В. Социлин, А.Н. Гончаров, Е.А. Субботина ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИТЕРАПИИ НА РЕСПИРАТОРНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ПЕРИОД ИХ РЕАБИЛИТАЦИИ	12	Е.С. Жадан, И.В. Шалаева МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ L1-L4 У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА, СЕРОПОЗИТИВНЫХ НА HELICOBACTER PYLORI	46
И.Б. Ершова, Ю.В. Глушко ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С МОНО- И МИКСТ-ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА	19	Р.А. Жиляев ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО ЗВЕНА ПАТОГЕНЕЗА ТРАВМАТИЧЕСКОГО ШОКА У ЛИЦ СО СТАБИЛЬНЫМИ И НЕСТАБИЛЬНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТАЗОВОГО КОЛЬЦА И ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	53
Р.Р. Геворкян ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЕЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ – ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10, У ЖЕНЩИН СО СТРЕССОВЫМ НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ	25	А.Э. Багрий, В.А. Ефременко, И.А. Голодников, В.А. Багрий, А.Н. Гончаров, В.Б. Кривуцев ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРА 2 В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ.....	58
Е.А. Холина, Л.Н. Иванова, Ю.В. Сидоренко СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ	31	Н.А. Усенко РОЛЬ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК У ДЕТЕЙ С КОРРИГИРОВАННЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА.....	65
Е.А. Статинова, Е.В. Сигитова, В.С. Сохина, А.М. Бубликова, А.П. Гольнева ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА С ПОМОЩЬЮ АКТИВНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА В СОЧЕТАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ	36	А.Н. Лихолетов, Г.В. Лобанов, Е.В. Жилицын ЛЕЧЕНИЕ СОЧЕТАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА И НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У РЕБЕНКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	75
		А.С. Прилуцкий, Ю.А. Лыгина СЛУЧАЙ АЛЛЕРГИИ К ЛИМОНУ: ВЫЯВЛЕНИЕ ТЕРМОЛАБИЛЬНЫХ И ТЕРМОСТАБИЛЬНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ.....	80

УДК 616.379–008.64: 616.37–003]+615.252.349.7

**А.Э. Багрий¹, Е.В. Щукина¹, И.Ю. Никулин², Е.С. Михайличенко¹,
Е.А. Субботина¹, Я.А. Совпель¹**¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение (ДОКТМО), Донецк

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, РАЗВИВШИМСЯ НА ФОНЕ ПАНКРЕАТИТА

Сахарный диабет (СД), вторичный по отношению к заболеваниям поджелудочной железы, обозначается как панкреатогенный [1]. Ряд авторов, в соответствии с классификацией экспертов American Diabetes Association 2014-2022 гг. относят это состояние к так называемым «другим специфическим типам СД» (в отличие от 1 и 2 типов СД) и определяют его как СД 3с типа («диабет при поражениях экзокринного отдела поджелудочной железы, включая панкреатит, травму, панкреатэктомию, новообразования, кистозный фиброз, гемохроматоз, фиброкалькулезную панкреатопатию и другие нарушения») [2]. Недавно для его обозначения был предложен термин «диабет экзокринной [части] поджелудочной железы» [2]. Исследования показывают, что истинная распространённость панкреатогенного СД (СД-П), возможно, выше, чем было принято считать, и в западной популяции может составлять до 9-10% всех случаев СД, что делает этот тип СД сопоставимым по частоте с СД 1 типа (по некоторым данным – даже более распространённым) [1-4]. Полагают, что риск развития диабета у лиц, перенесших эпизод острого панкреатита или имеющих хронический панкреатит, примерно в 2 раза выше, чем у лиц того же возраста без поражений поджелудочной железы [4, 5]. Средний возраст больных в момент диагностики СД-П составляет, по литературным данным, около 59 лет, индекс массы тела – 29 кг/м², что делает этот вариант диабета похожим на СД 2 типа и объясняет сложности дифференциальной диагностики между ними в клинической практике [6, 7]. Для СД-П в сравнении с СД 2 типа считают характерными более лабильное течение с нередкими быстрыми значимыми колебаниями уровней гликемии, более высокую потребность в инсулине, значительную частоту неадекватного гликемического контроля и более низкую приверженность больных к лечебным рекомендациям [4, 8].

СД-П представляет собой актуальную мультидисциплинарную проблему, многие аспекты ко-

торой требуют дальнейшего изучения [1, 9]. Среди них важное место занимают вопросы контроля гликемии. Если относительно целевого уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1C) мнения экспертов едины (наиболее частым желательным значением этого показателя считают величину 6,5-7,0 %, а при высокой лабильности гликемии – 7,0-7,5%), то подходы к выбору сахароснижающих препаратов являются предметом дискуссии [6, 7]. Традиционно основу лечения лиц с СД-П составляют препараты и аналоги инсулина, однако в течение последних лет ряд специалистов указывает на возможность использования и пероральных сахароснижающих препаратов, таких как метформин, что может повысить эффективность лечения [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение эффективности и безопасности метформина в качестве компонента сахароснижающей терапии у больных с СД-П в проспективном наблюдении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 73 больных с СД-П (59 мужчин и 14 женщин в возрасте 54,9±9,4 лет), среди них в 48 случае диабет развился после эпизода острого, и в 25 наблюдениях – в результате течения хронического панкреатита. Диагноз СД-П устанавливали на основании общепринятых критериев диагностики СД [2, 10], а также на критериях СД-П, предложенных Европейскими экспертами (включая данные анамнеза о подтвержденной выраженной деструкции поджелудочной железы, о хирургическом вмешательстве – резекции железы, о наличии экзокринной панкреатической недостаточности, визуализации нарушений структуры и

© А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, И.Ю. Никулин,
Е.С. Михайличенко, Е.А. Субботина, Я.А. Совпель, 2022
© Университетская Клиника, 2022

функции поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании, компьютерной или магниторезонансной томографии, отсутствии аутоиммунных маркеров СД 1 типа, нарушении функции β -клеток при оценке уровней С-пептида, отсутствии инсулинорезистентности по данным оценки индекса HOMA-IR) [4, 6].

Средний уровень HbA1C в начале наблюдения составил $9,6 \pm 2,3\%$, уровни гликемии натощак – $13,6 \pm 3,7$ ммоль/л. Длительность анамнеза поражений поджелудочной железы варьировала от 6 месяцев до 4,5 лет, составив в среднем $2,8 \pm 1,3$ года. Ранее сахароснижающие препараты больные не принимали. Всем рекомендовали соблюдение стандартных изменений образа жизни и прием панкреатических ферментных препаратов, при необходимости также назначали адекватные вазо- и кардиопротекторные лекарственные средства [11-13]. В группе А (22 человека) в качестве сахароснижающих применялись препараты инсулина в индивидуально подобранных дозах. В группе Б (25 больных) всем назначали метформин в начальной дозе 1000 мг/сут, а при уровнях HbA1C $>8\%$ и гликемии натощак >10 ммоль/л к нему также добавляли препараты инсулина с последующим подбором дозировок. У всех больных отсутствовали общепринятые противопоказания к назначению этих препаратов. Целевой HbA1C в обеих группах составлял от 6,5 до 7-7,5% [10, 12]. Во всех случаях настойчиво нацеливали больных на тщательный регулярный (6-8 раз в течение суток) контроль гликемии с использованием глюкометра и с ведением дневника; разъясняли им особенности пищевого рациона, режима питания и физических нагрузок; инструктировали в отношении возможных клинических проявлений гипогликемии с целью самоконтроля и более раннего их выявления [10]. С учетом опасности развития лактатацидоза при использовании метформина при уровнях скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин, в процессе лечения тщательно контролировали уровни креатинина сыворотки крови. Продолжительность наблюдения была $10,6 \pm 2,7$ мес. Статистическую обработку проводили с применением лицензионного пакета Statistica for Windows release 4,3 (StatSoft, Inc.1993). Статистическую значимость (p) межгрупповых различий оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлена общая характеристика больных обеих групп. Как видно из таблицы, группы А и Б оказались сравнимы по всем анализировавшимся показателям, различия между ними были не достоверны, все $p > 0,05$. Об-

ращает на себя внимание то, что в обеих группах мужчины составляли более 3/4 случаев, преобладающее количество больных были в возрасте до 60 лет, практически все курили (причем более 70% – со стажем курения свыше 10 пачко-лет), и примерно такую же долю составляли лица, употреблявшие значительные количества алкоголя. Более чем в половине случаев в анамнезе в обеих группах имелись случаи хирургических вмешательств на поджелудочной железе, а у более 85% выявлялись нарушения структуры этой железы по данным инструментальных исследований.

Представленные особенности вошедших в настоящее исследование больных соответствуют литературным данным. О преобладании среди лиц с СД-П мужчин, возрасте дебюта этой формы диабета преимущественно на 6 десятилетия жизни, высокой частоте и интенсивности курения и употребления спиртного, нередко неудовлетворительном контроле гликемии также сообщают и другие исследователи [3, 5, 6, 13].

Заслуживает обсуждения наличие у четверти больных указаний на СД 2 в семейном анамнезе. Это, возможно, отражает связь таких случаев с генетической предрасположенностью к диабету, о чем для некоторых из лиц с СД-П также сообщают и другие авторы [4, 5].

Высокая частота выявленных у лиц с СД-П структурных нарушений поджелудочной железы при проведении инструментальных исследований (85,3-87,1%) находит свое отражение в литературных источниках [3, 7]. По нашим данным, эти нарушения включали кальцификаты и кисты в паренхиме железы, расширение и конкременты Вирсунгова протока. Среди выполненных у больных оперативных вмешательств были представлены различные варианты дренирования флегмоны / абсцесса органов брюшной полости, частичная резекция поджелудочной железы и другие. Все эти данные подтверждают панкреатогенное происхождение диабета у наблюдавшейся категории больных [3, 7, 13].

Переносимость лечения была удовлетворительной, в обеих группах больные завершили период наблюдения без необходимости отмены назначенных сахароснижающих препаратов. Развитие эпизодов гипогликемии 1-2 степени отмечалось в ходе исследования у 18 (52,9%) и 16 (41,0%) больных в группах А и Б, соответственно; 3 степени – у 5 (14,7%) и 6 (15,3%), соответственно, $p > 0,05$. Госпитализация в эндокринологический стационар за это время потребовалась у 14 (41,1%) больных группы А и у 12 (30,8%) – группы Б, $p > 0,05$. Более лабильный характер течения СД-П в сравнении с СД 2 типа отмечен в ряде работ [8]. В них указывается на достаточно высо-

кую частоту возникновения эпизодов гипогликемии, которая может достигать у этих больных 60-80% в течение первого года наблюдения [8]. Наряду с применением препаратов инсулина (которые обычно чаще провоцируют подобные эпизоды в сравнении с другими сахароснижающими средствами), важной причиной возникновения гипогликемии при СД-П является невысокая приверженность больных к лечебным рекомендациям и к советам по изменению образа жизни [6]. В данном исследовании для снижения риска лабильного течения диабета с больными проводилась тщательная разъяснительная работа. Важно, что добавление к препаратам инсулина метформина не повысило частоту случаев гипогликемии (их было даже несколько меньше в группе Б в сравнении с группой А). Следует отметить, что использование современных аналогов инсулина (таких как Аспарт, Детемир, Деглудек) в серьезных рандомизированных исследованиях при СД 1 и 2 типов ассоциировалось со значительным снижением риска развития эпизодов гипогликемии, в т.ч. ночных, в сравнении с менее технологичными препаратами инсулина [10-12].

Развитие желудочно-кишечных эффектов метформина (включая тошноту, диарею, снижение аппетита, эпигастральную боль), отмечалось преимущественно в начале лечения у 11 из 39 больных (28,2%). Во всех случаях эти явления носили умеренный по выраженности и транзиторный характер, преодолевались при снижении дозы метформина, упорядочивании его приема во время или после еды и/или переводе на прием его пролонгированных форм. Других побоч-

ных эффектов метформина за время наблюдения отмечено не было. При контроле состояния функции почек и печени (креатинин, функциональные печеночные тесты) в группе Б в сравнении с группой А значимых различий на фоне проводимой терапии выявлено не было, $p > 0,05$. Удовлетворительная переносимость метформина при СД 2 типа хорошо известна, это, а также его благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз и высокая доступность делают его препаратом выбора среди неинсулиновых сахароснижающих средств; многие из которых (в т.ч. новые, с благоприятными органопротекторными эффектами) при необходимости применяются не вместо метформина, но в добавление к нему [7, 14]. О вполне удовлетворительной переносимости метформина при СД-П сообщается в нескольких работах [6], хотя некоторые авторы в этом отношении высказывают определенные опасения (отмечая повышение частоты желудочно-кишечных побочных эффектов препарата) [5, 7].

СД-П характеризуется устойчивой утратой функции β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, ввиду чего инсулинотерапия является важнейшим элементом лечебной стратегии у большинства таких больных [3]. До последнего десятилетия этот подход являлся для них общепринятым, а неинсулиновые препараты при выборе сахароснижающих средств почти не рассматривались [1]. Далее, однако, стали все шире публиковаться материалы об использовании при СД-П, в случае отсутствия противопоказаний, таких препаратов, как метформин, тиазолидиндионы, глиниды, позднее – и

Таблица 1.

Общая характеристика больных групп А и Б, абсолютное количество (процент от общего количества больных в группе)

Показатели	Группа А (n = 34)	Группа Б (n = 39)
Количество мужчин	29 (85,3%)	30 (76,9%)
Возраст > 60 лет	12 (35,3%)	11 (28,2%)
HbA1C > 8%	26 (76,5%)	29 (74,4%)
Гликемия натощак > 10 ммоль/л	23 (67,6%)	31 (79,5%)
Курение: всего	32 (94,1%)	35 (89,7%)
>10 пачко-лет	26 (76,5%)	28 (71,8%)
СД 2 типа в семье	7 (20,6%)	10 (25,6%)
Употребление > 2 доз этанола в сутки в течение последнего 1 года в анамнезе	25 (73,5%)	29 (74,4%)
Хирургическое вмешательство на поджелудочной железе в анамнезе	21 (61,8%)	25 (64,1%)
Нарушения структуры поджелудочной железы по данным инструментальных исследований	29 (85,3%)	34 (87,1%)

Примечание: различия между группами А и Б по всем представленным в таблице показателям недостоверны, $p > 0,05$.

ингибиторы дипептидил пептидазы-4, и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (последние – при сопутствующей избыточной массе тела или ожирении) [5, 7]. Обычно все эти средства использовались в добавление к инсулинам, а на начальных этапах лечения (в случаях с умеренной гипергликемией) могли использоваться и как монотерапия [1]. С течением времени на первом плане среди неинсулиновых лекарственных средств для лиц с СД-П утвердился метформин, для которого имеется ряд исследований, демонстрирующих приемлемую переносимость, удовлетворительную эффективность и наличие дополнительных благоприятных (плейотропных?) свойств [14]. В пользу метформина говорят и такие общеизвестные положительные его характеристики, как сравнительная дешевизна и общедоступность [1]. К сожалению, в широкой отечественной лечебной практике при СД-П продолжает доминировать инсулинотерапия, а неинсулиновые лекарственные средства, включая метформин, применяются явно недостаточно.

Результаты наблюдения за больными групп А и Б представлены в таблице 2.

В настоящей работе в группе Б, где назначался метформин, подбор его дозы осуществлялся с учетом переносимости и уровней гликемии; при завершении периода наблюдения средняя доза препарата составила 1627 ± 219 мг. Исходно сахароснижающее лечение в виде монотерапии было назначено 17 из 39 (43,5%) больных этой группы, имевших умеренную гипергликемию; этот подход обеспечил адекватный контроль гликемии в ходе наблюдения в 10 случаях, а в 7 потребовалось добавление к нему препаратов инсулина. На фоне лечения был отмечен статистически значимый сахароснижающий эффект лечения: средние уровни HbA1C снизились в группе А с $9,9 \pm 1,9$ до $8,7 \pm 1,6\%$, в группе Б – соответственно с $9,5 \pm 1,8$ до $8,2 \pm 1,4\%$, различия по сравнению с исходными величинами в обеих группах, а также различия финальных значений между группами достоверны, все

$p < 0,05$. Важно отметить, что в группе Б в сравнении с группой А доля лиц, у которых были достигнуты целевые уровни HbA1C, оказалась достоверно выше (23 больных, 58,8%), чем в группе А (11 больных, 32,3%), $p < 0,05$ (табл. 2.). Кроме того, добавление метформина к препаратам инсулина в группе Б дало возможность в процессе подбора дозировок этих лекарственных средств уменьшить дозу инсулина на $\geq 20\%$ в сравнении с исходной у 8 из 22 больных (36,4%). Об эффективности монотерапии метформином в случаях умеренной гипергликемии при СД-П сообщают в ряде работ; этот подход для подобных случаев их авторы рассматривают как предпочтительный [6]. При более высоких значениях гипергликемии метформин (как и изменения образа жизни) может служить ценным дополнением к инсулинотерапии [1]. Важным позитивным моментом при его назначении, наряду с усилением устойчивого сахароснижающего эффекта, у таких больных является и отмеченная нами возможность снижения суточной дозы инсулинов. Это связано с наличием при СД-П отчетливо повышенного онкологического риска (в особенности, аденокарциномы панкреатических протоков); при этом имеются доказательства того, что использование препаратов инсулина, особенно в высоких дозах, может быть ассоциировано с дополнительным повышением такого риска, а метформин, напротив, этот риск может значительно снижать [3]. Обратим внимание на относительно невысокую долю лиц с достигнутым целевым уровнем HbA1C несмотря на предпринятые усилия по улучшению приверженности наблюдавшихся лиц к врачебным рекомендациям; это объясняется как признаваемым разными авторами более сложным достижением желаемого контроля гликемии при СД-П в сравнении с СД 2 типа, так и меньшей дисциплинированностью больных [11].

В течение периода наблюдения у 4 (10,3%) больных группы Б и у 8 (23,5%) лиц группы А имели место рецидивы панкреатита, различия достоверны – $p < 0,05$ (табл. 2.). Наличие у

Таблица 2.

Результаты наблюдения за больными, абсолютное количество (процент от общего количества больных в группе)

Показатели	Группа А (n = 34)	Группа Б (n = 39)
Достижение целевого уровня HbA1C	11 (32,3%)	23 (58,8%) *
Рецидивы панкреатита	8 (23,5%)	4 (10,3%) *
Снижение скорости клубочковой фильтрации на > 30% от исходной величины	8 (23,5%)	3 (7,7%) *

Примечание: различия между группами А и Б по всем представленным в таблице показателям достоверны, $p < 0,05$.

метформина подобного протекторного эффекта требует подтверждения, однако следует указать, что по масштабным данным австралийской группы COSMAS (включавшей 836 больных с СД-П), назначение метформина у этих больных способствовало достоверному снижению смертности на 37-51% [8]. Известно также, что рецидивы панкреатита нередко приводят к утяжелению течения СД-П и ухудшают прогноз [1, 13].

Заслуживает внимания и динамика уровней скорости клубочковой фильтрации у обследованных лиц. Если в группе Б достоверного изменения средней величины этого показателя за время наблюдения не было отмечено (исходно – 74,3±9,6, при завершении – 68,9±9,8 мл/мин/1,73 м², p>0,05), то в группе А имело место его статистически значимое снижение (с 72,9±8,1 до 57,3±6,7 мл/мин/1,73 м², p<0,05); также статистически значимы и различия между конечными значениями в группах А и Б. Кроме того, лица из группы Б существенно реже демонстрировали снижение скорости клубочковой фильтрации более чем на 30% в сравнении с ее исходной величиной (соответственно, 8 больных – 23,5% и 3 больных – 7,7%, p<0,05). Известно, что риск развития почечных поражений при СД-П примерно на 1/3 выше, чем при СД 2 типа (при СД-П также выше риск хронической обструктивной болезни легких, подагры, различных инфекционных осложнений, ментальных наруше-

ний, онкологических поражений) [3, 4]. Нефропатия при СД-П развивается на более ранних этапах и может протекать с более быстрым снижением функции почек в сравнении с СД 2 типа [5]. Применение метформина у больных с уровнями скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² не рекомендуется ввиду повышенного риска развития лактатацидоза [14]. В то же время, у этого препарата признается определенный ренопротекторный потенциал, который требует дополнительного изучения [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование метформина при СД-П в качестве монотерапии (на начальных этапах, при умеренной гипергликемии) или в сочетании с препаратами инсулина удовлетворительно переносилось, способствовало улучшению контроля гликемии, предоставляло возможность снижения доз инсулина, ассоциировалось с уменьшением частоты рецидивов панкреатита и риска ухудшения функции почек.

С учетом этих результатов, а также данных крупных исследований о возможном снижении под влиянием метформина присущего лицам с СД-П онкологического риска и уменьшении их смертности, этот препарат должен более широко использоваться в комплексном лечении больных данной категории, при соблюдении общепринятых мер предосторожности и контроля.

*А.Э. Багрий¹, Е.В. Шукина¹, И.Ю. Никулин², Е.С. Михайличенко¹,
Е.А. Субботина¹, Я.А. Совпель¹*

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

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение (ДОКТМО), Донецк

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, РАЗВИВШИМСЯ НА ФОНЕ ПАНКРЕАТИТА

Сахарный диабет, вторичный по отношению к заболеваниям поджелудочной железы, обозначается как панкреатогенный. Представляет собой актуальную мультидисциплинарную проблему, многие аспекты которой требуют дальнейшего изучения.

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности метформина в качестве компонента сахароснижающей терапии у больных с панкреатогенным диабетом в проспективном наблюдении.

Материал и методы. Под наблюдением находились 73 больных с панкреатогенным диабетом (59 мужчин и 14 женщин в возрасте 54,9±9,4 лет), среди них в 48 случае диабет развился после эпизода острого, и в 25 наблюдениях – в результате течения хронического панкреатита. Среди них выделены: группа А (22 человека), в которой в качестве сахароснижающих применялись препараты инсулина в индивидуально подобранных дозах, и группа Б (25 человек), в которой назначали метформин в начальной дозе 1000 мг/

сут, а при уровнях HbA1C >8% и гликемии натощак >10 ммоль/л к нему также добавляли препараты инсулина с последующим подбором дозировок. Продолжительность наблюдения была 10,6±2,7 мес. Статистическую обработку проводили с применением лицензионного пакета Statistica for Windows release 4,3 (StatSoft, Inc.1993).

Результаты. В обеих группах мужчины составляли более 3/4 случаев, в возрасте до 60 лет, практически все курили, и примерно такую же долю составляли лица, употреблявшие значительные количества алкоголя. Более чем в 60% случаев в анамнезе в обеих группах имелись случаи хирургических вмешательств на поджелудочной железе, а у более 85% выявлялись нарушения структуры этой железы по данным инструментальных исследований.

Использование метформина при панкреатогенном диабете в качестве монотерапии (на начальных этапах, при умеренной гипергликемии) или в сочетании

с препаратами инсулина переносилось удовлетворительно, способствовало улучшению контроля гликемии (снижение уровня HbA1c до $8,2 \pm 1,4\%$, $p < 0,05$), предоставляло возможность снижения доз инсулина, ассоциировалось с уменьшением частоты рецидивов панкреатита и риска ухудшения функции почек (скорость клубочковой фильтрации исходно – $74,3 \pm 9,6$, при завершении – $68,9 \pm 9,8$ мл/мин/1,73 м², $p > 0,05$).

Заключение: с учетом полученных результатов метформин должен более широко использоваться в комплексном лечении больных панкреатогенным диабетом при соблюдении общепринятых мер предосторожности и контроля.

Ключевые слова: сахарный диабет, панкреатит, метформин, инсулин.

A.E. Bagriy¹, E.V. Shchukina¹, I.Ju. Nikulin², E.S. Mihailichenko¹, E.A. Subbotina¹, Ya.A. Sovpel¹

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

²Donetsk clinical territorial medical association, Donetsk

THE POSSIBILITY OF USING METFORMIN IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS DEVELOPED ON BACKGROUND OF PANCREATITIS

Diabetes mellitus (DM) secondary to diseases of the pancreas is referred to as pancreatogenic. It is an actual multidisciplinary problem, many aspects of which require further study.

Purpose. Was to study the efficacy and safety of metformin as a component of hypoglycemic therapy in patients with pancreatogenic diabetes in a prospective observation.

Material and methods. Under observation were 73 patients with pancreatogenic diabetes (59 men and 14 women aged 54.9 ± 9.4 years), among them in 48 cases diabetes developed after an acute episode, and in 25 cases - as a result of chronic pancreatitis. Among them, group A (22 people), in which insulin preparations were used as hypoglycemic drugs in individually selected doses, and group B (25 people), in which metformin was prescribed at an initial dose of 1000 mg / day, and at HbA1C levels $> 8\%$ and fasting glycemia > 10 mmol/l, insulin preparations were also added to it, followed by the selection of dosages. The follow-up period was 10.6 ± 2.7 months. Statistical processing was performed using the licensed package Statistica for Windows release 4.3 (StatSoft, Inc. 1993).

Results. In both groups, men accounted for more than

3/4 of the cases, under the age of 60, almost all smoked, and about the same proportion were those who consumed significant amounts of alcohol. In more than 60% of cases in the anamnesis in both groups there were cases of surgical interventions on the pancreas, and in more than 85% violations of the structure of pancreas were detected according to instrumental studies. The use of metformin in pancreatogenic diabetes as monotherapy (at the initial stages, with moderate hyperglycemia) or in combination with insulin preparations was satisfactorily tolerated, contributed to improved glycemic control (decrease in HbA1c to $8.2 \pm 1.4\%$, $p < 0.05$), provided an opportunity to reduce insulin doses, was associated with a decrease in the frequency of relapses of pancreatitis and the risk of worsening kidney function (glomerular filtration rate initially - 74.3 ± 9.6 ml/min/1.73 m², at the end - 68.9 ± 9.8 ml/min/1.73 m², $p > 0.05$).

Conclusion. Taking into account the results obtained, metformin should be more widely used in the complex treatment of patients with pancreatogenic diabetes, subject to generally accepted precautions and control.

Key words: diabetes mellitus, pancreatitis, metformin, insulin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тарасова Ж.С., Бордин Д.С., Килейников Д.В. и др. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (15): 92-100. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-92-100
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Diabetes Care. 2022; 45 (Suppl. 1): S17-S38.
3. Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M. et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes and pancreatic cancer. Diabetes. 2017; 66: 1103-1110. doi: 10.2337/db16-1477
4. Bhattamisra S.K., Siang T.C., Rong C.Y. et al. Type-3c Diabetes Mellitus, Diabetes of Exocrine Pancreas – An Update. Curr Diabetes Rev. 2019; 5 (5): 382-394. doi: 10.2174/1573399815666190115145702
5. Petrov M.S. Post-pancreatitis diabetes mellitus: prime time for secondary disease. Eur. J. Endocrinol. 2021; 184 (4): 137-149. doi: 10.1530/EJE-20-0468
6. Rickels M., Bellin M., Toledo F.G.S. et al. Detection, eval-

REFERENCES

1. Tarasova Zh.S., Bordin D.S., Kileinikov D.V. i dr. Pankreatogennyi sakharnyi diabet: vzglyad endokrinologa i gastroenterologa. Effektivnaya farmakoterapiya. 2020; 16 (15): 92-100 (in Russian). doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-92-100
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Diabetes Care. 2022; 45 (Suppl. 1): S17-S38.
3. Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M. et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes and pancreatic cancer. Diabetes. 2017; 66: 1103-1110. doi: 10.2337/db16-1477
4. Bhattamisra S.K., Siang T.C., Rong C.Y. et al. Type-3c Diabetes Mellitus, Diabetes of Exocrine Pancreas – An Update. Curr Diabetes Rev. 2019; 5 (5): 382-394. doi: 10.2174/1573399815666190115145702
5. Petrov M.S. Post-pancreatitis diabetes mellitus: prime time for secondary disease. Eur. J. Endocrinol. 2021; 184 (4): 137-149. doi: 10.1530/EJE-20-0468
6. Rickels M., Bellin M., Toledo F.G.S. et al. Detection, eval-

- uation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology*. 2013; 13 (4): 336-342. doi: 10.1016/j.pan.2013.05.002
7. Drewes A.M. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19 (42): 7276-7281. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7276
 8. Bharmal S.H., Cho J., Ko J. et al. Glucose variability during the early course of acute pancreatitis predicts two-year probability of new-onset diabetes: A prospective longitudinal cohort study. *Un Eur Gastroenterol J*. 2022; 10 (2): 179-189. doi: 10.1002/ueg2.12190
 9. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Сахарный диабет: руководство для врачей. Донецк: РБ Позитив; 2022. 640.
 10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические Рекомендации. Сахарный диабет. 2020 23 (2): 4-102. doi: 10.14341/DM12507
 11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S125-S143.
 12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S83-S96.
 13. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*. 2017; 5 (2); 153-199. doi: 10.1177/2050640616684695
 14. Song A., Zhang C., Meng X. Mechanism and application of metformin in kidney diseases: An update. *Bio-medicine and Pharmacotherapy*. 2021; 138. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111454
 7. Drewes A.M. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19 (42): 7276-7281. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7276
 8. Bharmal S.H., Cho J., Ko J. et al. Glucose variability during the early course of acute pancreatitis predicts two-year probability of new-onset diabetes: A prospective longitudinal cohort study. *Un Eur Gastroenterol J*. 2022; 10 (2): 179-189. doi: 10.1002/ueg2.12190
 9. Ignatenko G.A., Bagrii A.E., Oprishchenko A.A. i dr. Sakharnyi diabet: rukovodstvo dlya vrachei. Donetsk: RB Pozitiv; 2022. 640 (in Russian).
 10. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. i dr. Sakharnyi diabet 2 tipa u vzroslykh. Klinicheskie Rekomendatsii. Sakharnyi diabet. 2020 23 (2): 4-102 (in Russian). doi: 10.14341/DM12507
 11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S125-S143.
 12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S83-S96.
 13. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*. 2017; 5 (2); 153-199. doi: 10.1177/2050640616684695
 14. Song A., Zhang C., Meng X. Mechanism and application of metformin in kidney diseases: An update. *Bio-medicine and Pharmacotherapy*. 2021; 138. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111454

УДК 616.12-008.331.1-053.7-085-037:575.1

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, А.В. Сочилин, А.Н. Гончаров, Е.А. Субботина

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

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИТЕРАПИИ НА РЕСПИРАТОРНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ПЕРИОД ИХ РЕАБИЛИТАЦИИ

Лидирующее положение по распространённости и влиянию на прогноз хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) пылевой этиологии у горнорабочих угольных шахт Донбасса занимают коморбидные сердечно-сосудистые заболевания, среди которых наиболее часто встречается артериальная гипертензия (АГ) [2, 6, 12]. Существует двунаправленный характер взаимосвязи АГ и пылевой ХОБЛ [7]. С одной стороны, АГ ухудшает прогноз и увеличивает частоту госпитализаций у больных ХОБЛ, а с другой, отмечается увеличение распространенности АГ и сердечно-сосудистых осложнений по мере нарастания степени тяжести пылевой легочной патологии [10, 11, 13].

Сочетанная патология кардио-респираторная патология требует глубокого изучения и выработки новых реабилитационных концепций у больных с наличием нескольких значимых и одновременно существующих заболеваний [8, 10]. Целью реабилитации является немедикаментозное воздействие на комплекс патогенетических механизмов, которые позволяют добиться снижения кардиоваскулярного риска и удлинения периода ремиссии респираторной патологии [13].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить функциональные респираторные нарушения в процессе реабилитации у гипертензивных больных пылевой ХОБЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 108 гипертензивных пациентов (все мужчины) с пылевой ХОБЛ в возрасте от 46 до 64 лет.

Критериями включения в исследование были АГ 1-2 стадии и 1-3 степени, пылевая ХОБЛ 2-3 стадии в стадии затихающего обострения и начинающейся ремиссии.

Критерии исключения: период обострения респираторной патологии, гнойный характер мокроты, лихорадка, необходимость в назначе-

нии антибактериальных средств, выраженный бронхообструктивный синдром, требующий назначения парентеральных кортикостероидов, неэффективность бронхолитиков, выраженная дыхательная недостаточность, среднее систолическое давление крови в легочной артерии более 40 мм рт.ст., АГ 3 стадии, медикаментозно плохо контролируемая АГ, гипертензивный криз на момент включения в исследование.

Методом случайной выборки больные были распределены в 2 группы наблюдения, статистически гомогенные по полу (все мужчины) ($\chi^2=0,03$, $p=0,98$), возрасту ($t=0,32$, $p=0,54$), длительности и тяжести пылевой ХОБЛ ($t=0,81$, $p=0,20$ и $\chi^2=0,41$, $p=0,35$ соответственно), стадии ($\chi^2=0,31$, $p=0,69$) и степени АГ ($\chi^2=0,27$, $p=0,60$).

Пациенты группы 1 ($n=55$) получали только базисный комплекс реабилитационных мероприятий, а представители группы 2 ($n=53$) дополнительно сеансы интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ). Средний возраст пациентов в группах наблюдения равнялся $48,8\pm 0,50$ и $48,5\pm 0,2$ лет соответственно. Возраст начала пылевой ХОБЛ составил в группах больных $42,5\pm 0,31$ и $42,1\pm 0,25$ год. В группах преобладала 2 стадия ХОБЛ (у 74,5 и 75,5% больных). 3 стадия ХОБЛ зафиксирована только у каждого 4-го пациента (у 25,5 и 24,5% соответственно). Дебют АГ по времени опережал сроки появления ХОБЛ. Среди больных доминировали клинические проявления 2 степени АГ у 76,3 и 79,2% соответственно.

Группа контроля включала 40 практически здоровых мужчин аналогичного возраста ($48,2\pm 0,17$ лет).

Базисный комплекс реабилитации включал «сердечный коктейль», состоящий из шиповника – 100 мл; пустырника – 25 мл; корня валерианы – 25 мл; боярышника – 15 мл; мяты перечной

– 10 мл и дистиллированной воды – 1000 мл. Такой комплекс трав позволял позитивно воздействовать на процессы возбуждения, при наличии невротических проявлений, тахикардального синдрома, избыточной возбудимости.

При гипердренальном типе невротического синдрома проводили стресс-лимитирующий комплекс: электросон или магнитотерапию. На фоне преобладания депрессивных явлений использовали стресс-индуцирующие факторы в малых дозировках – синусные модульные токи, диадинамические токи, франклинизацию, дарсонвализацию, лазеротерапию.

При невротическом синдроме по гипердренальному типу седативное воздействие достигали проведением электрофореза натрия бромида или растворов транквилизаторов на задне-шейную и «воротниковую» область по Щербаку или по ходу срединного нерва (С3-Т2 и ладонную поверхность предплечья). При гиперкинетическом синдроме и тахикардии дополнительно выполняли ежедневный электрофорез с 0,1% раствором обзидана или магния сульфата на межлопаточную область с плотностью гальванического тока до 0,05 мА/см² и экспозицией 20 минут №10.

В начальных стадиях АГ проводили электросон по глазнично-сосцевидной методике, с частотой от 5 до 20 Гц в начале и до 60-80 Гц в конце курса, пороговой силой тока, экспозицией от 20 до 40 минут ежедневно или через день, на курс 15-20 процедур. При центральной электроанальгезии у больных с цефалгическим синдромом применяли методику лобно-сосцевидную или лобно-затылочную с индивидуально подбираемой силой тока (в среднем 0,4-1,2 мА), при частоте 150-200 Гц до пороговой (к концу курса 800-1000 Гц), переменной скважностью, длительностью импульсов 0,15-0,2 мс, экспозицией от 15 до 60 минут, 10-12 процедур, ежедневно или через день.

Патогенетически обоснованным считается использование магнитотерапии при гипердренальном варианте: битемпорально, на воротниковую зону и проекцию надпочечников. Индукторы устанавливают контактно на кожу, режим непрерывный, интенсивность до 20 мТл, экспозиция до 15 минут, ежедневно, 10-12 процедур.

Проводили массаж головы, шеи, воротниковой и предсердечной области, грудного отдела позвоночника, зоны иннервации срединного нерва.

Таблица 1.

Показатели ФВД в группах больных до и после лечения, а также у здоровых

Показатели ФВД	Этапы	Группы больных		Здоровые (n = 40)
		1-я (n = 55)	2-я (n = 53)	
ОФВ1, л	I	2,23±0,03*	2,24±0,02*	2,77±0,03
	II	2,33±0,02 ^Δ	2,45±0,01 ^{#Δ}	
ФЖЕЛ, л	I	2,99±0,05*	3,01±0,04*	3,39±0,07
	II	3,10±0,07 ^Δ	3,24±0,03 ^{#Δ}	
МОС _{25%} , л/с	I	3,88±0,04*	3,87±0,08*	5,79±0,04
	II	3,92±0,03 ^Δ	4,18±0,05 ^{#Δ}	
МОС _{50%} , л/с	I	1,76±0,01*	1,76±0,03*	2,45±0,04
	II	1,90±0,02 ^Δ	1,98±0,02 ^{#Δ}	
МОС _{75%} , л/с	I	0,59±0,02*	0,58±0,04*	0,84±0,01
	II	0,66±0,01 ^Δ	0,74±0,01 ^{#Δ}	
ЖЕЛ, л	I	2,91±0,04*	2,92±0,06*	3,33±0,02
	II	2,98±0,02 ^Δ	3,10±0,05 ^{#Δ}	
ОО, л	I	2,87±0,10*	2,88±0,06*	2,50±0,07
	II	2,93±0,09 ^Δ	2,89±0,04 ^{#Δ}	
Индекс Тиффно, ед	I	70,11±0,40*	70,08±0,10*	82,9±0,16
	II	74,50±0,98 ^Δ	79,30±0,85 ^{#Δ}	
Индекс Генслара, ед	I	68,70±1,50*	68,65±1,11*	80,97±1,24
	II	73,51±1,41 ^Δ	75,90±1,92 ^{#Δ}	
Rtot, мм рт.ст./л/сек	I	34,14±2,17*	34,70±2,28*	15,73±2,11
	II	29,82±2,80 ^Δ	25,40±1,40 ^{#Δ}	
DLCO, мл/мин/мм рт.ст	I	17,20±0,12*	17,11±0,30*	26,50±1,20
	II	20,17±0,56 ^Δ	23,06±0,70 ^{#Δ}	
АО, л	I	5,95±0,03*	5,95±0,05*	5,59±0,06
	II	5,96±0,02*	5,93±0,04*	

Примечание: * – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны; # – различия между аналогичными показателями у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; Δ – различия между этапами обследования статистически достоверны.

Всем больным проводили щадящую кинезотерапию направленную на уменьшение неврологических проявлений, улучшение отделения мокроты, снижение частоты пульса. Для этого использовали лечебную гимнастику, занятия на тренажерах, дозированную ходьбу, массаж. Занятия лечебной гимнастикой проводили групповым способом в положениях сидя и стоя, назначая с крупных и средних мышечных групп, темп медленный и средний, их отношение к дыхательным – 3:1, число повторений 4-6 раз.

Для пациентов АГ наиболее подходят занятия на велотренажере, бегущей дорожке (темп медленный), шагающем тренажере. При этом АД не должно превышать 180/110 мм рт. ст., а ЧСС – 110-120 уд/мин. Широко используется дозированная ходьба, начиная со 2-3-го дня – расстояние 1-2 км при темпе 80-90 шагов/мин. При гипертонической болезни I стадии (I и II степени) физические упражнения направлены на повышение сократительной функции миокарда, увеличение минутного объема сердца, снижение периферическое сопротивление сосудов и периферическую вазодилатацию.

Наиболее эффективна рефлексотерапия в I-II стадии АГ. Основные точки воздействия: С7, V15, VB20, VB21, VB38, F2, F3, F14, MC6, MC7, E36, RP6, TR5, TR20.

Зоны массажа: паравертебральные сегменты шеи, головы и воротниковой зоны, длительность – 10-15 мин, курс лечения – 20 процедур.

Наблюдение было разделено на 2 этапа. На этапе I проводили сбор жалоб, выполняли объемное исследование и комплекс лабораторных, функциональных и инструментальных исследований, а на этапе II повторно оценивали состояние больных после реабилитационных мероприятий.

Для респираторной реабилитации в группе 2 использовали гипоксикатор «Био-Нова 204AF» (производство научно-технического объединения «Био-Нова», Москва, Россия) с индивидуальным заданием и индикацией программ ды-

хания [1, 3]. Продолжительность курсовой гипоксигенотерапии составляла 15 сеансов.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества методом спирографии. Исследование диффузионной способности легких (DLCO) выполняли методом одиночного вдоха (пульмонологический комплекс «Master Lab Pro», фирма-производитель «Jaeger», Германия).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ для статистического анализа «Statistica 6.0». Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. При нормальном распределении для сравнения аналогичных зависимых/не зависимых показателей использовали критерий Стьюдента. Для сравнения качественных показателей использовали критерий Хи-квадрат (χ^2). За уровень значимости (p) принимали величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные величины объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) у больных статистически значимо ($p < 0,05$) были меньше, чем у здоровых (табл. 1.). ОФВ1 является одним из простых и информативных показателей, отражающих бронхиальную проходимость [4], поскольку его измерение стандартизировано наилучшим образом, и он в меньшей степени, нежели другие характеристики форсированного выдоха, зависит от приложенного усилия. Однако, изменение ОФВ 1 носит неспецифичный характер и зависит не только от состояния просвета дыхательных путей, но и от величины ЖЕЛ. Снижение его в группах больных на 0,54 и 0,53 л по отношению к контролю указывает на присутствие бронхообструктивного синдрома. Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – это максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть после максимально глу-

Типы нарушения ФВД в группах больных до и после лечения

Таблица 2.

Типы нарушения ФВД	Этапы	Группы больных	
		1-я (n = 55)	2-я (n = 53)
Рестриктивный	I	1(1,8%)	1(1,9%)
	II	1(1,8%)	1(1,9%)
Смешанный	I	36(65,5%)	35(63,6%)
	II	35(63,6%)	31(58,5%)*#
Обструктивный	I	18(32,7%)	17(32,1%)
	II	17(30,9%)	14(26,4%)*#

Примечание. * – различия между аналогичными показателями у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; # – различия между этапами обследования статистически достоверны.

бокого вдоха. Для больных ХОБЛ данный параметр является менее информативным и менее изменяемым, поскольку в меньшей степени отражает именно состояние воздухоносных путей. Максимальная объёмная скорость при выдохе 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ ($MOC_{25\%}$, $MOC_{50\%}$ и $MOC_{75\%}$). Данный параметр является отображением проходимости бронхиального дерева на разных уровнях от бронхиол до крупных, долевых бронхов. Исходные значения у больных $MOC_{25\%}$, $MOC_{50\%}$ и $MOC_{75\%}$ достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем у здоровых, что указывает на присутствие бронхиальной обструкции на разных уровнях бронхов от крупных до средних и мелких [5]. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) у больных хотя и была исходно достоверно снижена относительно контроля ($p < 0,05$), но степень снижения не является критичной. Индекс Тиффно является отношением ОФВ1 к ЖЕЛ. У больных его величина статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем у здоровых. Близкое к нему отношение ОФВ1/ФЖЕЛ – индекса Генслара. Последний имеет преимущества, поскольку может быть определен в одном дыхательном маневре форсированного выдоха, без предшествующего измерения ЖЕЛ [4]. Снижение индексов Тиффно и Генслара является индикатором обструктивных нарушений. При рестриктивных нарушениях этот показатель не меняется или может даже несколько увеличиваться за счет пропорционального уменьшения всех лёгочных объёмов [5].

Реабилитационные мероприятия в группе 1 позволили статистически достоверно ($p < 0,05$) улучшить состояние бронхиальной проходимости, что нашло свое отражение в увеличении ОФВ1, $MOC_{25-75\%}$, диффузионной способности легких. Вместе с тем, в данной группе имеет место тенденция ($p > 0,05$) у росту остаточного объема (ОО), что является одним из показателей увеличения объема легких, не участвующих в процессах транспортировки воздуха и газообмена [9].

В группе 2 отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение ОФВ1, ФЖЕЛ, $MOC_{25-75\%}$, ЖЭЛ, индекса Тиффно и Генслара, а также снижение аэродинамического сопротивления дыхательных путей, и интенсификация диффузионных процессов по сравнению с аналогичными показателями на этапе 2 в группе 1.

В таблице 2 представлена динамика типов нарушений ФВД на фоне 2-х реабилитационных режимов. Как оказалось, при исходном исследовании доминирующим вариантом был смешанный вариант, который имел место у 65,5 и 63,6% больных. Обструктивный тип нарушения ФВД имел место у 32,7 и 32,1% соответственно. В процессе динамического наблюдения статистически значимых изменений типа ФВД в группе 1 не наблюдалось ($p > 0,05$). Напротив, в группе 2 частота смешанного типа снизилась на 5,1% ($p < 0,05$), а частота обструктивного – на 3,0% ($p < 0,05$). В этой же группе у 13,2% больных на фоне реабилитационных мероприятий были получены нормальные (должные) показатели ФВД, что свидетельствует о частичной обратимости респираторных нарушений [12].

Выводы

1. У гипертензивных больных пылевой ХОБЛ установлены признаки бронхиальной обструкции на всех уровнях бронхиального дерева (крупного, среднего и мелкого калибра) с усилением аэродинамического сопротивления, проявлений легочной эмфиземы и респираторного фиброза на фоне ухудшения диффузионных альвеолярных процессов.

2. Традиционные реабилитационные мероприятия в группе 1 позволили улучшить бронхиальную проходимость и диффузионные процессы. В группе 2 с ИНБГТ отмечено статистически значимый ($p < 0,05$) прирост по сравнению со стандартной реабилитационной программой скоростных и диффузионных показателей на фоне снижения аэродинамического сопротивления.

3. ИНБГТ у гипертензивных больных с ХОБЛ пылевой этиологии позволило достоверно ($p < 0,05$) уменьшить не только частоту смешанного и рестриктивного типов нарушения ФВД, но и способствовало появлению нормальных (должных) функциональных значений у 13,2% больных.

4. ИНБГТ как компонент комплексной реабилитационной программы позволяет интенсифицировать реабилитационные механизмы, лежащие в основе наступления стойкой и полноценной ремиссии респираторной патологии.

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, А.В. Сочили, А.Н. Гончаров, Е.А. Субботина

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

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИТЕРАПИИ НА РЕСПИРАТОРНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ПЕРИОД ИХ РЕАБИЛИТАЦИИ

Цель исследования заключалась в оценке функциональных респираторных нарушений в процессе реабилитации у гипертензивных больных пылевой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

В исследование включено 108 гипертензивных пациентов (все мужчины) пылевой ХОБЛ в возрасте от 46 до 64 лет. Критериями включения в исследование были артериальная гипертензия (АГ) 1-2 стадии и 1-3 степени, пылевая ХОБЛ 2-3 стадии в стадии затихающего обострения и начинающейся ремиссии. Методом случайной выборки больные были распределены в 2 группы наблюдения, гомогенные по полу (все мужчины), возрасту, длительности и тяжести ХОБЛ, стадии и степени АГ. Пациенты группы 1 получали только базисный комплекс реабилитационных мероприятий, а представители группы 2 дополнительно 15-ти дневные сеансы интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНГБТ). Группа контроля включала 40 практически здоровых мужчин аналогичного возраста. Исследование функции внешнего дыхания проводили методом спирографии. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы для статистического анализа «Statistica 6.0».

Традиционные реабилитационные мероприятия позволили улучшить скоростные и диффузионные показатели. Выявлена тенденция увеличения остаточного объема легких, что является одним из показателей роста дыхательного объема, не участвующего в процессах транспортировки воздуха и газообмене. В группе с ИНГБТ отмечено статистически значимое увеличение объема форсированного выдоха за 1 секунду, форсированной жизненной емкости легких, максимальной объемной скорости при выдохе 25, 50 и 75% жизненной емкости легких, жизненной емкости легких, индекса Тиффно и Генслара, а также снижение аэродинамического сопротивления дыхательных путей, и увеличение диффузионных процессов по сравнению с аналогичными показателями в группе 1. Применение ИНГБТ в комплексной реабилита-

ции позволило улучшить показатели бронхиальной проходимости и диффузионные процессы по сравнению с стандартной реабилитационной программой. Доминирующим вариантом оказался смешанный вариант, который имел место у 65,5 и 63,6% больных групп наблюдения. Обструктивный классический тип нарушения функции внешнего дыхания имел место у 32,7 и 32,1% соответственно. В процессе динамического наблюдения статистически значимых изменений типа функциональных расстройств в группе 1 не наблюдалось. Напротив, в группе 2 частота смешанного типа снизилась на 5,1%, а частота обструктивного – на 3,0%. В этой же группе у 13,2% больных на фоне реабилитационных мероприятий получены нормальные (должные) показатели.

Таким образом, у гипертензивных больных пылевой ХОБЛ выявлены признаки бронхиальной обструкции на всех уровнях (крупного, среднего и мелкого) бронхиального дерева с усилением аэродинамического сопротивления воздуха, легочной эмфиземы и респираторного фиброза на фоне ухудшения диффузионных процессов легких. Традиционные реабилитационные мероприятия в группе 1 позволили улучшить бронхиальную проходимость и диффузионные процессы. В группе 2 с ИНГБТ отмечено статистически значимый прирост по сравнению со стандартной реабилитационной программой скоростных и диффузионных показателей на фоне снижения аэродинамического сопротивления. ИНГБТ у гипертензивных больных с ХОБЛ пылевой этиологии позволило уменьшить не только частоту смешанного и рестриктивного типов нарушения функции внешнего дыхания, но и способствовало появлению нормальных (должных) функциональных значений у 13,2% больных.

Ключевые слова: функциональные респираторные нарушения, реабилитационные мероприятия, гипертензивные больные хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии.

Г.А. Ignatenko, I.V. Mukhin, A.V. Sochilin, A.N. Goncharov, E.A. Subbotina

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

INFLUENCE OF HYPOXITHERAPY ON RESPIRATORY DISORDERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DUST CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE PERIOD OF THEIR REHABILITATION

The aim of the study was to assess functional respiratory disorders during rehabilitation in hypertensive patients with dusty chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

The study included 108 hypertensive patients (all men) with dust COPD aged 46 to 64 years. The inclusion criteria for the study were arterial hypertension (AH) stage 1-2 and stage 1-3, dusty COPD stage 2-3 in the stage of subsiding exacerbation and beginning remission. Patients were randomly divided into 2 observation groups, homogenous in terms of sex (all men), age, dura-

tion and severity of COPD, stage and degree of hypertension. Patients of group 1 received only a basic complex of rehabilitation measures, and representatives of group 2 received an additional 15-day sessions of interval normobaric hypoxic therapy (INBHT). The control group included 40 practically healthy men of the same age. The study of the function of external respiration was carried out by spirometry. Statistical data processing was carried out using the software package for statistical analysis «Statistica 6.0».

Traditional rehabilitation measures have improved

speed and diffusion performance. A tendency to increase in the residual volume of the lungs was revealed, which is one of the indicators of the growth of the respiratory volume, which is not involved in the processes of air transportation and gas exchange. In the group with INBHT, there was a statistically significant increase in forced expiratory volume in 1 second, forced vital capacity, maximum expiratory volume velocity of 25, 50 and 75% of vital lung capacity, lung capacity, Tiffno and Genslar index, as well as a decrease in aerodynamic resistance of respiratory pathways, and an increase in diffusion processes compared to those in group 1. The use of INBHT in complex rehabilitation has improved bronchial patency and diffusion processes compared to the standard rehabilitation program. The dominant variant was a mixed variant, which occurred in 65.5 and 63.6% of patients in the observation groups. Obstructive classic type of respiratory function impairment occurred in 32.7% and 32.1%, respectively. In the process of dynamic monitoring, there were no statistically significant changes in the type of functional disorders in group 1. On the contrary, in group 2, the frequency of the mixed type decreased by 5.1%, and the frequency of the obstructive type decreased

by 3.0%. In the same group, in 13.2% of patients on the background of rehabilitation measures, normal (proper) indices of respiratory function were obtained.

Hypertensive patients with dust COPD showed signs of bronchial obstruction at all levels (large, medium and small) of the bronchial tree with increased aerodynamic air resistance, pulmonary emphysema and respiratory fibrosis against the background of worsening lung diffusion processes. Traditional rehabilitation measures in group 1 made it possible to improve bronchial patency and diffusion processes. In group 2 with INBHT, a statistically significant increase was noted in comparison with the standard rehabilitation program in speed and diffusion indicators against the background of a decrease in aerodynamic drag. INBHT in hypertensive patients with COPD of dust etiology allowed to reduce not only the frequency of mixed and restrictive types of respiratory dysfunction, but also contributed to the appearance of normal (proper) functional values in 13.2% of patients.

Key words: functional respiratory disorders, rehabilitation measures, hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease of dust etiology.

ЛИТЕРАТУРА

1. Братик А.В. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в медицине и спорте. Вестник новых медицинских технологий. 2013; 1: 12-18.
2. Васильева О.С. Хроническая обструктивная болезнь легких как профессиональное заболевание: факторы риска и проблема медико-социальной реабилитации больных. Рос. медицинский журнал. 2015; 21 (5): 22-26.
3. Игнатенко Г.А. Современные возможности адаптивной медицины. Клиническая медицина. 2008; 8: 56.
4. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Ляшенко Е.Г. Сравнение показателей функции внешнего дыхания у больных пылевой и не пылевой обструктивной болезнью сердца. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2021; 1: 5-9.
5. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Ляшенко Е.Г., Сочилин А.В., Кошелева Е.Н., Дмитриенко В.В., Васякина Л.А., Зборовский С.Р. Отдаленные результаты лечения больных хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии, ассоциированной с дислипидемией. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2021; 2: 151-154.
6. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2021; 4: 73-80.
7. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Роль полиморфизма генов белков ренин-ангиотензинового каскада в возникновении и прогрессировании первичной артериальной гипертензии у подростков и взрослых. Росс. кардиологический журнал. 2022; S6: 8-9.
8. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипокситерапии в терапевтической и педиатрической практиках. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 6: 46-53.
9. Мухин И.В., Ляшенко Е.Г. Нарушения показателей функции внешнего дыхания у больных пылевой обструктивной болезнью легких с дислипидемией. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. 2021; 1 (163): 101-110.
10. Decramer M., Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. The Lancet Respiratory Medicine. 2013; Vol. 1, 1: 73-83.
11. Thomsen M., Ingebrigtsen T. S., Marott J. L. Inflamma-

REFERENCES

1. Bratik A.V. The effectiveness of interval hypoxic training in medicine and sports. Bulletin of new medical technologies. 2013; 1:12-18 (in Russian).
2. Vasilyeva O.S. Chronic obstructive pulmonary disease as an occupational disease: risk factors and the problem of medical and social rehabilitation of patients. Ros. honey. Magazine. 2015; 21 (5):22-26 (in Russian).
3. Ignatenko G.A. Modern possibilities of adaptive medicine. Clinical medicine. 2008; 8:56 (in Russian).
4. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Lyashenko E.G. Comparison of indicators of respiratory function in patients with dust and non-dust obstructive heart disease. Bulletin of hygiene and epidemiology. 2021; 1: 5-9 (in Russian).
5. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Lyashenko E.G., Sochilin A.V., Kosheleva E.N., Dmitrienko V.V., Vasyakina L.A., Zborovskiy S.R. Long-term results of treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease of dust etiology associated with dyslipidemia. Bulletin of hygiene and epidemiology. 2021; 2: 151-154 (in Russian).
6. Ignatenko G.A., Denisova E.M., Sergienko N.V. Hypoxic therapy as a promising method to increase the effectiveness of complex treatment of comorbid pathology. Bulletin of emergency and reconstructive surgery. 2021; 4: 73-80 (in Russian).
7. Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. The role of gene polymorphism of the renin-angiotensin cascade proteins in the occurrence and progression of primary arterial hypertension in adolescents and adults. Ross. journal of cardiology. 2022; S6: 8-9 (in Russian).
8. Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Possibilities of using normobaric hypoxic therapy in therapeutic and pediatric practices. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2022; 6: 46-53 (in Russian).
9. Mukhin I.V., Lyashenko E.G. Violations of indicators of the function of external respiration in patients with dust obstructive pulmonary disease with dyslipidemia. Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology. 2021; 1 (163): 101-110 (in Russian).
10. Decramer M., Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. The Lancet Respiratory Medicine. 2013; Vol. 1, 1: 73-83.
11. Thomsen M., Ingebrigtsen T. S., Marott J. L. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. JAMA. 2013; 309 (22): 2353-2361.

- tory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013; 309 (22): 2353-2361.
12. Omland O., Würtz E.T., Aasen T.B. et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Scand. J. Work Environ. Health*. 2014; 1: 19-35.
 13. Fisk M., Mc Eniery C.M., Gale N. et al. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Large Case-Controlled Study. *ERICA Consortium and ACCT Investigators*. 2018; 71 (3): 499-495.
 12. Omland O., Würtz E.T., Aasen T.B. et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Scand. J. Work Environ. Health*. 2014; 1: 19-35.
 13. Fisk M., Mc Eniery C.M., Gale N. et al. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Large Case-Controlled Study. *ERICA Consortium and ACCT Investigators*. 2018; 71 (3): 499-495.

УДК 616.36-053.2:616.322-022-08

И.Б. Ершова, Ю.В. Глушко

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С МОНО- И МИКСТ-ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА

Считается, что около 90-95% населения Земли инфицировано хотя бы одним вирусом семейства *Herpesviridae*. Поэтому есть все основания считать, что герпетические агенты – это наиболее распространенные вирусы в человеческой популяции, это предопределяет необходимость достаточной информированности практических врачей о клинической картине инфекций, вызванных этими возбудителями, и возможности современной диагностики и лечения данных заболеваний [1].

По данным ВОЗ, в структуре инфекционной патологии смертность в результате заболеваний, обусловленных герпесвирусами человека (ВГЧ), занимает второе место после гриппа. За последние годы заметно вырос интерес к инфекционным заболеваниям, вызванных именно герпесвирусами [2]. Среди заболеваний в детском возрасте незаурядный интерес представляет инфекция иммунной системы – инфекционный мононуклеоз (ИМ). По данным ВОЗ ежегодно вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) инфицирует от 16 до 800 человек на 100 тыс. населения, более 50% детей первых 10 лет жизни; 80-90% взрослых имеют специфические к вирусу антитела (АТ) как маркер предварительного инфицирования. От 50 до 75% случаев первичной EBV-инфекции у детей сопровождаются проявлениями ИМ. Заболеваемость этой патологией постоянно ежегодно растет во всем мире [3]. На сегодняшний день практикующие врачи владеют достаточно ограниченной информацией о патогенезе и клинике хронических форм болезней, вызванных этим инфекционным агентом, поэтому у них отсутствуют необходимые знания о современных принципах диагностики и лечения таких инфекций. Важно отметить, что EBV не сопровождается специфической сыпью при реактивации, поэтому диагностика эпизода только по клиническим признакам, как это бывает во время инфекций, вызванных герпес вирусом (HHV) типа 1 и 2, часто невозможна, а для подтверждения диагноза необходимо проведение

современных лабораторных тестов. На сегодня установлено, что ВЭБ ассоциирован с рядом онкологических, преимущественно лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний. Возбудитель заболевания характеризуется пожизненной персистенцией в организме человека с риском реактивации вируса. До последнего времени развитие ИМ связывали исключительно с вирусом Эпштейна-Барр. С появлением современных методов диагностики стало ясно, что ИМ, кроме ВЭБ, может быть вызван и другими возбудителями, преимущественно представителями семейства герпесвирусов (цитомегаловирус (CMV), HHV-6 типа), которые обуславливают особенности специфической клинической симптоматики. Носителями этих вирусов являются более 90% населения мира, однако, острая форма заболевания больше характерна для детского возраста [4, 5].

Доказано, что вирус Эпштейна-Барр играет большую, но не ключевую роль в возникновении ИМ у детей. В 32% случаев причину заболевания установить не удастся [6, 7]. Поскольку мононуклеоз может быть вызван как моно-инфекцией ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 так и их ассоциациями (микст-вариант течения ИМ), возникла настоятельная потребность в изучении клинической симптоматики ИМ различной этиологии у детей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинико-морфологические изменения печени у детей с инфекционным мононуклеозом путем выяснения роли моно- и микст-ассоциаций вирусов герпеса во взаимосвязи с независимыми клинико-диагностическими предикторами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основным направлением исследования было определение клинико-морфологических осо-

бенностей поражения печени у детей с моно- и микст-вариантом течения ИМ. Для решения поставленных в работе задач нами проведен ретроспективный анализ 140 амбулаторных карт и историй болезней стационарных больных в возрасте от 1 до 15 лет с моно- и микст- вариантом течения инфекционного мононуклеоза с поражением печени, в период с 2018-2020 гг.

Методология научно-исследовательской работы включает подробную верификацию клинико-морфологических изменений печени, включая результаты обще-клинического, лабораторного обследования, свидетельствующие о поражении печени (общий анализ крови, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), показатели общего, прямого и непрямого билирубина) и данных инструментальных методов исследования (УЗИ органов брюшной полости) при инфицировании возбудителями инфекционного мононуклеоза. Клинически и анамнестически у всех обследованных детей были исключены инфекционные заболевания другой этиологии, обострение хронических неспецифических воспалительных процессов, наследственные и психические заболевания, а также прием гепатотоксических и миелотоксических лекарств.

Диагноз инфекционного мононуклеоза различной этиологии был выставленным согласно классификации, приведенной в МКБ-10, а затем подтвержденным положительными результатами ИФА и ПЦР.

Для определения статистической значимости различий в независимых выборках использовался критерий Стьюдента. Пороговое значение статистической значимости принималось равное 0,05 (95%-й уровень значимости). Количественные признаки, характеризовали с помощью расчета среднего арифметического значения и среднеквадратичной ошибки ($M \pm m$). Качественные показатели были представлены в виде абсолютного числа наблюдений и доли (%) от общего числа детей по выборке в целом или в соответствующей группе. Распределение качественных переменных сравнивали при по-

мощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Для оценки связи между изучаемыми явлениями применялся корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена). Статистическую значимость результатов устанавливали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе научного исследования было обследовано 140 пациентов с ИМ с моно- (EBV) и микст-вариантом течения (EBV, CMV, HHV-6, HHV-7), которые находились на диспансерном учете в лечебно-профилактических учреждениях, среди которых у 51,4 % ($n=72$) определялся гепатит на фоне ИМ, а в 48,6% случаях ($n=68$) – признаков гепатита не было обнаружено.

Среди обследованных пациентов с моно- вариантом течения ИМ в 30 (42,9%) случаях было выявлено поражение печени в форме гепатита, в 40 (57,1%) случаях – признаков гепатита не обнаружено. В отличие от моно-варианта ИМ у больных с микст-вариантом течения в 42 (60%) случаях был выявлен гепатит, у 28 детей (40%) ИМ протекал без поражения печени. Стоит отметить, что дальнейшее исследование и статистический анализ проводили с группой детей, у которых возник гепатит на фоне моно- ($n=30$) и микст-ассоциированного ИМ ($n=42$). Средний возраст обследованных детей с моно- вариантом ИМ составлял $6,3 \pm 1,05$ лет, а ИМ – $11,4 \pm 1,2$ лет ($p < 0,01$) (табл. 1.).

Распределение детей по полу в группе с моно-вариантом ИМ был следующим: лиц мужского пола было 17 человек (56,7%), женского – 13 человек (43,3%), соответственно в группе с микст-вариантом ИМ – мальчики составляли – 20 человек (47,6%), девочки – 22 человека (52,4%). Среди больных с микст-ассоциированным вариантом течения ИМ у 30 обследованных (71,43%) методом ИФА и ПЦР определялись EBV, CMV; у 6 (14,29%) – этиологическим фактором ИМ была ассоциация EBV и HHV-6, у 4 (9,52%) детей – ассоциация (EBV, CMV, HHV-6, HHV-7), у 2 человек (4,76%) – сочетание CMV с HHV-6.

Таблица 1.

Распределение пациентов в зависимости от возраста и пола ($M \pm m$)

Критерий	Моно-вариант ИМ ($n=30$)	Микст-вариант ИМ ($n=42$)
Возраст	$6,3 \pm 1,05$	$11,4 \pm 1,2^*$
Пол		
Муж.	17 (56,7%)	20 (47,6%)
Жен.	13 (43,3%)	22 (52,4%)

Примечание: * – отличия статистически значимы при $p < 0,01$.

Стоит отметить, что у больных с моно- и микст-ассоциированным ИМ преморбидный фон преимущественно был отягощенным сопутствующей анемией, перенесенными инфекционными заболеваниями в анамнезе (корь, ветряная оспа), частыми эпизодами ОРВИ, соматическими заболеваниями пищеварительной зоны (хронический гастродуоденит, функциональные расстройства желчевыводящих путей, хронический панкреатит и др.).

Выяснив особенности возрастного, полового разделения, наличия сопутствующей патологии больных с ИМ, обусловленного моно- и микст-ассоциацией герпетических вирусов, проанализированы особенности клинического течения ИМ в данных групп пациентов (табл. 2.).

В процессе научного исследования установлено, что в группе детей с микст-вариантом ИМ продолжительность затрудненного дыхания (5,3±0,36 суток) было длиннее, чем в группе с моно- вариантом течения ИМ (4,2±0,4 суток) (p<0,05). Подобная тенденция определяется с симптомом лихорадки, так продолжительность лихорадки у пациентов с микст-вариантом ИМ составила 6,4±0,3 суток, что было достоверно дольше по сравнению с больными с моно – вариантом ИМ (4,4±0,6 суток) (p<0,05). Стоит отметить, что признаки тонзиллита в группе пациентов с микст-вариантом ИМ (10,6±0,7 суток) имели место дольше, чем в группе пациентов с моно-вариантом ИМ (7,4±0,9 суток) (p<0,05). Наличие лимфаденопатии определялась длительнее у пациентов с микст-ассоциированным ИМ (p<0,05).

Что касается симптомов поражения пищеварительной зоны, статистически значимой разницы между их манифестацией в группах не установлено. Пациенты с микст-ассоциированным ИМ находились на стационарном лечении достоверно дольше (7,2±0,6 койко-дней), чем с моно- вариантом (5,2±0,4 койко-дней) (p<0,05). Вместе с тем, продолжительность случаев болезни в группе с микст-вариантом ИМ была достоверно выше в сравнении с моно- вариантом ИМ, и составила 14,8±0,9 дня по сравнению с 10,4±1,2 дней группе с моно-вариантом ИМ (p<0,05).

Выяснив особенности клинической симптоматики моно- и микст- ассоциированного ИМ, провели анализ лабораторных особенностей в группах сравнения (табл. 3.).

Установлено, что уровень общего билирубина был выше в группе пациентов с микст-инфекцией ИМ составил 17,9±1,8 мкмоль/л, соответственно 11,8±1,4 мкмоль/л моно-инфекции ИМ (p<0,05). По результатам биохимического исследования определено, что у пациентов с моно-вариантом течения ИМ уровень трансаминаз в крови был достоверно ниже по сравнению с микст-инфекцией, и составил соответственно для АЛТ – 48,42±6,5 МЕ/л, а при микст-инфекции – 76,58±5,2 МЕ/л (p<0,05); АСТ – 37,18±3,4 м/л, а при ИМ, обусловленным микст-вариантом – 54,29±4,2 МЕ/л (p<0,05). Уровень тромбоцитов был достоверно выше у пациентов с моно- вариантом ИМ и составил 154,9±6,8 Г/л, по сравнению с 129,5±4,2 Г/л в группе с микст-вариантом ИМ (p<0,05). Уровень атипичных мононуклеа-

Таблица 2.

Особенности клинического течения ИМ у детей в зависимости от этиологии (M±m)

Критерий	Моно-вариант ИМ (n=30)	Микст-вариант ИМ (n=42)
Длительность симптомов (в днях)		
Затруднение носового дыхания	4,2±0,4	5,3±0,36*
Длительность тонзиллита	7,4±0,9	10,6±0,7*
Длительность лимфаденопатии	10,8±0,6	13,7±0,5*
Длительность лихорадки	4,4±0,6	6,4±0,3 [#]
Наличие симптомов поражения гепатобилиарной системы (абс./%)		
Снижение аппетита	6 (60%)	17 (77,3%)
Дискомфорт в правом подреберье	4 (40%)	16 (72,7%)
Увеличение печени	5 (50%)	18 (81,8%)
Увеличение селезенки	6 (60%)	16 (72,7%)
Длительность госпитализации	5,2±0,4	7,2±0,6 [#]
Длительность течения болезни	10,4±1,2	14,8±0,9 [#]

Примечание: * – отличия статистически значимы при p<0,05; [#] – отличия статистически значимы при p<0,01.

ров в группе с микст-вариантом ИМ (19,8±1,2%) был достоверно выше по сравнению с группой с моно- вариантом ИМ (16,2±0,8%) (p<0,05).

Выяснив особенности клинической симптоматики и лабораторных данных, мы поставили цель исследовать глубину поражения печени с помощью УЗИ (таб. 4). При оценке морфометрических показателей печени и селезенки с помощью УЗИ исследования было установлено, что размер правой и хвостатой доли печени был большим у пациентов с микст-вариантом инфекционного мононуклеоза (p<0,05). Статистически значимо установлено, что размер селезенки относительно возрастной нормы также был большим у пациентов с микст-вариантом течения ИМ (1,24±0,03) по сравнению с моно-инфекцией (1,12±0,05) (p<0,05). В обеих исследуемых группах наблюдались изменения эхо-акустических показателей печени, в частности изменение эхогенности и усиление сосудистого компонента. Последний компонент был более выраженным среди пациентов с микст-вариантом течения ИМ у 16 человек (72,7%), в отличие от пациентов с моно – ИМ (3 человека (30%)) (p<0,05).

Нами был проведен корреляционный анализ по методу Спирмена, который установил, что у пациентов ИМ возникновения гепатита достоверно коррелирует с уровнем сопутствующей анемии (r=0,561; прямая сильная связь при p<0,05), частыми ОРВИ в анамнезе (r=0,46; прямая умеренная связь при p<0,05), инфекционными заболеваниями в анамнезе (r=0,54 прямая сильная связь при p<0,05), соматическими заболеваниями в анамнезе (поражение гепатобилиарной зоны) (r=0,51; прямая сильная связь при p<0,05), а также женского пола (r=0,42; прямая умеренная связь при p<0,05) в возрасте > 10 лет (r=0,44; прямая умеренная связь p<0,05). При многофакторном анализе, путем формирования модели логистической регрессии, установлено, что независимыми предикторами оказались наличие сопутствующей анемии (r=0,38; p=0,004), женский пол (r=-0,21; p=0,009) и возраст > 10 лет (r=0,34; p=0,0001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Характерными признаками ИМ, как с моно- так и микст-ассоциированного ИМ являются: лихорадка, затрудненное носовое дыха-

Таблица 3.

Особенности лабораторных показателей у больных с моно- и микст-ассоциированным вариантом течения ИМ (M±m)

Критерий	Моно-вариант ИМ (n=30)	Микст-вариант ИМ (n=42)
Общий билирубин (мкмоль/л)	11,8±1,4	17,9±1,8*
АЛТ (МЕ/л)	48,42±6,5	76,58±5,2#
АСТ (МЕ/л)	37,18±3,4	54,29±4,2#
Уровень тромбоцитов	154,9±6,8#	129,5±4,2
Уровень атипичных мононуклеаров (%)	16,2±0,8	19,8±1,2*

Примечание: * – отличия статистически значимы при p<0,05; # – отличия статистически значимы при p<0,01.

Таблица 4.

Морфометрические параметры органов брюшной полости у больных с моно- и микст-ассоциированным ИМ и гепатитом (по данным УЗИ ОБП) (M±m)

Критерий	Моно-вариант ИМ (n=30)	Микст-вариант ИМ (n=42)
УЗД ОБП (морфометрические показатели – кратность, относительно возрастной нормы)		
Размер правой доли печени	1,08±0,04	1,21±0,03*
Размер хвостатой доли печени	1,06±0,05	1,14±0,03
Размер селезенки	1,12±0,05	1,24±0,03*
УЗД ОБП (эхоакустические признаки)		
Изменение эхогенности печени	8 (80%)	17 (77,3%)
Усиление сосудистого компонента	3 (30%)	16 (72,7%)*

Примечание: * – отличия статистически значимы при p<0,05.

ние, тонзиллит, лимфаденопатия. Следует отметить, что для больных с микст-вариантом ИМ продолжительность указанных симптомов была достоверно выше, по сравнению с пациентами моно- ИМ ($p < 0,05$).

2. У больных с микст-вариантом ИМ уровень общего билирубина, АЛТ, АСТ был достоверно выше по сравнению с больными с моно- вариантом ИМ ($p < 0,05$). Уровень тромбоцитов был выше у больных с моновариантом ИМ ($154,9 \pm 6,8$ Г/л), по сравнению с больными с микст-вариантом ИМ ($129,5 \pm 4,2$ Г/л) ($p < 0,05$). У больных с микст-ассоциированным ИМ уровень атипичных мононуклеаров ($19,8 \pm 1,2\%$) был достоверно выше по сравнению с больными с моно- вариантом ИМ ($16,2 \pm 0,8\%$) ($p < 0,05$).

3. При оценке морфометрических показателей печени и селезенки установлено, что размер правой доли печени и селезенки значимо больше при микст-варианте течения патологии, чем при моно- варианте ($p < 0,05$).

4. При многофакторном анализе, путем формирования модели логистической регрессии, установлено, что независимыми предикторами является наличие сопутствующей анемии, женский пол и возраст старше 10 лет.

5. Проведение дальнейших научных исследований с изучением иммуноцитокинового профиля, иммунологических особенностей с оценкой Т- и В- клеточного иммунитета, оценки регенерации и гиперпластических изменений печени у больных с поражением печени на фоне ИМ обусловленного моно- или микст-герпетической вариантом позволит подробнее понять патогенез поражения гепатобиллиарной системы при ИМ у детей.

6. Выявленные клинические и лабораторно-инструментальные особенности, в зависимости от этиологического фактора позволят прогнозировать вариант и характер течения заболевания и своевременно оптимизировать его терапию.

И.Б. Ершова, Ю.В. Глушко

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С МОНО- И МИКСТ-ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА

Цель: оценить клинико-морфологические изменения печени у детей с инфекционным мононуклеозом (ИМ) путем выяснения роли моно- и микст- ассоциаций вирусов герпеса во взаимосвязи с независимыми клинико-диагностическими предикторами. Материал и методы. Обследованы 140 детей в возрасте от 1 до 15 лет с моно- и микст-вариантом течения инфекционного мононуклеоза с поражением печени, в период с 2018-2020 гг. Для этиологической верификации заболевания использовались полимеразная цепная реакция и иммуноферментный анализ. Верификация клинико-морфологических изменений печени, проводилась на основании результатов обще-клинического, лабораторного обследования (клинический анализ крови, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, показатели общего, прямого и непрямого билирубина) и данных инструментальных методов исследования (УЗИ органов брюшной полости). Результаты. Для больных с микст-вариантом ИМ продолжительность симптомов в виде лихорадки, затрудненного носового дыхания, тонзиллита, лимфаденопатии была значимо выше, по сравнению с пациентами моно- ИМ ($p < 0,05$). Уровень общего билирубина, АЛТ, АСТ, а также уровень атипичных мононуклеаров регистрировались также

выше с микст-вариантом течения ИМ ($p < 0,05$). Оценка гематологических показателей, показала, что уровень тромбоцитов значимо выше у больных с моно-вариантом ИМ ($154,9 \pm 6,8 * 109/л$, при $p < 0,05$). Морфометрические показатели печени и селезенки, относительно возрастной нормы, преобладали у пациентов с микст-вариантом течения ИМ ($p < 0,05$). Установлено, что независимыми предикторами является наличие сопутствующей анемии, женский пол и возраст старше 10 лет. Заключение. Изучением иммуноцитокинового профиля, иммунологических особенностей с оценкой Т- и В- клеточного иммунитета, оценки регенерации и гиперпластических изменений печени у больных с поражением печени на фоне ИМ обусловленного моно- или микст-герпетической вариантом позволит подробнее понять патогенез поражения гепатобиллиарной системы при ИМ у детей. Выявленные клинические и лабораторно-инструментальные особенности, в зависимости от этиологического фактора позволят прогнозировать вариант и характер течения заболевания и своевременно оптимизировать его терапию.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, детский возраст, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа.

I.B. Ershova, Yu.V. Glushko

SE LPR «Saint Luka Lugansk State Medical University», Lugansk

FEATURES OF THE CURRENT AND LIVER DAMAGE IN CHILDREN WITH MONO- AND MIXT-VARIANTS OF THE CURRENT OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Purpose: to assess the clinical and morphological changes in the liver in children with infectious mononucleosis (MI) by elucidating the role of mono- and mixed-associations of herpes viruses in relation to independent clinical and diagnostic predictors. **Material and methods.** We examined 140 children aged 1 to 15 years with mono- and mixed variants of the course of infectious mononucleosis with liver damage, in the period from 2018-2020. For etiological verification of the disease, polymerase chain reaction and enzyme-linked immunosorbent assay were used. Verification of clinical and morphological changes in the liver was carried out on the basis of the results of general clinical, laboratory examination (clinical blood test, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, indicators of total, direct and indirect bilirubin) and data from instrumental research methods (ultrasound of the abdominal cavity organs). **Results.** For patients with mixed MI, the duration of symptoms in the form of fever, difficulty in nasal breathing, tonsillitis, lymphadenopathy was significantly higher than in patients with mono-MI ($p < 0.05$). The level of total bilirubin, ALT, AST, as well as the level of atypical mononuclear cells were also recorded higher with the mixed variant of the course of MI ($p < 0.05$). Evaluation of hematological

parameters showed that the level of platelets is significantly higher in patients with a mono-variant of myocardial infarction ($154.9 \pm 6.8 * 10^9 / L$, with $p < 0.05$). Morphometric parameters of the liver and spleen, relative to the age norm, prevailed in patients with a mixed variant of the course of myocardial infarction ($p < 0.05$). It was found that independent predictors are the presence of concomitant anemia, female sex and age over 10 years. **Conclusion.** The study of the immunocytokine profile, immunological features with the assessment of T- and B-cell immunity, the assessment of regeneration and hyperplastic changes in the liver in patients with liver damage associated with myocardial infarction caused by a mono- or mixed herpes variant will allow us to understand in more detail the pathogenesis of the hepatobiliary system lesion in children with MI. The revealed clinical and laboratory-instrumental features, depending on the etiological factor, will make it possible to predict the variant and nature of the course of the disease and to optimize its therapy in a timely manner.

Key words: infectious mononucleosis, childhood, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus type 6.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазанкова Л.Н. Детские инфекции: справочник практического врача. 2-е изд. перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 304.
2. Тимченко В.Н. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-моноклеоз) в практике педиатра: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2017. 527
3. Гончарова Е.В., Сенюта Н.Б., Смирнова К.В., Щербак Л.Н., Гурцевич И.Э. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1u больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и у здоровых лиц. Вопросы вирусологии. 2018; 60 (2): 11-17.
4. Мартынова Г.П., Иккес Л.А., Богвилене Я.А. Клинические особенности инфекционного моноклеоза у детей в зависимости от этиологического фактора. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019; 4: 70-73. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-70-73
5. Поштонова Н.О., Софронова Л.В., Рысинская Т.К. Клинико-лабораторные особенности инфекционного моноклеоза у госпитализированных детей в зависимости от этиологии заболевания. Актуальные вопросы педиатрии. 2016: 98-103.
6. Goswami R, Shair K.H., Gershburg E. Molecular diversity of IgG responses to Epstein-Barr virus proteins in asymptomatic Epstein-Barr virus carriers. The Journal of General Virology. 2017; 998 (9): 2343-2350.
7. Kikuchi K, Inoue H, Miyazaki Y, Ide F, Kojima M, Kusama K. Epstein-Barr virus (EBV)-associated epithelial and non-epithelial lesions of the oral cavity. The Japanese Dental Science Review. 2017; 53 (3): 95-109.

REFERENCES

1. Mazankova L.N. Detskie infektsii: spravochnik prakticheskogo vracha 2-e izd. pererab. i dop. M.: MEDpress-inform; 2017. 304 (in Russian).
2. Timchenko V.N. Bolezni tsivilizatsii (kor', VEB-mononukleoz) v praktike pediatria: rukovodstvo dlya vrachey. SPb.: SpetsLit; 2017. 527 (in Russian).
3. Goncharova E.V., Senyuta N.B., Smirnova K.V., Shcherbak L.N., Gurtsevich I.E. Virus Epshteyna-Barr (VEB) v Rossii: infitsirovannost' naseleniya i analiz variantov gena LMP1u bol'nykh VEB-assotsirovannymi patologiyami i u zdorovykh lits. Voprosy virusologii. 2018; 60(2):11-17 (in Russian).
4. Martynova G.P., Ikkes L.A., Bogvilene Ya.A. Klinicheskie osobennosti infektsionnogo mononukleozu u detey v zavisimosti ot etiologicheskogo faktora. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2019; 4:70-73 (in Russian). doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-70-73
5. Postanogova N.O., Sofronova L.V., Rysinskaya T.K. Klinikolaboratornye osobennosti infektsionnogo mononukleozu u gospitalizirovannykh detey v zavisimosti ot etiologii zabolevaniya. Aktual'nye voprosy pediatrii. 2016: 98-103 (in Russian).
6. Goswami R, Shair KH, Gershburg E. Molecular diversity of IgG responses to Epstein-Barr virus proteins in asymptomatic Epstein-Barr virus carriers. The Journal of General Virology. 2017; 998 (9): 2343-2350.
7. Kikuchi K, Inoue H, Miyazaki Y, Ide F, Kojima M, Kusama K. Epstein-Barr virus (EBV)-associated epithelial and non-epithelial lesions of the oral cavity. The Japanese Dental Science Review. 2017; 53 (3): 95-109.

УДК 618.173-07:612.17.1+616.62-08.222:159.96

Р.Р. Геворкян

ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЕЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ – ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10, У ЖЕНЩИН СО СТРЕССОВЫМ НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Успехи современной медицины позволили достичь значительного увеличения продолжительности жизни населения. Поэтому особую актуальность приобретают медицинские аспекты здорового старения и улучшения качества жизни лиц пожилого возраста. Особенно уязвимы представительницы женского пола, находящиеся в периоде климактерия. Как известно, угасание гормонпродуцирующей функции яичников часто ассоциировано с различными состояниями, значительно ухудшающими все аспекты жизни женщины. Климактерические расстройства влекут за собой последовательность патологических процессов – на раннем этапе возникают вегето-сосудистые, эндокринные и психоэмоциональные нарушения, а на более поздних стадиях формируются атрофические изменения кожи и слизистых, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, расстройства урогенитального тракта [1].

Одной из наиболее частых проблем, возникающих у женщин в менопаузе, является стрессовое недержание мочи (СНМ). Согласно данным отечественных исследований, симптомы непроизвольного выделения мочи отмечают 38,6% женского населения Российской Федерации, при этом у 20% женщин проявления инконтиненции носят регулярный характер. Несмотря на широкую распространенность патологии, обращаемость за помощью в нашей стране низкая. Данный факт обусловлен многими причинами – недостаточной осведомленностью пациентов, интимностью проблемы и отношением больных к данной проблеме, как к естественному атрибуту старения [2].

Ведущим патогенетическим механизмом развития стрессового недержания мочи в климактерии большинство специалистов считают угасание функции яичников и снижение продукции эстрогенов. Следует, однако, отметить, что, несмотря на единообразные изменения гормонального фона в постменопаузальном периоде у всех женщин, развитие тех или иных ме-

нопаузальных расстройств часто носит индивидуальный характер. В связи с этим актуальным и перспективным направлением представляется поиск новых диагностических биомаркеров, которые могли бы использоваться как предикторы возникновения симптомов СНМ, а в перспективе и как потенциальные мишени для лечения инконтиненции.

В качестве потенциальных маркерных молекул, безусловно, следует рассмотреть цитокины – факторы иммунной системы, обладающие плеiotропными регуляторными свойствами. Цитокины и хемокины играют существенную роль в патогенезе ряда хронических воспалительных заболеваний. Ранее проведенными исследованиями показана значительная роль цитокинов в развитии различных менопаузальных расстройств [3-10]. Хотя патофизиология СНМ остается до конца неясной, можно предположить, что в основе также лежит системный воспалительный компонент с активацией провоспалительных маркеров и подавлением противовоспалительных. В то же время, как показал анализ открытых литературных источников, роль данных факторов в развитии функциональных расстройств нижних мочевыводящих путей изучена мало. А работы, посвященные изучению роли цитокинов в развитии симптомов СНМ у женщин в постменопаузе, вовсе отсутствуют.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить сывороточных уровней противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-4 и интерлейкина-10, у женщин постменопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При выполнении работы всего было обследовано 207 женщин в постменопаузальном пе-

© Р.Р. Геворкян, 2022

© Университетская Клиника, 2022

риоде. Группу исследования составили 150 женщин с впервые выявленным СНМ, преимущественно средней степени тяжести. В группу контроля вошли 57 женщин аналогичного возраста, не имеющих симптомов недержания мочи. Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации.

Критерии включения в исследование: женский пол, постменопауза (стойкое отсутствие менструаций сроком минимум 12 месяцев), стрессовое недержание мочи, письменное добровольное информированное согласие пациента.

Критерии исключения: наличие других форм недержания мочи (ургентное, смешанное и др.), инфекций мочевыводящих путей, сопутствующей патологии нижних мочевыводящих путей и органов малого таза (травмы спинного мозга, последствия хирургических вмешательств, опухоли, урогенитальные свищи и др.), аутоиммунной, эндокринной патологии, метаболических расстройств; хронических заболеваний почек и печени; онкологических, гематологических и психических заболеваний; хронических воспалительных заболеваний (неспецифический язвенный колит и др.); прием гормональных препаратов, витамина D и иммунодепрессантов (глюкокортикоиды и др.).

Все женщины, входящие в группу исследования и группу контроля, были обследованы лабораторно. Для лабораторных исследований биологическим материалом служила сыворотка периферической крови. Кровь из вены отбирали в утренние часы (с 8.00 до 10.00) натощак с помощью вакуумных систем для внутривенного забора крови с активатором свертывания. Сывороточные концентрации интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) исследовали методом иммуноферментного анализа с помощью соответствующих наборов реактивов производства «Вектор-Бест» (см. табл.).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «MedStat». Расчет описательной статистики осуществлялся с применением непараметрических методов, поскольку характер распределения исследованных выборок отличался от нормального. Описательная статисти-

ка включала расчет медианы, 25% и 75% квартилей (Me [Q1; Q3]). Для сравнения центральных тенденций двух независимых выборок использовали W-критерий Вилкоксона. За уровень значимости принимали величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ центральных тенденций уровней противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови обследованных женщин с использованием W-критерия Вилкоксона показал различные результаты для исследованных маркеров. Так, уровень ИЛ-4 у женщин постменопаузального возраста с СНМ, составив 3,0 [1,5; 3,2] пг/мл, достоверно не отличался ($p > 0,05$) от аналогичного показателя здоровых женщин в постменопаузе, у которых уровень цитокина в сыворотке крови имел значение 2,2 [1,7; 3,6] пг/мл (рис. 1.). Анализ показателя интерлейкина-10 выявил, что у женщин постменопаузального возраста, страдающих СНМ, уровень данного маркера в сыворотке крови был достоверно ниже по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля ($p = 0,023$). Сывороточная концентрация ИЛ-10 у пациентов с СНМ составила 4,7 [2,5; 7,1] пг/мл, а в контрольной группе – 5,8 [3,6; 9,7] пг/мл (рис. 2.).

Полученные нами результаты указывают на вероятное участие интерлейкина-10 в патогенезе СНМ у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде. Влияние иммунных факторов на формирование симптомов менопаузальных расстройств патогенетически обосновано, поскольку эстрогеновые рецепторы представлены, в том числе, на иммунокомпетентных клетках и их предшественниках в костном мозге. Также есть данные, свидетельствующие о том, что экспрессия цитокинов у женщин связана со стадией менструального цикла и уровнем сексуальной активности [11-12]. Обусловленные гормональной перестройкой менопаузальные изменения иммунной регуляции в основном отражаются в усилении продукции активированными Т лимфоцитами провоспалительных цитокинов и угнетении продукции противовоспалительных [3-10]. Данные закономерности достаточно хорошо освещены в ранее проведенных отечественных и зарубежных исследованиях, посвященных изучению постменопаузального остео-

Таблица.

Перечень исследованных показателей и характеристики наборов реагентов

Производитель	Показатели	Чувствительность / диапазон измерений
«Вектор-Бест» (Россия)	Интерлейкин-4	0,4 / 0-100,0 пг/мл
	Интерлейкин-10	1,0 / 0-500,0 пг/мл

пороза, а также вазомоторных симптомов климактерия.

Однако вопрос о патогенетической роли цитокинов в формировании урогенитальных проявлений климактерического синдрома в общем и стрессового недержания мочи в частности, остается открытым. Важно отметить, что идентификация биомаркеров функциональных расстройств нижних мочевыводящих путей, в целом, сталкивается с рядом ограничений. На сегодняшний день ни один биомаркер не доказал своей эффективности в качестве инструмента для использования в рутинной практике. Тем не менее, результаты некоторых исследований указывают на возможность использования отдельных цитокинов, в том числе ИЛ-4 и ИЛ-10, в качестве потенциальных инструментов для диагностики и терапевтического мониторинга недержания мочи [13].

Необходимо указать, что в представленных в открытом доступе литературных источниках работы, посвященные изучению сывороточных концентраций цитокинов при стрессовом недержании мочи у женщин постменопаузального возраста, отсутствуют. Кроме того, в большинстве доступных к анализу исследований патологии урогенитального тракта, авторы оценивали уровни цитокинов в моче, а не в сыворотке крови [14-16], что, безусловно, также затрудняет проведение сравнений с полученными нами данными. В то же время, результаты нашего исследования полностью согласуются с работой Pillalamarri N. et al. (2018), которые показали, что у женщин с гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП) уровни ИЛ-10 в моче были значительно снижены по сравнению с контрольной группой [14].

В одном небольшом проспективном исследовании, включавшем всего 17 пациентов с ГАМП, напротив, наблюдалось повышение уровня ИЛ-10 в моче по сравнению с контрольной группой [15]. Исследование, проведенное авторами из Тайваня, на примере 40 пациентов с гиперактивным мочевым пузырем также показало, что уровни ИЛ-10 в моче у пациентов с ГАМП были повышены по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Более того, как показал проведенный авторами многофакторный логистический регрессионный анализ, ИЛ-10 был анализом, который мог достоверно дифференцировать ГАМП от интерстициального цистита с болевым синдромом [16].

Интерлейкин-10 является цитокином с противовоспалительными свойствами, который играет ключевую роль в предотвращении воспалительной и аутоиммунной патологии [17]. Совместно с провоспалительными цитокинами продукция ИЛ-10 также индуцируется при многих патологических состояниях и процессах, что влияет на развитие иммунного ответа. Поэтому в качестве возможных механизмов повышения уровня ИЛ-10 в моче при урогенитальных расстройствах следует рассмотреть компенсаторный ответ на воспаление тканей и продукцию провоспалительных медиаторов [18]. Кроме того, противоречия в полученных результатах, возможно, связаны с гендерными различиями обследованных пациентов. Так, авторы, получившие повышенные концентрации ИЛ-10 в моче у лиц с ГАМП, включали в свои исследования лиц как женского, так и мужского пола.

Следует отметить, что во всех вышеприведенных работах, также как и в нашем исследовании, различий по показателям интерлейкина-4 между пациентами с расстройствами мочеи-

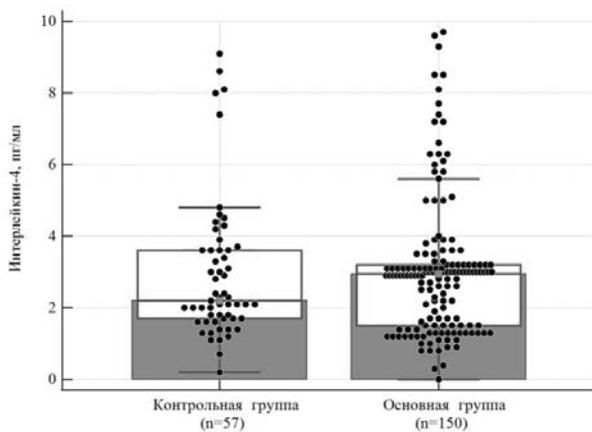


Рис. 1. Уровни интерлейкина-4 в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи.

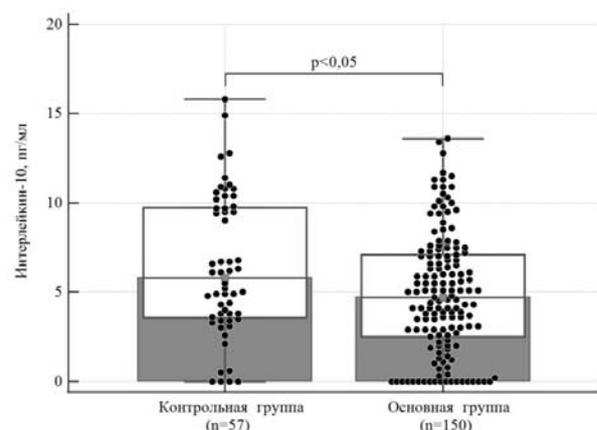


Рис. 2. Уровни интерлейкина-10 в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи.

спускания и здоровыми лицами обнаружено не было [14-16]. С другой стороны, рядом авторов были получены данные, указывающие на патогенетическое участие и протективную роль ИЛ-4 в формировании урогенитальной патологии. Исследование ИЛ-4 на мышцах показало его защитное действие на стенку мочевого пузыря в условиях воспаления и гиперактивности. Oguchi T. et al. (2013) продемонстрировали, что опосредованная вирусным вектором экспрессия ИЛ-4 у мышей с раздраженной стенкой мочевого пузыря приводила к снижению его гиперактивности, а также к уменьшению воспалительной реакции и ноцицептивного поведения [19]. Таким образом, ИЛ-4, по-видимому, оказывает противовоспалительное и защитное действие на стенку мочевого пузыря.

Сывороточные уровни интерлейкинов были исследованы Ma E. et al. (2016), которые в своей работе убедительно показали, что у пациентов с ГАМП наблюдается выраженное снижение ИЛ-4 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой ($p=0,02$) [20]. Приведенные авторами данные согласуются с мнением о том, что снижение системного уровня противовоспалительных молекул, таких как ИЛ-4, может играть значимую роль при дисфункциях тазового дна, даже при отсутствии основного воспалительного заболевания. Влияние низкой системной про-

дукции противовоспалительных цитокинов на формирование дисфункций тазового дна подтверждается и результатами наших исследований. Полученные нами данные указывают на весомую роль снижения сывороточных уровней ИЛ-10 в развитии стрессового недержания мочи у женщин в постменопаузе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенными исследованиями установлены достоверные различия в сывороточных уровнях ИЛ-10 у женщин постклимактерического возраста в зависимости от наличия у них симптомов СНМ. У женщин, страдающих стрессовым недержанием мочи детектированы сниженные показатели ИЛ-10 ($p=0,023$). Статистически значимых различий по сывороточным уровням ИЛ-4 установлено не было ($p>0,05$). Полученные результаты отражают важные патогенетические аспекты развития стрессовой формы недержания мочи у женщин в постменопаузе, а именно значимость снижения противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 в развитии симптомов СНМ. Результаты проведенных исследований указывают на возможность использования показателя ИЛ-10 в качестве потенциального биомаркера для диагностики и терапевтического мониторинга стрессового недержания мочи у женщин постменопаузального возраста.

Р.Р. Геворкян

ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЕЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ – ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10, У ЖЕНЩИН СО СТРЕССОВЫМ НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Целью работы являлась оценка сывороточных уровней противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-4 и интерлейкина-10, у женщин постменопаузального возраста со стрессовой формой недержания мочи. В группу исследования вошли 150 женщин, страдающих стрессовой формой недержания мочи, находящихся в постменопаузе. Группу контроля составили 57 относительно здоровых женщин аналогичного возраста. У всех пациентов были определены концентрации интерлейкина-4 и интерлейкина-10 в сыворотке крови с использованием метода иммуноферментного анализа. Выполнен расчет медианы, 25% и 75% квартилей [Q1; Q3]. Для сравнения центральных тенденций двух независимых выборок использовали W-критерий Вилкоксона. За уровень статистической значимости принимали $p<0,05$. Проведенный сравнительный анализ центральных тенденций уровней изученных цитокинов в сыворотке кро-

ви обследованных женщин показал, что больные со стрессовой формой недержания мочи достоверно отличались от контрольной группы сниженными значениями интерлейкина-10 ($p=0,023$). Наряду с этим не было установлено статистически значимых различий между двумя группами женщин по сывороточным показателям интерлейкина-4. Полученные результаты отражают важные патогенетические аспекты развития стрессовой формы недержания мочи у женщин в постменопаузе, и указывают на возможность использования сывороточного уровня интерлейкина-10 в качестве потенциального биомаркера для диагностики и терапевтического мониторинга стрессового недержания мочи у женщин постменопаузального возраста.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, интерлейкин-4, интерлейкин-10, постменопауза.

R.R. Gevorkyan

N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol

STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES – INTERLEUKIN-4 AND INTERLEUKIN-10 IN WOMEN WITH STRESS URINARY INCONTINENCE IN POSTMENOPAUSE

The aim of the work was to assess the serum levels of anti-inflammatory cytokines – interleukin-4 and interleukin-10, in postmenopausal women with stress urinary incontinence. The study group included 150 postmenopausal women suffering from stress urinary incontinence. The control group consisted of 57 relatively healthy women of the same age. In all patients, the concentrations of interleukin-4 and interleukin-10 in blood serum were determined using the enzyme immunoassay method. The median, 25% and 75% quartiles [Q1; Q3] were calculated. The Wilcoxon W-test was used to compare the central tendencies of two independent samples. The level of statistical significance was taken as $p < 0.05$. A comparative analysis of the central trends in the levels of the studied cytokines in the blood serum of the exam-

ined women showed that patients with stress urinary incontinence significantly differed from the control group in reduced values of interleukin 10 ($p = 0.023$). Along with this, there were no statistically significant differences between the two groups of women in serum levels of interleukin-4. The results obtained reflect important pathogenetic aspects of the development of stress urinary incontinence in postmenopausal women and indicate the possibility of using the serum level of interleukin-10 as a potential biomarker for the diagnosis and therapeutic monitoring of stress urinary incontinence in postmenopausal women.

Key words: stress urinary incontinence, interleukin-4, interleukin 10, postmenopause.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R. et al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157417.
2. Касян Г.Р., Гвоздев М.Ю., Коноплянников А.Г., Пушкарь Д.Ю. Недержание мочи у женщин: методические рекомендации № 4. Москва: АБВ-пресс; 2017. 45.
3. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г., Румянцева З.С., Чурилов А.В., Глазков И.С., Минович Е.Д. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020; 23 (1): 133-139.
4. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., Глазков И.С., Румянцева З.С. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России*. 2020; 11 (2): 6-18.
5. Майлян Э.А., Чурилов А.В., Немсадзе И.Г., Румянцева З.С., Глазков И.С. Цитокиновый статус женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения алендронатом. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2021; 11 (1): 5-11.
6. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018; 8 (1): 36-42.
7. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Роль иммунных факторов в патогенезе постменопаузального остеопороза. *Проблемы остеологии*. 2013; (16) 3: 3-7.
8. Huang W.Y., Hsin I.L., Chen D.R. Circulating interleukin-8 and tumor necrosis factor- α are associated with hot flashes in healthy postmenopausal women. *PLoS One*. 2017; 12 (8): e0184011.
9. Ginaldi L., De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Curr Med Chem*. 2016; 23 (33): 3754-3774.
10. Симрок В.В., Минович Е.Д., Золотухин С.Е., Ткаченко К.Е., Костецкая Н.И., Майлян Д.Э. Цитокиновый профиль у женщин с климактерическим синдромом и остеопорозом. *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии*. 2022; 2: 96-103.
11. Lorenz TK, Heiman JR, Demas GE. Sexual activity modulates shifts in TH1/TH2 cytokine profile across the men-

REFERENCES

1. Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R. et al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157417.
2. Kasyan G.R., Gvozdev M.YU., Konoplyannikov A.G., Pushkar' D.YU. Nederzhaniye mochi u zhenshchin: metodicheskiye rekomendatsii №4. Moskva: ABV-press; 2017. 45.
3. Ignatenko G.A., Maylyan E.A., Nemsadze I.G., Rummyantseva Z.S., Churilov A.V., Glazkov I.S., Mirovich Ye.D. Rol' tsitokinov v remodelirovaniy kostnoy tkani v norme i patologii. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2020; 23 (1): 133-139.
4. Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich Ye.D., Churilov A.V., Maylyan E.A., Glazkov I.S., Rummyantseva Z.S. Rol' tsitokinov v remodelirovaniy kostnoy tkani i patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporoz. *Meditinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2020; 11 (2): 6-18.
5. Maylyan E.A., Churilov A.V., Nemsadze I.G., Rummyantseva Z.S., Glazkov I.S. Tsitokinovyy status zhenshchin s postmenopauzal'nym osteoporozom v dinamike lecheniya alendronatom. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2021; 11 (1): 5-11.
6. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Ignatenko G.A. Syvorotochnyye urovni tsitokinov pri postmenopauzal'nom osteoporoz. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2018; 8 (1): 36-42.
7. Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Rol' immunnykh faktorov v patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporoz. *Problemy osteologii*. 2013; (16) 3: 3-7.
8. Huang W.Y., Hsin I.L., Chen D.R. Circulating interleukin-8 and tumor necrosis factor- α are associated with hot flashes in healthy postmenopausal women. *PLoS One*. 2017; 12 (8): e0184011.
9. Ginaldi L., De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Curr Med Chem*. 2016; 23 (33): 3754-3774.
10. Simrok V.V., Mirovich Ye.D., Zolotukhin S.Ye., Tkachenko K.Ye., Kostetskaya N.I., Maylyan D.E. Tsitokinovyy profil' u zhenshchin s klimaktericheskim sindromom i osteoporozom. *Problemy ekologicheskoy i meditsinskoy genetiki i klinicheskoy immunologii*. 2022; 2: 96-103.
11. Lorenz TK, Heiman JR, Demas GE. Sexual activity modulates shifts in TH1/TH2 cytokine profile across the menstrual cycle: an observational study. *Fertil Steril*. 2015; 104 (6): 1513-21.e214. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.001

- strual cycle: an observational study. *Fertil Steril.* 2015; 104 (6): 1513-21. e214. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.001
12. Lorenz T.K., Demas G.E., Heiman J.R. Partnered sexual activity moderates menstrual cycle-related changes in inflammation markers in healthy women: an exploratory observational study. *Fertil Steril.* 2017; 107 (3): 763-773.
 13. Truzzi J.C., Gomes C.M., Bezerra C.A. Overactive bladder – 18 years – Part I. *Int Braz J Urol.* 2016; 42 (2): 188-198.
 14. Pillalamarri N., Shalom D.F., Pilkinton M.L., Winkler H.A., Chatterjee P.K., Solanki M., Metz C.N. Inflammatory Urinary Cytokine Expression and Quality of Life in Patients With Overactive Bladder. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2018; 24 (6): 449-453.
 15. Tyagi P., Barclay D., Zamora R., Yoshimura N., Peters K., Vodovotz Y., Chancellor M. Urine cytokines suggest an inflammatory response in the overactive bladder: a pilot study. *Int Urol Nephrol.* 2010; 42 (3): 629-635.
 16. Jiang Y.H., Jhang J.F., Hsu Y.H., Ho H.C., Wu Y.H., Kuo H.C. Urine biomarkers in ESSIC type 2 interstitial cystitis/bladder pain syndrome and overactive bladder with developing a novel diagnostic algorithm. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 914.
 17. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 170-181.
 18. Rossato M., Cencig S., Gasperini S., Cassatella M.A., Bazzoni F. IL-10 modulates cytokine gene transcription by protein synthesis-independent and dependent mechanisms in lipopolysaccharide-treated neutrophils. *Eur. J. Immunol.* 2007; 37: 3176-3189.
 19. Oguchi T., Funahashi Y., Yokoyama H., Nishizawa O., Goins W.F., Goss J.R. et al. Effect of herpes simplex virus vector-mediated interleukin-4 gene therapy on bladder overactivity and nociception. *Gene Ther.* 2013; 20 (2): 194-200.
 20. Ma E., Vetter J., Bliss L., Lai H.H., Mysorekar I.U., Jain S. A multiplexed analysis approach identifies new association of inflammatory proteins in patients with overactive bladder. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016; 311 (1): 28-34.
 12. Lorenz T.K., Demas G.E., Heiman J.R. Partnered sexual activity moderates menstrual cycle-related changes in inflammation markers in healthy women: an exploratory observational study. *Fertil Steril.* 2017; 107 (3): 763-773.
 13. Truzzi J.C., Gomes C.M., Bezerra C.A. Overactive bladder – 18 years – Part I. *Int Braz J Urol.* 2016; 42 (2): 188-198.
 14. Pillalamarri N., Shalom D.F., Pilkinton M.L., Winkler H.A., Chatterjee P.K., Solanki M., Metz C.N. Inflammatory Urinary Cytokine Expression and Quality of Life in Patients With Overactive Bladder. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2018; 24 (6): 449-453.
 15. Tyagi P., Barclay D., Zamora R., Yoshimura N., Peters K., Vodovotz Y., Chancellor M. Urine cytokines suggest an inflammatory response in the overactive bladder: a pilot study. *Int Urol Nephrol.* 2010; 42 (3): 629-635.
 16. Jiang Y.H., Jhang J.F., Hsu Y.H., Ho H.C., Wu Y.H., Kuo H.C. Urine biomarkers in ESSIC type 2 interstitial cystitis/bladder pain syndrome and overactive bladder with developing a novel diagnostic algorithm. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 914.
 17. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 170-181.
 18. Rossato M., Cencig S., Gasperini S., Cassatella M.A., Bazzoni F. IL-10 modulates cytokine gene transcription by protein synthesis-independent and dependent mechanisms in lipopolysaccharide-treated neutrophils. *Eur. J. Immunol.* 2007; 37: 3176-3189.
 19. Oguchi T., Funahashi Y., Yokoyama H., Nishizawa O., Goins W.F., Goss J.R. et al. Effect of herpes simplex virus vector-mediated interleukin-4 gene therapy on bladder overactivity and nociception. *Gene Ther.* 2013; 20 (2): 194-200.
 20. Ma E., Vetter J., Bliss L., Lai H.H., Mysorekar I.U., Jain S. A multiplexed analysis approach identifies new association of inflammatory proteins in patients with overactive bladder. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016; 311 (1): 28-34.

УДК 612.12-005.4-07+616.411-008.6

Е.А. Холина, Л.Н. Иванова, Ю.В. Сидоренко

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ

В клинической практике врачей терапевтического профиля одной из часто встречающихся является патология щитовидной железы (ЩЖ), которой страдает более 200 млн. человек, в том числе гипотиреозом (ГТ) – 7,9%. По данным Американской ассоциации эндокринологов, субклинический ГТ наблюдается у 3% мужчин, 10% женщин и у 20% лиц старше 60 лет. На протяжении одного года у 5-15% пациентов с субклиническим ГТ переходит в манифестное состояние с появлением в 70% случаев симптоматики со стороны сердечно-сосудистой системы [1]. ГТ является фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС), что связано с липидными, коагуляционными, микроциркуляторными изменениями [2, 3]. Гипофункция ЩЖ отягощает течение сердечно-сосудистой патологии, что послужило поводом для исследования структурно-функциональных показателей сердца у больных ИБС [4-7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение структурно-функциональных показателей сердца у больных ИБС в зависимости от наличия сопутствующих структурно-функциональных изменений ЩЖ при сочетанной патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 120 больных, которые были распределены на группы: 1 группа – 60 больных ИБС в сочетании с ГТ (средний уровень ТТГ $13,0 \pm 3,3$ мкМЕ/мл, средний уровень Т4 свободного ($T_{4\text{своб.}}$) – $11,4 \pm 0,7$ пмоль/л), средний возраст – 60,5 лет, среди них 27,0% мужчин и 73,0% женщин; 2 группа – 30 больных ИБС с сопутствующими структурными изменениями ЩЖ без функциональных нарушений – состояние эутиреоза (средний уровень ТТГ $1,8 \pm 0,2$ мкМЕ/мл, средний уровень $T_{4\text{своб.}}$ – $14,9 \pm 1,1$ пмоль/л), средний возраст – 60,5 года, среди них 33,0% мужчин и 67,0% женщин; 3 группа – 30 больных ИБС без структурно-

функциональных изменений ЩЖ (средний уровень ТТГ $2,3 \pm 0,3$ мкМЕ/л, средний уровень $T_{4\text{своб.}}$ – $17,9 \pm 0,6$ пмоль/л), средний возраст – 58,0 лет, среди них 47,0% мужчин и 53,0% женщин.

Показатели внутрисердечной гемодинамики определяли методами эхокардиографии (ЭхоКГ) и импульсно-волновой доплерографии с использованием датчиков 3,0-3,6-6,6 МГц на аппарате «CHISON Qbit7» (Китай) в положении больного лежа на левом боку и на спине по общепринятой методике. Использовали стандартный протокол ЭхоКГ с определением размеров камер сердца в парастернальной и верхушечных позициях по длинной и короткой оси. При этом анализировали следующие параметры: конечно-диастолический размер (КДР), конечно-диастолический объем (КДО) и конечно-систолический объем (КСО) левого желудочка (ЛЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, ударный объем (УО) ЛЖ, оценивали диастолическую функцию ЛЖ по характеру кровотока через митральный клапан, степень трикуспидальной регургитации. Визуально определяли характер движения межжелудочковой перегородки (МЖП) в М и В-режимах. Измеряли размеры левого и правого предсердия (ЛП, ПП), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, мм), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП ЛЖ, мм) в диастолу, индекс массы миокарда (ИММЛЖ, г/м²) ЛЖ. Гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ > 115 г/м² для мужчин и 95 г/м² – для женщин. Оценку систолической функции ЛЖ проводили на основе увеличения КДО, КСО и уменьшения ФВ ЛЖ [1, 8, 9]. Согласно Рекомендациям диагностики и лечения СН Европейского кардиологического общества (2016), нормой считали ФВ ЛЖ > 50%, пониженной – ФВ ЛЖ < 40%, промежуточной «серой зоной» ФВ ЛЖ – 40-49% [10].

Для оценки характера гипертрофии ЛЖ использовали показатель относительной толщины миокарда (ОТМ) ЛЖ, который рассчитывали по формуле: $ОТМ = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР$. Геометрическая модель левого желудочка определялась по критериям, предложенным Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. [10]. Выделяли концентрическую гипертрофию (ИММЛЖ > 115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин при ОТМ > 0,42), эксцентрическую гипертрофию (ИММЛЖ > 115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин при ОТМ < 0,42); концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ < 115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин при СТМ > 0,42), нормальной геометрия считалась при ИММЛЖ < 115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин при СТМ < 0,42.

Диастолическую функцию желудочков сердца оценивали согласно консенсусу Европейского кардиологического общества и рекомендациям Американского общества эхокардиографии по диагностике диастолической дисфункции (ДД) (2005) [12]. Рассчитывали следующие параметры: максимальную скорость кровотока в раннюю диастолу – E, м/с, максимальную скорость кровотока в систолу предсердий – A, м/с, соотношение скоростей E/A. Нормальным считали показатель E/A (соотношение максимальных скоростей пика E и A), DT (время замедления волны A) – 150-200 мс, E/Ea (соотношение максимальной скорости быстрого наполнения желудочка до максимальной скорости движения латерального участка митрального кольца в ту же фазу цикла) < 10. Диастолическую дисфункцию I типа (замедление релаксации) определяли при E/A < 0,75, DT > 200 мс, E/Ea < 10; II типа (псевдонормализация) – E/A = 0,75-1,5, DT = 150-200 мс, E/Ea > 10; III тип (рестриктивный) – E/A > 1,5, DT < 150, E/Ea > 10 [13].

Оценены типы ремоделирования правого желудочка (ПЖ) (перегрузка давлением – толщина передней стенки ПЖ (ТПСПЖ) > 4 мм, КДР ПЖ ≤ 25 мм, перегрузка объемом – ТПСПЖ ≤ 4 мм, КДР ПЖ > 25 мм, перегрузка давлением и объемом – ТПСПЖ > 4 мм, КДР ПЖ > 25 мм) [10, 11].

Конечно-диастолическое давление левого желудочка (КДД ЛЖ, мм рт. ст.) определяли по формуле T.V. Stork (1989) [9, 13]: $КДД = 1,06 + 15,15 \times (Ia/Ie)$, где Ia/Ie – соотношение между площадями потоков периодов раннего и позднего наполнения; индекс жесткости миокарда ЛЖ (ИЖМ, мм рт. ст./мл): $ИЖМ = КДД / КДО$, (мл) [10, 14].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Excel 6.1/prof и Statistica с помощью одно- и многофакторно-го дисперсионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По размерам полостей, как правых, так и левых камер сердца исследуемые группы достоверно не отличались. Выявлено достоверное увеличение КДД ЛЖ у больных ИБС в сочетании с ГТ по сравнению с больными без структурно-функциональных изменений ЩЖ и пациентов с эутиреозом (на 12,1% и 27,0% соответственно). Вместе с тем у этой группы больных отмечается наличие достоверно большего ИЖМ ЛЖ по сравнению с пациентами с ИБС и эутиреозом и без структурно-функциональных изменений ЩЖ (на 37,5% и 22,0% соответственно).

Снижение ФВ ЛЖ у больных ИБС в сочетании с ГТ на 9,8% (p < 0,05) по сравнению с пациентами с эутиреозом и на 10,1% (p < 0,05) по сравнению с пациентами без структурно-функциональных изменений ЩЖ свидетельствует о более выраженном нарушении систолической функции миокарда ЛЖ на фоне пониженной функции ЩЖ.

У больных ИБС в сочетании с ГТ отмечалась тенденция к увеличению ММЛЖ и достоверное увеличение ИММЛЖ по сравнению с пациентами без структурно-функциональных изменений ЩЖ (на 5,9%) и пациентами со структурными изменениями ЩЖ в состоянии эутиреоза (на 14,5%) (p < 0,05).

Таким образом, при изучении структурно-функциональных показателей сердца у больных ИБС в сочетании с ГТ определено достоверное увеличение КДД и ИЖМ, снижение ФВ ЛЖ, увеличение ИММЛЖ и тенденция к увеличению ММЛЖ по сравнению, как с пациентами с ИБС и эутиреозом, так и с больными ИБС без патологии ЩЖ, что свидетельствует о большей степени гипертрофии и ухудшении систолической функции и релаксации ЛЖ у этой категории больных.

При анализе показателей трансмитрального кровотока у больных ИБС в сочетании с ГТ выявлено достоверное (p < 0,05) снижение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (Ve) на 34,3% по сравнению с пациентами без структурно-функциональных изменений ЩЖ и на 26,3% – по сравнению с пациентами со структурными изменениями ЩЖ в состоянии эутиреоза, при отсутствии такой разницы для скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (Va) наблюдалось достоверное снижение соотношения Ve/Va по сравнению, как с больными без структурно-функциональных изменений ЩЖ (на 12,5%), так и с пациентами со структурными изменениями ЩЖ в состоянии эутиреоза (на 29,2%).

Выявлено достоверное удлинение IVRT, что является чувствительным маркером нарушения

«люзитропной» функции сердца у пациентов с ГТ по сравнению с больными без структурно-функциональных изменений ЩЖ (на 8,4%) и пациентами со структурными изменениями ЩЖ в состоянии эутиреоза (на 8,6%).

В группе больных ИБС в сочетании с ГТ обнаружено большее количество больных, которые имели ДД ЛЖ по сравнению с другими группами. Таким образом, у больных ИБС в сочетании с СГТ значительно возрастает удельный вес больных, у которых ДД ЛЖ по сравнению, как с больными ИБС без патологии ЩЖ ($\chi^2=3,27$; $p<0,05$), так и с больными ИБС с эутиреозом ($\chi^2=4,96$; $p<0,05$).

Существенной разницы по типу ДД у больных разных групп не обнаружено: во всех группах преобладала ДД по типу нарушения релаксации (97% – в группе больных с ИБС, 98% – в группе пациентов с ИБС и эутиреозом, 94% – у больных ИБС в сочетании с ГТ). Однако наблюдалась тенденция к увеличению количества пациентов с псевдонормальным типом ДД в группе больных ИБС в сочетании с ГТ по сравнению с группами больных ИБС, а также ИБС с эутиреозом (6,0%; 2,0% и 3,0% соответственно).

У 73,0% больных ИБС без структурно-функциональных изменений ЩЖ выявлено преобладание концентрической гипертрофии, тогда как эксцентрическая гипертрофия зарегистрирована у 4%, концентрическое ремоделирование – у 8%, а нормальная геометрия ЛЖ – у 15% больных. У 98% больных ИБС со структурными изменениями ЩЖ в состоянии эутиреоза наблюдалась концентрическая гипертрофия ЛЖ; у 2% – концентрическое ремоделирование. Больные ИБС в сочетании с ГТ распределились по типу ремоделирования ЛЖ следующим обра-

зом: концентрическая гипертрофия выявлена у 84%, эксцентрическая – у 10%, концентрическое ремоделирование у 3%, нормальная геометрия ЛЖ у 3% больных. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ИБС в сочетании с ГТ в структуре ремоделирования миокарда ЛЖ преобладает концентрическая гипертрофия, вместе с тем возрастает частота развития эксцентрической гипертрофии миокарда как предиктора дезадаптивного ремоделирования.

В группе больных ИБС в сочетании с ГТ установлено наличие корреляционных связей между уровнем $T_{4\text{своб.}}$ и ММЛЖ ($r=-0,50$; $p<0,01$), ИММ ($r=-0,44$; $p<0,05$), Ve ($r=+0,51$; $p<0,05$), Va ($r=-0,44$; $p<0,05$), КДО ЛЖ ($r=-0,33$; $p<0,05$), ТТГ и КДО ($r=+0,46$; $p<0,01$), КДР ($r=+0,39$; $p<0,05$), IVRT ($R=+0,50$; $p<0,05$), что свидетельствует о взаимосвязи гормонов тиреоидного звена со структурно-функциональным состоянием сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных ИБС снижение функции ЩЖ сопровождается структурной перестройкой сердца в виде увеличения КДД и ИЖМ.

2. Процессы ремоделирования сердца у больных ИБС в сочетании с ГТ ассоциируются с преобладанием концентрической гипертрофии и увеличением количества пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ, ухудшением систолической функции ЛЖ и преобладанием ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации.

3. Корреляционные связи ТТГ, T_4 свободного с показателями структурно-функционального состояния сердца свидетельствуют о взаимосвязи гипотиреодной дисфункции ЩЖ с процессами ремоделирования миокарда у больных ИБС.

Е.А. Холина, Л.Н. Иванова, Ю.В. Сидоренко

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ

На течение ишемической болезни сердца влияют сопутствующие заболевания, среди которых одно из ведущих мест занимает гипотиреоз. У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипотиреозом наблюдается увеличение выраженности ишемических изменений миокарда, эпизодов безболевой ишемии и аритмий «высоких градаций», что ведет к структурной перестройке сердца. Процессы ремоделирования сердца у больных с сочетанной патологией ассоциируются с преобладанием концентрической гипертрофии и увеличением количества пациентов с эксцентрической гипертрофией левого желудочка, ухудшением систолической функции и преобладани-

ем диастолической дисфункции левого желудочка по типу нарушения релаксации.

Анализ полученных показателей проводили в зависимости от пола, возраста, наличия и вида сочетанной патологии, характера сердечного ритма, а также показателей, полученных при инструментальных (ЭхоКГ) и лабораторных исследованиях по стандартному протоколу обследования больных с ИБС в сочетании с гипотиреозом.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гипотиреоз, структурная перестройка сердца, ремоделирование, гипертрофия.

E.A. Kholina, L.N. Ivanova, Yu.V. Sydorenko

SE LPR «Saint Luka Lugansk State Medical University», Lugansk

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL HEART INDICATORS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN COMBINATION WITH HYPOTHYROIDISM

The course of coronary heart disease is affected by concomitant diseases, among which one of the leading places is occupied by hypothyroidism. In patients with coronary heart disease in combination with hypothyroidism, there is an increase in the severity of ischemic changes in the myocardium, episodes of painless ischemia and arrhythmias of "high gradations", which leads to structural restructuring of the heart. Cardiac remodeling processes in patients with comorbidity are associated with the predominance of concentric hypertrophy and an increase in the number of patients with eccentric left ventricular hypertrophy, deterioration of systolic func-

tion and the prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by the type of relaxation disorder.

The analysis of the obtained indicators was carried out depending on gender, age, presence and type of comorbidity, the nature of the heart rhythm, as well as indicators obtained during instrumental (EchoCG) and laboratory studies according to the standard protocol for examining patients with coronary artery disease in combination with hypothyroidism.

Key words: ischemic heart disease, hypothyroidism, structural restructuring of the heart, remodeling, hypertrophy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Duntas L.H., Chiovato L. Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Eur. Endocrinol.* 2014; 10 (2): 157-160.
2. Волкова А.Р., Красильникова Е.И., Дора С.В. и др. Тиреоидный статус и выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. *Вестн. Рос. воен.- мед. академии.* 2014; 2 (46): 32-35.
3. Панченкова Л.А., Юркова Т.Е., Шелковникова М.О., Мартынов А.И. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца с субклинической дисфункцией щитовидной железы. *Рос. кардиол. журн.* 2003; 6: 5-9.
4. Бланкова З.Н., Агеев Ф.Т., Середенина Е.М. и др. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания. *Рус. мед. журн.* 2014; 13: 980-987.
5. Кравец Е.Б., Идрисова Е.М., Дамдиндорж Д. и др. Эхокардиографические особенности у пациентов с гипотиреозом различной выраженности в исходе аутоиммунного тиреоидита. *Клинич. и эксперим. тиреолог.* 2009; 5 (2): 45-50.
6. Серебрякова О.В., Говорин А.В., Просяник В.И. и др. Моделирование миокарда левого желудочка у больных с гипер- и гипотиреозом. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2007; 3: 33-35.
7. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Паниева Н.Ю. Структурно-функциональные изменения сердца у больных гипотиреозом и артериальной гипертензией. *Медико-социальные проблемы семьи.* 2020. 1: 66-72.
8. Rhee S.S., Pearce E.N. The endocrine system and the heart: a review. *Rev. Esp. Cardiol.* 2011; 64: 220-231.
9. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008; 29: 76-131.
10. Nagueh S.F. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29 (4): 277-314.
11. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19 (7): 1550-1558.
12. Sahn D.J. et al. Recommendation for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of

REFERENCES

1. Duntas L.H., Ciovato L. Cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism. *Euro. Endocrinol.* 2014; 10 (2): 157-160.
2. Volkova A.R., Krasilnikova E.I., Dora S.V. et al. Thyroid status and severity of coronary atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Vestn. Ros. voen.- honey. academies.* 2014; 2 (46): 32-35 (in Russian).
3. Panchenkova L.A., Yurkova T.E., Shelkovnikova M.O., Martynov A.I. Features of the state of the cardiovascular system in patients with coronary heart disease with subclinical thyroid dysfunction. *Russian Cardiol. journal.* 2003; 6: 5-9 (in Russian).
4. Blankova Z.N., Ageev F.T., Seredenina E.M. et al. Hypothyroidism and cardiovascular diseases. *Rus. med. journal.* 2014; 13: 980-987 (in Russian).
5. Kravets E.B., Idrisova E.M., Damdindorzh D. et al. Echocardiographic features in patients with hypothyroidism of varying severity in the outcome of autoimmune thyroiditis. *Clinic. and we will continue. thyroidology.* 2009; 5 (2): 45-50 (in Russian).
6. Serebryakova O.V., Govorin A.V., Prosyani V.I. et al. Remodeling of the left ventricular myocardium in patients with hyper- and hypothyroidism. *Far Eastern Medical Journal.* 2007; 3: 33-35 (in Russian).
7. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Panieva N.Yu. Strukturno-funktsional'nye izmeneniya serdtsa u bol'nykh gipoteriozom i arterial'noi gipertenziei. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i.* 2020. 1: 66-72 (in Russian).
8. Rhee S.S., Pearce E.N. The endocrine system and the heart: a review. *Rev. Esp. Cardiol.* 2011; 64: 220-231.
9. Biondi B., Cooper D.S. Clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008; 29: 76-131.
10. Nagueh S.F. et al. Recommendations for assessing left ventricular diastolic function using echocardiography: Updated information from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29 (4): 277-314.
11. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiology.* 1992; 19 (7): 1550-1558.
12. San DJ. [etc.] recommendation for a quantitative evaluation of cameras: Report of the Committee on the recommendations and standards of the American society of echocardiography and the writing quantitative evaluation of Cameras developed jointly with the European Associa-

Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. J. Am. Soc. EchoCG. 2005; 18 (12):1447-1448.

13. Клиническая трансторакальная эхокардиография: практическое руководство для врачей. Минск; 2016. 832.

14. Otto C.M. The practice of clinical echocardiography 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania; 2016. 1024.

tion of echocardiography, a branch of the European society of cardiology. J. Am. SOC. EchoCG. 2005; 18 (12):1447-1448.

13. Clinical transthoracic echocardiography: a practical guide for doctors. Minsk; 2016. 832 (in Russian).

14. Otto K.M. Practice of clinical echocardiography for 5 years. Philadelphia, Pennsylvania; 2016. 1024.

УДК 616.831-005.4-008.6-008.9-036.12

Е.А. Статинова, Е.В. Сигитова, В.С. Сохина, А.М. Бубликова, А.П. Гольнева

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

ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА С ПОМОЩЬЮ АКТИВНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА В СОЧЕТАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Метаболический синдром – поликомпонентное состояние и один из факторов развития цереброваскулярной патологии, который ухудшает течение и прогноз ХИМ [5, 6]. Согласно современному определению, МС представлен четырьмя основными составляющими: инсулинорезистентностью (ИР) на фоне абдоминального ожирения, артериальной гипертензией, нарушениями углеводного и липидного обмена [3, 4]. При этом ИР является ключевым звеном развития вегетативной дисфункции. Распространенность МС составляет 20-40% [5]. По результатам исследования INTERHEART, 2004 г., МС в среднем имеют 26% взрослого населения планеты [9]. В Российской Федерации по результатам исследований 40% населения имеют 2 компонента МС, 11% – 3 и более его составляющих; МС чаще встречается у лиц среднего и старшего возраста (30-40%) [1]. Гиперинсулинемия повышает тонус гладких мышц сосудов, активирует β -адренорецепторы, что сопровождается повышением артериального давления [3, 8, 10]. Уменьшение числа рецепторов к инсулину на адипоцитах на фоне ИР, дислипидемия, поражение эндотелия сосудов также сопровождаются гиперсимпатикотонией [2, 10]. Так, по данным Оленской Т.В., 2018 г. риск развития патологических ортостатических реакций при повышенном индексе массы тела возрастает в 2,3-3,1 раза, последующее присоединение синдрома когнитивных нарушений повышает риск летального исхода в 1,4 раза. Адипоциты – основное депо лептина – пептида из группы цитокинов I класса с провоспалительной активностью [7]. Учитывая процесс экспрессии лептина не только в жировой ткани, но и в периферическом звене нервной системы, следует предполагать его афферторное влияние не только на энергетический гомеостаз, но и на баланс висцеральной системы за счёт контроля механорецепторных зон.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить состояние вегетативного статуса с помощью активной ортостатической пробы у пациентов хронической ишемией мозга в сочетании метаболического синдрома и лептинорезистентности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 пациентов с ХИМ, которые находились на лечении во 2 неврологическом отделении ДОКТМО в период с ноября 2020 по август 2021 года. Все пациенты дали добровольное согласие на проведение исследования. Средний возраст пациентов составил $68,6 \pm 2,2$ лет, из них 13 (43%) мужчин (средний возраст $70,5 \pm 3,2$ лет) и 17 (57%) женщин (средний возраст $67,3 \pm 3$ лет). Критериями исключения из исследования явилось наличие у пациентов энцефалопатии иного генеза – алкогольного, эндокринного (не связанного с сахарным диабетом (СД) 2 типа), последствий глобальной аноксии, нейродегенеративных заболеваний, паранеопластического синдрома и др., нарушение мозгового кровообращения давностью менее одного года, наличие патологических изменений на ЭКГ в покое; мерцательные аритмии; наличие деменции, стенокардии ФК II-III кл., системных, соматических заболеваний в стадии обострения или в состоянии тяжелой декомпенсации, длительный прием психотропных препаратов (нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов, противосудорожных препаратов), отказ от исследования. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия МС и лептинорезистентности. В I основной группе – пациенты с МС и лептинорезистентностью ($n=14$), 6 муж-

чин и 8 женщин (средний возраст 69,2±3,26 лет). II группа (сравнения) была представлена пациентами без МС и ЛР – 16 пациентов, индекс массы тела которых не превышал 30 кг/м², средний возраст составил 68,6±3,26 лет, 7 (44%) мужчин и 9 (66%) женщин. Установление МС было определено согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (второй пересмотр, 2009 г.), в связи с чем проводилось измерение окружности талии, определение индекса массы тела по формуле ИМТ=m/h², где m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах. В контрольную группу вошли 18 практически здоровых взрослых, средний возраст 68,1±3,8 лет, из них 5 (28%) мужчин (средний возраст 70±3,5 лет) и 13 (72%) женщин (средний возраст 67±4,2 лет). Группы были сопоставимы по возрасту, полу и клинико-неврологическому дефициту (табл. 1.). Диагноз ХИМ устанавливался согласно диагностическим критериям Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти МКБ-10. В качестве критерия лептинорезистентности – увеличение индекса свободного лептина в результате соотношения уровней сыровоточного лептина и лептин-рецепторов [6].

В соответствии с целью исследования всем пациентам проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование соматического и неврологического статуса с учетом жалоб, анамнеза, наличия вредных привычек. Всем пациентам проведено клинико-неврологическое обследование (по общепринятой методике); исследование нейро-психологического статуса с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций – MoCA-тест (Nasreddine Z., 1996), госпитальной шкалы тревоги и депрессии – HADS, (Zigmond A.S. и Snaithe R.P., 1983 г.).

Оценка состояния вегетативной нервной системы включала опросник для выявления признаков вегетативных изменений (Вейн А.М, 1998 г.) и определение ответа сердечно-сосудистой системы и вегетативной нервной системы на изменение положения тела из горизонтального в вертикальное – с помощью активной ортостатической пробы (АОП) по общепринятой методике и суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью аппарата SDM23 («БИОМЕД», Украина). В течение всего времени параллельно производилась регистрация ЭКГ (с помощью электрокардиографа «Юкард-10» («ЮТАС», Украина)) и анализ изменений показателей мощности низкочастотного (НЧС) и высокочастотного спектров (ВЧС) вариабельности сердечного ритма и чувствительности барорецепторов (ЧБР); ЧСС и АД фиксировали на 1, 3 и 7 минутах в клиностазе и ортостазе). Согласно данным Winker R., 2005 г., АОП – более достоверная проба по сравнению с пассивной ортостатической [11]. Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ «Statistica-10». Значимость межгрупповых различий несвязанных выборок определяли расчетом критерия Манна Уитни (Mann-Whitney U-test). Достоверными считали различия при достижении уровня статистической значимости p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При клинико-неврологическом исследовании у пациентов с ХИМ в обеих группах наиболее распространенными были цефалгический, атактический и астенический синдромы. У пациентов с МС и ЛР цефалгический синдром выявлен у 85%, астенический синдром – у 93%, ве-

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Таблица 1.

Признак	I группа (n=14)	II группа (n=16)	Контрольная группа (n=18)
Пол, абс. (%±m%)			
(мужской)	6 (42,8±6,5)	7 (43,8±7,5)	5 (28±8,5)
женский	8 (57,2±6,5)	9 (56,2±7,5)	13 (72±8,5)
Возраст (M±m), Me [min; max]	69,2±3,26, 70 [62; 76]	68,6±3,26, 70 [62; 76]	68,1±3,8, 69 [62; 76]
Холестерин (ХС), ммоль/л	5,9±0,9 #	4,8±0,6	4±0,7
Лептин, нг/мл	60,4	46,5	14,9
Средний балл по шкале MoCA (M±m), Me [min; max]	22,9±2,7, [22; 24]	23,2±2,7, [22; 24]	24,2±2,9, [24; 27]
Средний балл опросника Вейна (M±m), Me [min; max]	28.5±4,1#, [21; 35]	22.1±5,2, [11; 30]	18,6±3,8, [10; 22]
Средний балл по шкале HADS (M±m), Me [min; max]	14,6±3,4#, [10; 20]	14,4±3,7 [10; 20]	13,7±3,5, [10; 20]

Примечание: # – различие статистически значимо выше (p<0,05) в I группе, чем в контрольной группе.

Таблица 2.

Уровень АД и частота пульса в группах (СМАД)

Показатели	I группа (n=14)	II группа (n=16)	Контрольная группа (n=18)
Максимальное САД (М±m)	169,5±5,4 [#]	166,9±6,9	147,6 ±11,5
Максимальное ДАД (М±m)	83,6±4,5 [#]	82,3±5,5	81,5±4,9
Среднее АД (М±m)	150,6±11,3 [#]	147,9±10,2	145,4 ±10
Частота пульса (М±m)	73,4±6,0 [#]	72,1±6,5	70,4±5,9

Примечание: [#] – различие статистически значимо выше ($p < 0,05$) в I группе, чем в контрольной группе.

стибулярная атаксия – у 57% больных. В группе без МС и ЛР цефалгический синдром наблюдался у 63% пациентов, астенические проявления – у 88% и вестибулярная атаксия – у 25% пациентов. Нейропсихологическое тестирование выявило, что в группе МС у пациентов с ЛР средний балл по шкале MoCA был значимо ниже в сравнении с пациентами без МС в сочетании ЛР ($p=0,025$), отмечалось преобладание пациентов с признаками умеренных когнитивных нарушений (общий балл по шкале MoCA 22,9±2,7) – превалировали нарушения в исполнительной сфере и слухоречевой памяти (у 64% пациентов). В то время как в контрольной группе – общий балл по шкале MoCA составил 24,2±2,9 с преобладанием оптико-пространственных нарушений (у 67% пациентов). В группе пациентов с МС и ЛР преобладали психоэмоциональные нарушения в виде дисфории (50%), снижения уровня внимания (57%) и быстрого истощения при выполнении задач (64%). При объективизации тревожно-депрессивных расстройств с помощью шкалы HADS среди пациентов всех групп значимо преобладали лица с клинически выраженной депрессией (балл > 11) и средний балл тестирования уровня депрессии в основной группе был выше в сравнении с пациентами без МС в сочетании ЛР ($p < 0,05$).

По данным опросника Вейна в основной группе средний суммарный балл выше нормы у большинства пациентов (79%), и в среднем в группе составил 28,5±4,1 балла. У пациентов без МС признаки вегетативной дисфункции наблюдались у 75% обследованных больных, в среднем балл составил 18,6±3,8. Исходный ваготонический вариант в первой группе – у 9 (64%) и симпатикотонический вариант – у 5 (36%) пациентов, при этом эйтонический вариант не наблюдался ни у одного пациента. В контрольной группе эйтонический тип вегетативного статуса определен у 2 (13%), ваготонический тип – у 6 (43%) и симпатикотонический тип – у 8 (44%) пациентов. Различия между пациентами основ-

ной и контрольной групп по типам тонуса были статистически значимы ($p < 0,001$). Признаки усиления симпатикотонии в виде повышения АД и учащения пульса по данным СМАД отчетливо наблюдались в группе с МС и ЛР (табл. 2.). Максимальные фоновые значения ЧБР выявили в контрольной группе. У пациентов I группы отмечали значительное снижение этого показателя и показателей автономной нервной системы (НЧС, ВЧС). У 9 пациентов основной группы (64%) отмечены признаки ортостатических нарушений: в 6 случаях наблюдали ортостатическую гипотензию и в 3 – синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ). Отличием этих пациентов были более низкая ЧБР и более высокие показатели активности симпатической системы (НЧС) по сравнению с показателями контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с хронической ишемией мозга в сочетании метаболического синдрома и лептинорезистентности наблюдаются умеренные когнитивные нарушения с преобладанием дисфункции в исполнительной сфере и слухоречевой памяти; психоэмоциональные нарушения представлены спектром негативных астенических проявлений в виде тревожно-депрессивного расстройства и быстрого истощения при выполнении задач. Значительное снижение чувствительности барорецепторов и нарушения автономной нервной системы со значительным снижением активности симпатической и парасимпатической систем при исходном отсутствии эйтонического типа реакции, могут быть проявлением индуцирующего влияния лептина на высвобождение аденозина, экспрессия которого происходит в барорецепторах, создавая буферную систему коррекции в ответ на нагрузку [10], а психо-неврологические нарушения – со снижением нейропротекторных функций при МС в условиях лептинорезистентности.

Е.А. Статинова, Е.В. Сигитова, В.С. Сохина, А.М. Бубликова, А.П. Гольнева

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

ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА С ПОМОЩЬЮ АКТИВНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА В СОЧЕТАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Метаболический синдром (МС) – поликомпонентное состояние, ухудшающее течение и прогноз заболевания васкулярной этиологии. Учитывая процесс экспрессии адипокина в периферическом звене нервной системы, следует предполагать его афферторное влияние не только на энергетический гомеостаз, но и на висцеральную систему за счёт контроля

механорецепторных зон. В исследовании проведена оценка состояния вегетативного статуса с помощью активной ортостатической пробы у пациентов хронической ишемией мозга (ХИМ) в сочетании метаболического синдрома и лептинорезистентности (ЛР).

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга; лептин; метаболический синдром.

E.A. Statinova, E.V. Sigitova, V.S. Sokhina, A.M. Bublikova, A.P. Golneva

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

MEASURES OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM STATE BY USING AN ACTIVE ORTHOSTATIC TEST IN PATIENTS WITH CHRONIC BRAIN ISCHEMIA IN ASSOCIATION WITH METABOLIC SYNDROME AND LEPTIN RESISTANCE

Metabolic syndrome (MetS) is a multicomponent condition, which affects clinical course of the vascular disease. It should be assumed that leptin has an impact not on just energy balance and homeostasis, but on visceral system by the subsets of mechanoreceptive sensory neurons due to the adipokine expression in peripheral

unit of nervous system. The study is aimed to observe the state of autonomic system by using an active orthostatic test in patients with chronic brain ischemia in association with metabolic syndrome and leptin resistance.

Key words: chronic brain ischemia; leptin; metabolic syndrome.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Куценко В. А. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25-64 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 45-57.
2. Баринов Э.Ф., Статинова Е.А., Сохина В.С., Фабер Т.И., Максименко О.Л. Факторы риска и молекулярные механизмы их участия в патогенезе хронической ишемии мозга. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2020; 2 (29): 121-128.
3. Демидова Т.Ю. Метаболический синдром. Основы диагностики патогенеза, клинические проявления и пути коррекции. В кн.: Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: МИА; 2009: 129-155.
4. Ивашкин, В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома. В кн.: Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. М.: МИА; 2011: 208.
5. Успенский Ю.П. Метаболический синдром. В кн.: Петренко Ю.В. СПб; 2017: 60.
6. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом. Ожирение и метаболизм. 2017; 14 (1). 30-34.
7. Letra L., Santana I., Seica R. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: the role of adipocytokines. Metab. Brain Dis. 2014; 29: 563-568.
8. Mantzoros C., Magkos F., Brinkoetter M. et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. American journal of physiology. Endocrinology and metabolism. 2011; 301: 567-584.
9. Mente A., Yusuf S., Islam S., McQueen JM, Tanomsup S, Onen CL et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects

REFERENCES

1. Balanova Ju. A., Imaeva A. Je., Kucenko V. A. Metabolicheskij sindrom i ego associacii s social'no-demograficheskimi i povedencheskimi faktorami riska v rossijskoj populjacii 25-64 let. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. Moscow; 2020. 19 (4): 45-57 (in Russian).
2. Barinov Je.F., Statinova E.A., Sokhina V.S., Faber T.I., Maksimenko O.L. Faktory riska i molekularnye mehanizmy ih uchastija v patogeneze hronicheskoj ishemii mozga. Arhiv klinicheskij i jeksperimental'noj mediciny. Donezk; 2020. 2 (20): 121-128 (in Russian).
3. Demidova T.Ju. Metabolicheskij sindrom. Osnovy diagnostiki patogeneza, klinicheskie projavlenija i puti korrekcii. V kn. Ametov A.S., red. Izbrannye lekicii po jendokrinologii. M.: MIA; 2009. 129-155 (in Russian).
4. Ivashkin, V.T. Klinicheskie varianty metabolicheskogo sindroma. V kn.: Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Korneeva O.N., red. M.: MIA; 2011: 208. (in Russian).
5. Uspenskij Yu.P. Metabolicheskij sindrom. V kn.: Petrenko Yu.V. Sankt-Peterburg; 2017: 60. (in Russian).
6. Smirnova E.N., Shul'kina S.G. Soderzhanie leptina, rastvorimyh receptorov leptina i indeksa svobodnogo leptina u bol'nyh s metabolicheskim sindromom. Ozhirenije i metabolizm. Perm; 2017. 14 (1): 30-34 (in Russian).
7. Letra L., Santana I., Seica R. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: the role of adipocytokines. Metab. Brain Dis. 2014; 29: 563-568.
8. Mantzoros C., Magkos F., Brinkoetter M. et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. American journal of physiology. Endocrinology and metabolism. 2011; 301: 567-584.
9. Mente A., Yusuf S., Islam S., McQueen JM, Tanomsup S, Onen CL et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects

- from 52 countries. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55 (21): 2390-2398.
10. Ribeiro Maria J et al. High fat diet blunts the effects of leptin on ventilation and on carotid body activity. *The Journal of physiology.* 2018; 596 (15): 3187-3199.
11. Winker R., Prager W., Haider A., Salameh B., Rüdiger H.W. Schellong test in orthostatic dysregulation: a comparison with tilt-table testing. *Wien Klin Wochenschr.* 2005; 117 (1-2): 36-41. doi: 10.1007/s00508-004-0288-5
- from 52 countries. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55 (21): 2390-2398.
10. Ribeiro Maria J et al. High fat diet blunts the effects of leptin on ventilation and on carotid body activity. *The Journal of physiology.* 2018; 596 (15): 3187-3199.
11. Winker R., Prager W., Haider A., Salameh B., Rüdiger H.W. Schellong test in orthostatic dysregulation: a comparison with tilt-table testing. *Wien Klin Wochenschr.* 2005; 117 (1-2): 36-41. doi: 10.1007/s00508-004-0288-5

УДК 616.124.6-007.253-053.2

В.А. Васильев, Л.В. Васильева, Е.С. Селиванова

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

АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЛЬЕФА ВНУТРЕННЕЙ ПОВЕРХНОСТИ СТенок ЖЕЛУДОЧКОВ И СОСОЧКОВЫХ МЫШЦ СЕРДЕЦ ДЕТЕЙ В НОРМЕ И ПРИ ДЕФЕКТАХ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) – врожденный порок сердца, характеризующийся наличием сообщения (отверстия) между правым и левым желудочками, является самым распространенным врожденным пороком сердца, обнаруживаемым у 32% пациентов как изолированно, так и в сочетании с другими аномалиями органа [1, 3]. Современной кардиохирургии необходимы более детальные сведения в строении межжелудочковой перегородки в связи с присутствием в ней элементов проводящей системы сердца. В анатомической литературе имеются работы по исследованию перегородочно-краевой трабекулы и сосочковых мышц, расположенных на ней у плода [4, 5], однако, в настоящее время не получила достаточного освещения анатомия этих структур правого желудочка у детей с ДМЖП на этапах постнатального развития сердца.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить анатомические особенности сосочковых мышц желудочков и перегородочно-краевой трабекулы сердец детей в норме и при дефектах межжелудочковой перегородки на этапах постнатального онтогенеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 43 препаратах обычно сформированных сердец и 36 сердечно-легочных комплексах с дефектами межжелудочковой перегородки детей раннего и позднего неонатального периодов, грудного возраста и раннего детства. Период грудного возраста разделили на ранний грудной 1-3 мес., средний грудной 4-7 мес. и поздний грудной 8-11 мес. Выявляли особенности топографии и производили замеры частей перегородочно-краевой трабекулы – длину и ширину ее тела, а также длину и ширину ее передней и задней ножек. Устанавливали особенности топографии сосочковых мышц конуса. Проводили измерения высоты, ширины и толщины сосочковых мышц. Определяли отно-

сительный прирост размеров анатомических структур [2]. Результаты измерений обрабатывали методами вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При ДМЖП архитектура внутренней поверхности стенок правого и левого желудочков характеризуется наличием выраженной трабекулярности с большим количеством межтрабекулярных пространств в сравнении с обычно сформированными сердцами.

У детей раннего неонатального периода высота сосочковых мышц правого предсердно-желудочкового клапана мало отличалась от таковой обычно сформированных сердец, хотя их ширина и толщина были увеличены, что указывало на появление в них гипертрофии миокарда (см. табл.). В одном наблюдении в сердце новорожденного ребенка было обнаружено отсутствие сосочковых мышц правого предсердно-желудочкового клапана, хотя их рудименты сохранились (рис. 1.). В данном случае клапан был представлен четырьмя створками. У левого предсердно-желудочкового клапана размеры передней сосочковой мышцы были уменьшены в 1,2 раза при сравнении их с таковыми обычно сформированных сердец, в то время как размеры задней сосочковой мышцы превышали показатели возрастной нормы в 1,3 раза.

В позднем неонатальном периоде размеры сосочковых мышц правого предсердно-желудочкового клапана возрастали более существенно, а их параметры у передней сосочковой мышцы превышали таковые значения возрастной нормы в 1,5 раза, в то время как у задней сосочковой мышцы эта разница достигала в 2,8 раза. Такие изменения у сосочковых мышц свидетельствовали о том, что гипертрофия их миокарда в этом периоде прогрессивно нарастала. Среди особенностей строения структурных

Таблица.

Морфометрические параметры сосочковых мышц

Параметры в мм	Стат. показатели	Этапы постнатального онтогенеза					
		1-7 дн.	8-30 дн.	1-3 мес.	4-7 мес.	8-11 мес.	1-3 года
<i>Правый желудочек</i>							
Высота передней сосочковой мышцы	М	8,8	9,4	7,7	9,3	7,5	12,4
	σ	1,2	1,7	0,5	1,1	0,8	0,5
Ширина передней сосочковой мышцы	М	6,6	5,6	3,6	5,3	5,8	5,2
	σ	0,5	0,6	0,4	0,6	0,5	0,3
Толщина передней сосочковой мышцы	М	3,2	4,3	3,6	4,5	4,7	4,8
	σ	0,3	0,6	0,4	0,5	0,6	0,8
Высота перегородочных сосочковых мышц	М	5,2	4,1	4,5	4,8	2,5	5,1
	σ	0,7	0,3	0,7	0,3	0,2	0,6
Ширина перегородочных сосочковых мышц	М	2,7	1,8	2,5	3,2	2,2	3,5
	σ	0,5	0,3	0,5	0,3	0,2	0,4
Толщина перегородочных сосочковых мышц	М	2,2	1,8	1,5	1,3	2,7	2,2
	σ	0,7	0,3	0,56	0,2	0,6	0,3
Высота задней сосочковой мышцы	М	5,2	7,2	4,4	7,9	6,2	10,7
	σ	0,3	0,5	0,5	0,7	0,8	0,9
Ширина задней сосочковой мышцы	М	3,2	3,4	2,3	3,2	2,6	4,2
	σ	0,7	0,5	0,3	0,3	0,7	0,5
Толщина задней сосочковой мышцы	М	3,2	2,5	2,2	2,7	2,5	4,2
	σ	0,3	0,7	0,3	0,2	0,1	0,4
<i>Левый желудочек</i>							
Высота передней сосочковой мышцы	М	8,0	10,8	8,5	11,5	13,5	14,7
	σ	0,8	1,0	0,5	0,5	0,8	0,6
Ширина передней сосочковой мышцы	М	4,5	5,4	4,7	6,8	7,3	6,2
	σ	0,7	0,7	0,3	0,7	0,5	0,9
Толщина передней сосочковой мышцы	М	4,0	4,4	4,4	5,5	6,2	5,1
	σ	0,9	0,7	0,9	0,5	0,7	0,6
Высота задней сосочковой мышцы	М	8,6	11,5	8,7	11,3	13,7	14,1
	σ	0,9	0,6	1,2	0,5	0,6	1,2
Ширина задней сосочковой мышцы	М	5,0	4,2	5,5	8,3	5,7	5,4
	σ	0,4	0,5	1,0	0,3	0,3	0,5
Толщина задней сосочковой мышцы	М	3,6	3,4	3,9	4,7	5,0	5,2
	σ	0,5	0,4	0,2	0,5	0,2	0,7

элементов правого предсердно-желудочкового клапана в данной возрастной группе наблюдали вариант при котором три передние сосочковые мышцы находились в одном ряду на перегородочно-краевой трабекуле и ограничивали вход в артериальный конус (рис. 2.). В другом случае они были представлены двумя парами и располагались рядом друг с другом на передней стенке правого желудочка (рис. 3.). Их сухожильные хорды прикреплялись к передней створке, которая прикрывала перимембранозный дефект.

Размеры сосочковых мышц левого предсердно-желудочкового клапана в целом продолжали увеличиваться в этом периоде, причем высота задней сосочковой мышцы превышала такую обычно-сформированных сердец в 1,4 раза.

У детей грудного возраста размеры сосочковых мышц правого предсердно-желудочкового клапана имели свои особенности, которые были тесно связаны с площадью ДМЖП. Так в ран-

нем и позднем периодах, где площадь дефектов небольшая, высота сосочковых мышц изменялась мало, в то время как в среднем – она существенно возрастала. Однако значения высоты сосочковых мышц были ниже таковых показателей возрастной нормы в 1,6 раза (рис. 4.). Параметры их ширины и толщины превышали таковые параметры нормальных сердец в связи с гипертрофией миокарда правого желудочка. У левого предсердно-желудочкового клапана размеры передней и задней сосочковых мышц во всех возрастных периодах нарастали неравномерно, хотя их параметры максимально приближались по своим значениям к таковым параметрам обычно сформированных сердец.

В раннем детстве сосочковые мышцы правого предсердно-желудочкового клапана были утолщены, причем их высота по своим значениям превышала такую показателей возрастной нормы.

Размеры сосочковых мышц левого предсердно – желудочкового клапана мало отличались

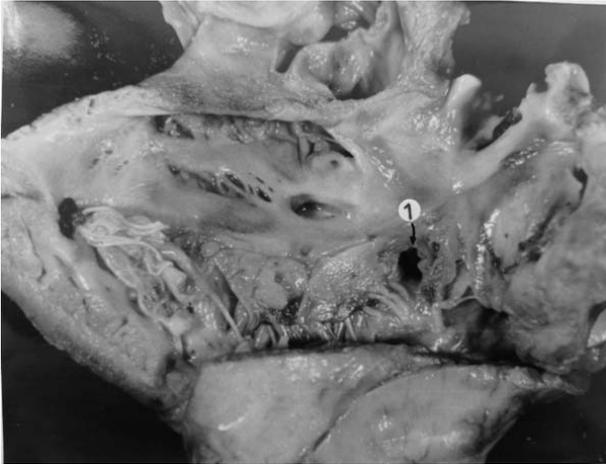


Рис. 1. Препарат сердца с перимембранозным ДМЖП ребенка раннего неонатального периода (3-й день жизни) с рудиментарными сосочковыми мышцами правого предсердно-желудочкового клапана. Вид со стороны полостей правых предсердия и желудочка.

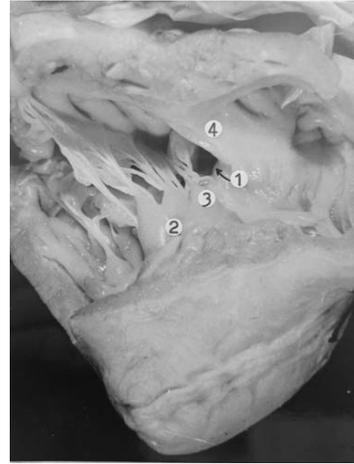


Рис. 2. Препарат сердца с перимембранозным ДМЖП (1) ребенка раннего неонатального периода (2-й день жизни). Сливание передних сосочковых мышц (2) с сосочковой мышцей конуса (3). 4 – наджелудочковый гребень. Вид со стороны выводного отдела правого желудочка.



Рис. 3. Препарат сердца с перимембранозным ДМЖП (1) ребенка раннего неонатального периода (6-й день жизни). Удвоение передних сосочковых мышц правого предсердно-желудочкового клапана. 2 – передняя верхняя сосочковая мышца, 3 – передняя нижняя сосочковая мышца, 4 – задняя сосочковая мышца, 5 – наджелудочковый гребень. Вид со стороны выводного отдела правого желудочка.



Рис. 4. Препарат сердца с подаортальным ДМЖП ребенка возрастом 2 мес. Укорочение сосочковых мышц правого предсердно-желудочкового клапана. 1 – передняя сосочковая мышца, 2 – задняя сосочковая мышца, 3 – сосочковая мышца конуса. Вид со стороны правых предсердия и желудочка.

от таковых значений обычно сформированных сердец, что свидетельствовало о нормальном их развитии. В одном случае было выявлено более высокое расположение сосочковых мышц на стенках левого желудочка (рис. 5.).

В обычно сформированных сердцах перегородочно-краевая трабекула располагалась на межжелудочковой перегородке и разграничивала приточный и выводной отделы правого желудочка. Она имела основание, тело, заднюю и переднюю ножки, располагающиеся рядом с наджелудочковым гребнем. У новорожденных дли-

на тела до его бифуркации достигала $16,1 \pm 1,2$ мм, а его ширина колебалась в пределах $7,8 \pm 1,4$ мм. Задняя ножка имела длину до внедрения в фиброзное кольцо правого предсердно-желудочкового клапана $6,5 \pm 1,3$ мм, а ширину – $5,3 \pm 1,1$ мм, в то время как ее передняя ножка от тела до фиброзного кольца легочного клапана по размерам превышала заднюю в 1,1 раза.

К концу первого месяца жизни ребенка относительный прирост размеров тела перегородочно-краевой трабекулы достигал 44,3%, а спустя 3 мес. он уже составлял 39,8%.

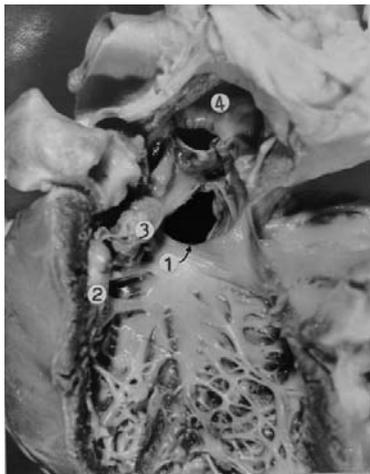


Рис. 5. Препарат сердца с перимембранозным ДМЖП (1) ребенка возрастом 1 год 1 мес. Высокое расположение передней сосочковой мышцы (2) левого предсердно-желудочкового клапана. 3 – рассеченная передняя створка клапана, 4- просвет аорты. Вид со стороны полости левого желудочка.

На других этапах постнатального онтогенеза отмечали снижение прироста до 14,6% с последующей стабилизацией в изменениях размеров в раннем детстве. Таким образом, в первом полугодии рост перегородочно-краевой трабекулы был более интенсивным, чем на последующих этапах развития сердца.

Среди особенностей наблюдали наличие на перегородочно-краевой трабекуле сосочковых мышц, которые различались по своей топографии. Кроме этого они разнились как по своим размерам, так и по количеству. В зарубежной литературе их именуют медиальным сосочковым комплексом [6, 7]. Сосочковые мышцы располагались как на задней ножке трабекулы, так и по заднему краю её тела. Их высота достигала от 0,5 до 4-х мм, а количество колебалось от одной до 4-х. От верхушек сосочковых мышц отходили сухожильные нити первого порядка, которые давали по две нити второго порядка. Следует отметить, что те сосочковые мышцы, которые располагались на задней ножке трабекулы, давали сухожильные нити к перегородочной и передней створкам правого предсердно-желудочкового клапана в области переднеперегородочной комиссуры. В некоторых случаях (9,8%) сосочковые мышцы отсутствовали, а вместо них присутствовали сухожильные нити. Сосочковые мышцы, которые располагались по заднему краю тела перегородочно-краевой трабекулы, как правило, давали сухожильные нити к перегородочной створке клапана. В двух наблюдениях передне-перегородочная комиссура отсутствовала, а створки клапана крепились к задней ножке трабекулы.

При перимембранозных дефектах межжелудочковой перегородки в связи с гипертрофией миокарда правого желудочка, размеры перегородочно-краевой трабекулы были увеличены в 1,3 раза. Задняя ножка и верхний отдел ее тела формировали край дефекта. При этом сосочковая мышца располагалась на задней ножке, а её две сухожильные нити первого порядка крепились перед дефектом к перегородочной и передней створкам правого предсердно-желудочкового клапана. В некоторых случаях (3,8%) задняя ножка полностью отсутствовала, а от тела трабекулы отходили только лишь 2-3 сухожильные нити к перегородочной створке клапана. В одном наблюдении при низком инфундибулярном дефекте межжелудочковой перегородки на перегородочно-краевой трабекуле отсутствовали сосочковые мышцы и сухожильные нити. В одном случае с подаортальным дефектом от сосочковой мышцы конуса отходила одна сухожильная нить первого порядка, которая ветвилась на нити второго и третьего порядков, а они прикреплялись как к передней, так и к перегородочной створкам клапана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с обычно сформированным сердцем перегородочно-краевая трабекула и сосочковые мышцы конуса имеют свои анатомические особенности на этапах постнатального онтогенеза. Нарушенная внутрисердечная гемодинамика при ДМЖП у детей оказывает значительное воздействие на клапанный аппарат сердца, который функционирует в условиях гиперволемии и гипертензии в малом круге кровообращения на фоне развивающихся компенсаторно-приспособительных изменений в стенках желудочков и предсердий. Сброс крови через дефект слева направо приводит в основном к перегрузке правого желудочка, который одним из первых подвергается сложным морфологическим преобразованиям, чем другие камеры органа. В этой связи клапанный аппарат сердца испытывает на себе неадекватные гемодинамические нагрузки, которые обуславливали изменения в структурных элементах клапанов и приводили к нарушению их развития на этапах постнатального онтогенеза. При дефектах межжелудочковой перегородки наблюдается увеличение размеров сосочковых мышц преимущественно в правом желудочке, как в позднем неонатальном, так и в грудном периодах и в раннем детстве. Вариабельность в строении медиального сосочкового комплекса обусловлена эмбриональными нарушениями в развитии межжелудочковой перегородки.

В.А. Васильев, Л.В. Васильева, Е.С. Селиванова

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

АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЛЬЕФА ВНУТРЕННЕЙ ПОВЕРХНОСТИ СТенок ЖЕЛУДОЧКОВ И СОСОЧКОВЫХ МЫШЦ СЕРДЕЦ ДЕТЕЙ В НОРМЕ И ПРИ ДЕФЕКТАХ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Проведено анатомическое исследование 43 препаратов обычно сформированных сердец и 36 препаратов сердечно-легочных комплексов с дефектами межжелудочковой перегородки детей раннего и позднего неонатального периодов, грудного возраста и раннего детства. Установлены варианты топографии и морфометрические параметры сосочковых мышц обоих желудочков, а также перегородочно-краевой трабекулы правого желудочка на этапах постнатального онтогенеза. При дефектах межжелудочковой перегородки наблюдается увеличение размеров сосочковых

мышц преимущественно правого желудочка в позднем неонатальном периоде, грудном возрасте и раннем детстве. Присутствует вариабельность в строении медиального сосочкового комплекса, что связано с эмбриональными нарушениями в развитии межжелудочковой перегородки.

Ключевые слова: сердце ребенка, межжелудочковая перегородка, сосочковые мышцы, перегородочно-краевая трабекула, дефект межжелудочковой перегородки.

V.A. Vasil'ev, L.V. Vasil'eva, K.S. Selivanova

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

ANATOMICAL FEATURES OF THE RELIEF OF THE INNER SURFACE OF THE VENTRICULAR WALLS AND PAPILLARY MUSCLES OF CHILDREN'S HEART IN NORMALITY AND IN INTERVENTRICULAR SEPTAL DEFECT

An anatomical study of 43 formalin fixed normal heart during postnatal ontogenesis stages (newborn, baby's first year, and early childhood) and 36 cardio-pulmonary complexes with interventricular septal defect were investigated. The variances of papillary muscles topography were established, morphometric parameter septal-marginal trabecul in right ventricle were established during postnatal ontogenesis stages. With defects of the interventricular septum, there is an increase in the size of

the papillary muscles, is predominantly of the right ventricle, in the late neonatal period, infancy and early childhood. There is variability in the structure of the medial papillary complex, which is associated with embryonic disorders in the development of the interventricular septum.

Key words: child's heart, interventricular septum, papillary muscles, septal-marginal trabecul, interventricular septal defect.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) МКБ 10: Q 21.0. Клинические рекомендации. 2016. 4. URL: <https://racvs.ru/clinic/files/2016/Ventricular-septal-defect.pdf> (дата обращения 09.06.21)
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство. М.: Медицина; 1990. 384.
3. Сердечно-сосудистая хирургия: Руководство; Под ред. В.И. Бураковского и Л.А. Бокерия. 2-е изд., доп. М.: Медицина; 1996. 768.
4. Якимов А.А. Анатомическое исследование сосочковых мышц перегородочно-краевой трабекулы в плодном периоде развития человека. Медицинский вестник Юга России. 2017; 8 (2): 54-58. doi: 10.21886/2219-8075-2017-8-2-54-58
5. Якимов А.А. Анатомическая характеристика перегородочно-краевой трабекулы правого желудочка сердца плода человека. Морфология. 2016; 4 (150): 59-64.
6. Wenink A.C. The medial papillary complex. Brit.Heart J. 1977; 9 (39): 1012-1018.
7. Restivo A., Smith A., Wilkinson J.L., Anderson R.H. The medial papillary muscle complex and its related septomarginal trabeculation. A normal anatomical study on human hearts. J. Anat. 1989; 163: 231-242.

REFERENCES

1. Defekt mezhzheludochkovoivo peregorodki (DMZhP) MKB 10: Q 21.0. Klinicheskie rekomendatsii. 2016. 4. URL: <https://racvs.ru/clinic/files/2016/Ventricular-septal-defect.pdf> (accessed 09.06.21) (in Russian).
2. Avtandilov G.G. Meditsinskaya morfometriya: Rukovodstvo. Moscow: Meditsina; 1990. 384 (in Russian).
3. Serdechno-sosudistaya khirurgiya: Rukovodstvo; Pod red. V.I. Burakovskogo i L.A. Bokeriya. 2-e izd., dop. Moscow: Meditsina; 1996. 768 (in Russian).
4. Yakimov A.A. Anatomicheskoe issledovanie sosochkovykh myshts peregorodochno-kraevoivo trabekuly v plodnom periode razvitiya cheloveka. Meditsinskii vestnik Yuga Rossii. 2017; 8(2): 54-58 (in Russian). doi: 10.21886/2219-8075-2017-8-2-54-58
5. Yakimov A.A. Anatomicheskaya kharakteristika peregorodochno-kraevoivo trabekuly pravogo zheludochka serdtsa ploda cheloveka. Morfologiya. 2016; 4 (150): 59-64 (in Russian).
6. Wenink A.C. The medial papillary complex. Brit.Heart J. 1977; 9 (39): 1012-1018.
7. Restivo A., Smith A., Wilkinson J.L., Anderson R.H. The medial papillary muscle complex and its related septomarginal trabeculation. A normal anatomical study on human hearts. J. Anat. 1989; 163: 231-242.

УДК 618.173+616.33022.7:579.835.1+616.711.6018.4

Е.С. Жадан, И.В. Шалаева

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

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ L1-L4 У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА, СЕРОПОЗИТИВНЫХ НА *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) представляет собой грамотрицательную S-образную микроаэрофильную бактерию, относящуюся к роду *Helicobacteraceae* [1]. Одним из важных свойств *H. pylori* является наличие или отсутствие в его геноме островка патогенности, ассоциированного с цитотоксичностью – *Cag PAI* (cytotoxin-associated gene pathogenicity island). Токсин *CagA* (cytotoxin-associated gene A) является одним из ключевых канцерогенных факторов вирулентности этого микроба [2]. Следовательно, Агентством по Исследованию Рака (IARC) вышеуказанный микроорганизм был отнесен к канцерогенам первой группы [3, 4].

Согласно результатам систематического обзора, включившего анализ полученных данных в 14 006 исследованиях, выполненных в течение 1970-2016 гг., около 4,4 миллиарда человек во всем мире являются инфицированными *H. pylori*. Причем распространенность хеликобактерной инфекции существенно различается как между континентами, так и странами [5, 6]. Могут быть различия также и между регионами внутри одной страны, где частота обнаружения вышеуказанной бактерии может колебаться от 35 до 90% [7, 8]. Различия в показателях распространенности инфекции зависят от многих факторов, включая социально-экономическое положение региона, возраст, метод обнаружения *H. pylori* и т.д. При этом следует отметить, что более высокая распространенность вирулентных *CagA* штаммов *H. pylori* регистрируется в развивающихся странах, чем в развитых странах, в которых отмечается умеренная частота инфицирования [9].

На сегодняшний день инфицирование вышеуказанным микроорганизмом связывают с развитием язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (регистрируется у 1-10% инфицированных), рака желудка (в 0,1-3% случаях), экстранодальной лимфомы маргинальной зоны, MALT-лимфомы (<0,01% случаев) [10]. Помимо гастродуоденальных заболеваний, ассоци-

ированных с хеликобактериозом, большое внимание уделяется значимости *H. pylori* в патогенезе экстрагастральных заболеваний. Так, активно обсуждается роль микроорганизма в развитии ряда неврологических, кардиоваскулярных, гематологических, дерматологических и метаболических заболеваний [11, 12].

Несмотря на широкую распространенность хеликобактериоза в общей популяции, скелетные последствия желудочно-кишечной патологии, вызванной вышеуказанными бактериями, изучены недостаточно. Есть мнение, что костная ткань может выступать органом-мишенью при хеликобактериозе, особенно у женщин в постменопаузальном возрасте [13].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить минеральную плотность костной ткани поясничных позвонков L1-L4 у женщин постменопаузального возраста, инфицированных *Helicobacter pylori*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Для изучения взаимосвязи между наличием хеликобактерной инфекции и развитием остеопоротических нарушений было обследовано 520 женщин в постменопаузальном возрасте. Показатели (Me [Q1; Q3]) возраста обследованных пациентов составили 62 [56; 68] года, а длительности постменопаузального периода – 13 [7; 20] лет.

Отбор женщин в исследование производили методом случайной выборки с учетом критериев включения и исключения. Критерии включения в исследование: женщины в постменопаузальном периоде, получение от женщин пись-

менного добровольного информированного согласия. Критерии исключения в исследование: прием заместительной гормональной, антиosteoporотической и антихеликобактерной терапии, глюкокортикостероидных препаратов, наличие овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических и психических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, рака желудка, тяжелой и среднетяжелой форм течения гастрита.

В образцах сыворотки крови определяли суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA возбудителя хеликобактериоза. Наличие антител к антигену CagA *H. pylori* в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментной тест-системы «Helicobacter pylori-CagA-антитела-ИФА-БЕСТ» производства «Вектор-Бест» (Россия). Помимо серологических исследований на суммарные антитела к антигену CagA *Helicobacter pylori* пациентам выполнялась денситометрия костной ткани методом DEXA на уровне поясничных позвонков L1-L4. С учетом результатов остеоденситометрии по значению T-критерия и согласно классификации Всемирной организации здравоохранения были выделены 3 группы женщин: с нормальной минеральной плотностью кости (n=135), остеопенией (n=234) и остеопорозом (n=151).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакетов прикладных программ «MedStat». Расчет описательной статистики осуществляли с применением непараметрических методов. Определяли медиану, интерквартильный размах [Q1-Q3], коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs). Для сравнения центров двух независимых выборок использовался U-тест Манна-Уитни. Статистически значимыми отличия считались при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице представлены результаты остеоденситометрии поясничных позвонков L1-L4 в зависимости от полученных лабораторных данных при тестировании женщин постменопаузального возраста на суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA *H. pylori*. Математическая обработка результатов была выполнена как в общей группе обследованных женщин, так и в подгруппах пациентов, имеющих различные показатели минеральной плотности костной ткани (МПК) поясничных позвонков.

Результаты проведенного статистического анализа показали, что в общей группе обследованных женщин отмечается уменьшение МПК поясничных позвонков L1-L4 среди пациентов, инфицированных *H. pylori*. При этом минеральная плотность кости данного участка скелета у пациентов с позитивным серологическим анализом на суммарные антитела к антигену CagA возбудителя была ниже на 7,8%, чем у женщин, которые имели отрицательный результат (p<0,001).

Следует отметить, что выявленная в общей группе женщин зависимость показателей МПК поясничных позвонках L1-L4 от результатов тестирования на *H. pylori* была обусловлена больными с остеопоротическими нарушениями. Так, в группе пациентов с остеопенией наличие позитивного серологического теста на суммарные антитела к антигену CagA сочеталось со снижением значений МПК на 3,4% по сравнению с женщинами, также имеющими остеопению, но серонегативными по *H. pylori* (p=0,012).

В группе пациентов с остеопорозом также была установлена зависимость показателей МПК от наличия вышеуказанной инфекции. Наличие позитивных результатов серологического анализа на наличие антител к возбудителю *H. pylori* сочеталось со снижением значений МПК в поясничных позвонках L1-L4 на 5,3% (p=0,005).

Таблица.

Значение медианы и интерквартильного размаха [Q1-Q3] минеральной плотности поясничных позвонков L1-L4 у женщин постменопаузального возраста с серопозитивными показателями на *Helicobacter pylori*

Результаты серологических тестов на суммарные антитела к антигену CagA <i>H. pylori</i>	Общая группа женщин (n=520)	В том числе:		
		здоровые женщины (n=135)	женщины с остеопенией (n=234)	женщины с остеопорозом (n=151)
Позитивный тест	0,829 [0,730; 0,982] (n=120)	1,089 [1,037; 1,126] (n=27)	0,860 [0,815; 0,911] (n=49)	0,692 [0,636; 0,742] (n=44)
Негативный тест	0,899 [0,795; 1,027] (n=400)	1,087 [1,003; 1,197] (n=108)	0,890 [0,836; 0,963] (n=185)	0,731 [0,684; 0,771] (n=107)
P	<0,001	0,723	0,012	0,005

В отличие от пациентов с нарушениями плотности костной ткани, у здоровых женщин ассоциаций между результатами серологического теста на *H. pylori* и результатами денситометрии костной ткани в поясничных позвонках установлено не было ($p=0,723$).

Вышеизложенные результаты анализа показателей минеральной плотности поясничных позвонков L1-L4 у женщин постменопаузального возраста в зависимости от серологических показателей на наличие хеликобактерной инфекции были подтверждены проведением ранговой корреляции Спирмена (рис. 1., рис. 2., рис. 3.).

Была выявлена отрицательная связь между результатами определения суммарных антител к *H. pylori* в иммуноферментном анализе и МПК поясничных позвонков L1-L4 у женщин как в общей группе ($rs=-0,178$; $p<0,0001$), так и в группах пациентов с остеопенией ($rs=-0,18$; $p=0,006$) и остеопорозом ($rs=-0,177$; $p=0,029$).

Таким образом, результаты проведенного нами статистического анализа показали, что хеликобактерная инфекция в значительной степени связана со снижением минеральной плотности кости у женщин в постменопаузе. При этом уменьшение минеральной плотности поясничных позвонков L1-L4 среди серопозитивных на *H. pylori* пациентов отмечалась как в группе женщин с остеопенией ($p=0,012$), так и в группе женщин с остеопорозом ($p=0,005$).

Следует отметить, что полученные нами результаты подтверждаются и другими исследованиями, которые были посвящены изучению возможного влияния хеликобактерной инфекции на минеральную плотность кости в различных участках скелета. Так, в недавно выполненном мета-анализе, в котором были оценены результаты обследования 9655 больных, инфицированных *H. pylori*, было установлено, что хеликобактерная инфекция достоверно ($p<0,05$) связана с повышенным риском развития остеопении (OR=1,22; 95% CI: 1,07-1,39) и остеопороза (OR=1,61; 95% CI: 1,11-2,22) [14].

В исследовании, проведенном в Корее, также исследовали влияние хеликобактерной инфекции на минеральную плотность костной ткани. При этом статистически значимая средняя разница между плотностью костной ткани поясничных позвонков у инфицированных и не инфицированных *H. pylori* пациентов, особенно у людей старше 50 лет, составила 0,029 г/см² [15]. Наблюдение за CagA-позитивными пациентами в течение 11 лет показало пятикратный повышенный риск развития у них клинического перелома позвонка (OR=5,27, 95% CI: 2,23-12,63) и двойной риск развития невертебрального перелома (OR=2,09; 95% CI: 1,27-2,46) [16].

Наряду с вышеизложенным необходимо отметить, что авторы единичных исследований не обнаружили ассоциаций между наличием хеликобактерной инфекции и риском развития остеопороза [17].

Предполагается несколько возможных механизмов, которые могут объяснить полученный результат. Инфицирование *H. pylori* приводит к локальному и системному воспалительному ответу с увеличением выработки цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа и др. Как известно, эти же цитокины, являются ключевыми и в патогенезе остеопороза, негативно влияя на минеральную плотность костной ткани. [17-23]. Причем наи-

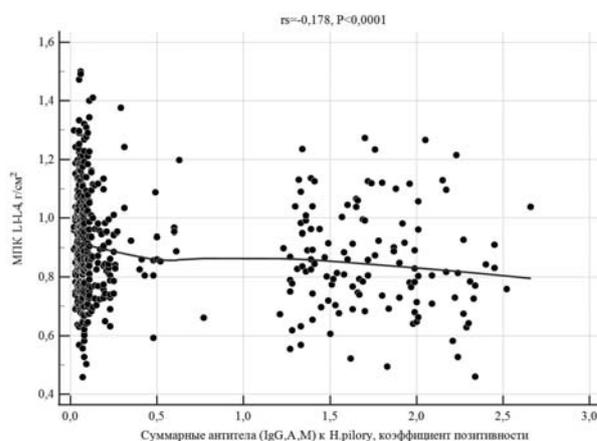


Рис. 1. Корреляционная связь между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, A, M) к антигену CagA *Helicobacter pylori* и минеральной плотностью поясничных позвонков L1-L4 в общей группе женщин постменопаузального возраста (n=520).

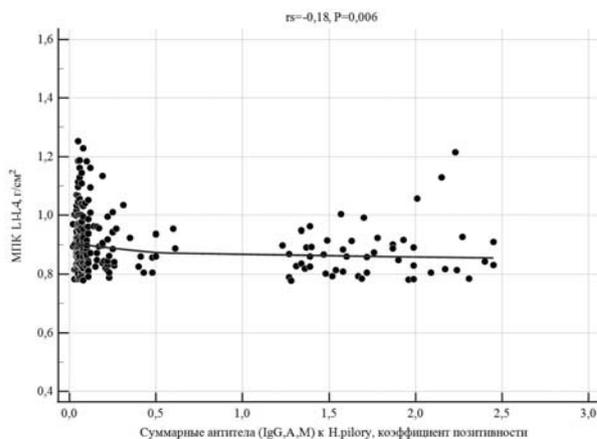


Рис. 2. Корреляционная связь между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, A, M) *Helicobacter pylori* и минеральной плотностью поясничных позвонков L1-L4 среди женщин постменопаузального возраста, имеющих остеопению (n=234).

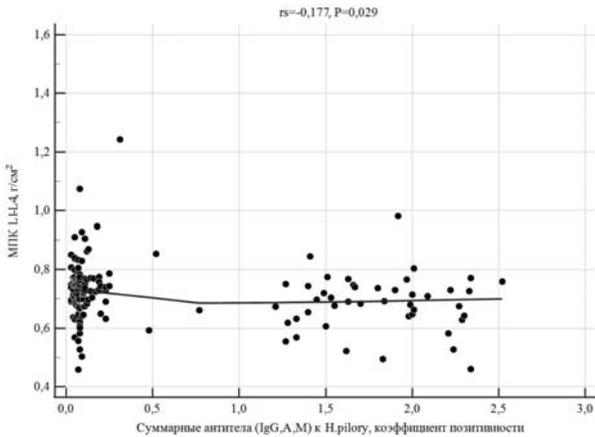


Рис. 3. Корреляционная связь между результатами тестирования на суммарные антитела (IgG, A, M) к *Helicobacter pylori* и минеральной плотностью поясничных позвонков L1-L4 среди женщин постменопаузального возраста, имеющих остеопороз (n=151).

более высокий уровень интерлейкинов определяется при инфицировании *H. pylori*-CagA+.

Кроме того, хеликобактериоз может угнетать абсорбцию кальция в кишечнике, вызывая атрофию слизистой оболочки желудка и снижая секрецию кислоты [13]. Нарушение функции желудочно-кишечной системы при поражении хеликобактером существенно снижает абсорбцию не только кальция, но и витамина D и других питательных веществ, поступление которых в организм имеет важное значение для костеобразования [24-27]. Также показано, что хеликобактерная инфекция способствует снижению уровня витамина B12, которое может привести к снижению минеральной плотности кости и увеличению частоты переломов. Истощение цианокобаламина вызывает периферическую невропатию, тем самым увеличивая риск падений и переломов [23, 28].

Влияние хеликобактерной инфекции на костную ткань может быть опосредовано также через влияние на эндокринную систему. В частности, предполагается, что хеликобактерная инфекция может угнетать продукцию у женщин эстрогенов, которые играют важную роль в костеобразовании. Это является особенно актуальным для женщин в постменопаузальный период, когда и так наблюдается снижение уровня вышеуказанных половых гормонов [29]. Кроме того, установлено, что усиление костной резорбции может возникать и за счет снижения образования грелина при хеликобактерной инфекции вследствие нарушения функции желез желудочно-кишечного тракта [30].

ВЫВОДЫ

Проведенными исследованиями установлено снижение минеральной плотности кости поясничных позвонков L1-L4 у женщин постменопаузального возраста, имеющих позитивный серологический тест на суммарные антитела к антигену CagA *H. pylori* (p<0,001). Выявленная в общей группе женщин зависимость показателей МПК поясничных позвонках L1-L4 от результатов тестирования на *H. pylori* обусловлена большими с остеопенией (p=0,012) и остеопорозом (p=0,005). Корреляционным анализом установлена отрицательная связь между результатами определения суммарных антител к *H. pylori* в иммуноферментном анализе и МПК поясничных позвонков L1-L4 у женщин как в общей группе (rs=-0,178; p<0,0001), так и в группах пациентов с остеопенией (rs=-0,18; p=0,006) и остеопорозом (rs=-0,177; p=0,029). Результаты полученных результатов могут быть использованы при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий женщинам в постменопаузальный период.

Е.С. Жадан, И.В. Шалаева

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

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ L1-L4 У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА, СЕРОПОЗИТИВНЫХ НА *HELICOBACTER PYLORI*

Цель работы: изучить минеральную плотность костной ткани поясничных позвонков L1-L4 у женщин постменопаузального возраста, инфицированных *Helicobacter pylori*.

Материал и методы. Для изучения влияния инфекции *Helicobacter pylori* на развитие остеопоротических нарушений было обследовано 520 женщин в постменопаузальном возрасте. Показатели (Me [Q1;

Q3]) возраста обследованных пациентов составили 62 [56;68] года, а длительности постменопаузального периода – 13 [7; 20] лет. Всем женщинам выполнялась денситометрия костной ткани поясничных позвонков L1-L4 методом DEXA. В образцах сыворотки крови определяли суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к антигену CagA *Helicobacter pylori*.

Результаты. Установлено, что уменьшение мине-

ральной плотности кости поясничных позвонков L1-L4 с позитивным серологическим анализом на суммарные антитела к антигену CagA *Helicobacter pylori* регистрировалось как в общей группе женщин в постменопаузе (на 7,8%; $p < 0,001$), так и в группах пациентов с остеопенией (на 3,4%; $p = 0,012$) и остеопорозом (на 5,3%; $p = 0,005$). В группе здоровых женщин ассоциаций между результатами серологического теста и показателями денситометрии костной ткани в поясничных позвонках не установлено ($p = 0,723$). Выявлена отрицательная связь между результатами определения суммарных антител к *Helicobacter pylori* в иммуноферментном анализе и минеральной плотностью кости поясничных позвонков L1-L4 у женщин в

общей группе и в группах пациентов, имеющих либо остеопению, либо остеопороз ($rs = -0,178$; $rs = -0,18$; $rs = -0,177$ соответственно; $p < 0,05$).

Выводы. Женщины постменопаузального возраста с позитивным серологическим тестом на суммарные антитела к антигену CagA *Helicobacter pylori* характеризуются уменьшением минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков L1-L4 ($p < 0,001$). Полученные результаты необходимо учитывать при назначении лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: женщины, постменопауза, минеральная плотность костной ткани, *Helicobacter pylori*.

E.S. Zhadan, I.V. Shalaeva

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

BONE MINERAL DENSITY OF L1-L4 LUMBAR VERTEBRAE IN POST-MENOPAUSAL WOMEN SEROPOSITIVE FOR HELICOBACTER PYLORI

Purpose of work: bone mineral density of the lumbar vertebrae L1-L4 was studied in postmenopausal women infected with *Helicobacter pylori*.

Material and methods. We examined 520 postmenopausal women to study the effect of *Helicobacter pylori* infection on the development of osteoporotic disorders. Indicators (Me [Q1; Q3]) of the age of the examined patients were 62 [56;68] years, and the duration of the postmenopausal period was 13 [7; 20] years. All women underwent bone densitometry of the L1-L4 lumbar vertebrae using the DEXA method. Total antibodies (IgA, IgM, IgG) to *Helicobacter pylori* CagA antigen were determined in blood serum samples.

Results. It was established that a decrease in bone mineral density of the lumbar vertebrae L1-L4 with a positive serological analysis for total antibodies to the *Helicobacter pylori* CagA antigen was recorded both in the general group of postmenopausal women (by 7.8%, $p < 0,001$), and in groups of patients with osteopenia (by

3.4%, $p = 0,012$) and osteoporosis (by 5.3%, $p = 0,005$). In the group of healthy women, associations between the results of the serological test for the pathogen and the results of bone densitometry in the lumbar vertebrae were not established ($p = 0,723$). A negative relationship was found between the results of determination of total antibodies to *Helicobacter pylori* in enzyme immunoassay and bone mineral density of the lumbar vertebrae L1-L4 in women in the general group and in groups of patients with either osteopenia or osteoporosis ($rs = -0,178$; $rs = -0,18$; $rs = -0,177$ respectively; $p < 0,05$).

Conclusions. Postmenopausal women with a positive serological test for total antibodies to *Helicobacter pylori* CagA antigen are characterized by a decrease in bone mineral density of the lumbar vertebrae L1-L4 ($p < 0,001$). The results obtained must be taken into account when prescribing therapeutic and preventive measures.

Key words: women, postmenopausal women, bone mineral density, *Helicobacter pylori*.

ЛИТЕРАТУРА

- Reshetnyak V.I., Reshetnyak T.M. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. World journal of gastroenterology. 2017; 23 (27): 4867.
- De Brito B.B., da Silva F.A., Soares A.S., Pereira V.A., Santos M.L. et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. World journal of gastroenterology. 2019; 25 (37): 5578.
- Голубкина Е.В., Левитан Б.Н., Умерова А.Р. Камнева Н.В. Некоторые эпидемиологические аспекты хеликобактериоза. Астраханский медицинский журнал. 2018; 13 (2): 6-16.
- Wu J.Y., Lee Y.C., Graham D.Y. The eradication of *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: a critical appraisal. Expert review of gastroenterology and hepatology. 2019; 13 (1): 17-24.
- Майлян Э.А., Жадан Е.С. Распространенность хеликобактерной инфекции и ее связь с остеопорозом и неврологическими заболеваниями. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2022; 26 (1): 78-83.
- Майлян Э.А., Жадан Е.С. Эпидемиология *Helicobacter*

REFERENCES

- Reshetnyak V.I., Reshetnyak T.M. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. World journal of gastroenterology. 2017; 23 (27): 4867.
- De Brito B.B., da Silva F.A., Soares A.S., Pereira V.A., Santos M.L. et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. World journal of gastroenterology. 2019; 25 (37): 5578.
- Golubkina E.V., Levitan B.N., Umerova A.R. Kamneva N.V. Some epidemiological aspects of helicobacteriosis. Astrakhan Medical Journal. 2018; 13 (2): 6-16.
- Wu J.Y., Lee Y.C., Graham D.Y. The eradication of *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: a critical appraisal. Expert review of gastroenterology and hepatology. 2019; 13 (1): 17-24.
- Mailyan E.A., Zhadan E.S. The prevalence of helicobacter infection and its connection with osteoporosis and neurological diseases. Bulletin of Hygiene and Epidemiology. 2022; 26 (1): 78-83.
- Mailyan E.A., Zhadan E.S. Epidemiology of *Helicobacter pylori*. Bulletin of Hygiene and Epidemiology. 2022; 26 (2):

- pylori. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2022; 26 (2): 171-179.
7. Mezmale L., Coelho L.G., Bordin D., Leja M. Epidemiology of Helicobacter pylori. *Helicobacter*. 2020; 25 (1): e12734.
 8. Burucoa C., Axon A. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2017; 22: e12403.
 9. Сорокин В.М., Писанов Р.В., Водопьянов А.С., Голубкина Е.В., Березняк Е.А. Сравнительный анализ генотипов штаммов Helicobacter pylori в Ростовской и Астраханской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2018; 4: 81-86.
 10. Crowe S.E. Helicobacter pylori infection. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380 (12): 1158-1165.
 11. Robinson K., Atherton J.C. The spectrum of Helicobacter-mediated diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2021; 16: 123-144.
 12. Gravina A.G., Zagari R.M., De Musis C., Romano L., Loguercio, C., Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review. *World journal of gastroenterology*. 2018; 24 (29): 3204.
 13. Kim T.J., Lee H., Min Y.W., Min B.H. et al. Cohort study of Helicobacter pylori infection and the risk of incident osteoporosis in women. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021; 36 (3): 657-663.
 14. Wang T., Li X., Zhang Q., Ge B., Zhang J., Yu L., Xiong H. Relationship between Helicobacter pylori infection and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2019; 9 (6): e027356.
 15. Chung Y.H., Gwak J.S., Hong S.W., Hyeon J.H., Lee C.M., Oh S.W., Kwon H. Helicobacter pylori: a possible risk factor for bone health. *Korean journal of family medicine*. 2015; 36 (5): 239.
 16. Gennari L., Merlotti D., Figura N., Mingiano C., Franci M.B., Lucani B., Nuti R. Infection by CagAPositive Helicobacter pylori Strains and Bone Fragility: A Prospective Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021; 36 (1); 80-89.
 17. Fisher L., Fisher A., Smith P.N. Helicobacter pylori related diseases and osteoporotic fractures (Narrative Review). *Journal of clinical medicine*. 2020; 9 (10): 3253.
 18. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018; 8 (1): 36-42.
 19. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2018; 1: 41-48.
 20. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., Глазков А.Э., Румянцева З.С. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России*. 2020; 11 (2): 6-18.
 21. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г., Румянцева З.С., Чурилов А.В., Глазков И.С., Минович Е.Д. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020; 23 (1): 133-139.
 22. Симрок В.В., Минович Е.Д., Золотухин С.Е., Ткаченко К.Е., Костецкая Н.И., Майлян Д.Э. Цитокиновый профиль у женщин с климактерическим синдромом и остеопорозом. *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии*. 2022; 2 (170): 96-103.
 23. Figueiredo C.A., Marques C.R., dos Santos Costa R., da Silva H.B.F., Alcantara-Neves N.M. Cytokines, cytokine gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection: friend or foe?. *World journal of gastroenterology*. 2014; 20 (18): 5235.
 24. Майлян Э.А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Проблемы остеологии*. 2015; 18 (2): 3-11.
 25. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма 283 A> G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы. *Актуальные проблемы медицины*. 2017; 38 (12): 171-179.
 26. Mezmale L., Coelho L.G., Bordin D., Leja M. Epidemiology of Helicobacter pylori. *Helicobacter*. 2020; 25 (1): e12734.
 27. Burucoa C., Axon A. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2017; 22: e12403.
 28. Sorokin V.M., Pisanov R.V., Vodopyanov A.S., Golubkina E.V., Berezhnyak E.A. Comparative analysis of genotypes of Helicobacter pylori strains in the Rostov and Astrakhan regions. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2018; 4: 81-86.
 29. Crowe S.E. Helicobacter pylori infection. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380 (12): 1158-1165.
 30. Robinson K., Atherton J.C. The spectrum of Helicobacter-mediated diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2021; 16: 123-144.
 31. Gravina A.G., Zagari R.M., De Musis C., Romano L., Loguercio, C., Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review. *World journal of gastroenterology*. 2018; 24 (29): 3204.
 32. Kim T.J., Lee H., Min Y.W., Min B.H. et al. Cohort study of Helicobacter pylori infection and the risk of incident osteoporosis in women. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021; 36 (3): 657-663.
 33. Wang T., Li X., Zhang Q., Ge B., Zhang J., Yu L., Xiong H. Relationship between Helicobacter pylori infection and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2019; 9 (6): e027356.
 34. Chung Y.H., Gwak J.S., Hong S.W., Hyeon J.H., Lee C.M., Oh S.W., Kwon H. Helicobacter pylori: a possible risk factor for bone health. *Korean journal of family medicine*. 2015; 36 (5): 239.
 35. Gennari L., Merlotti D., Figura N., Mingiano C., Franci M.B., Lucani B., Nuti R. Infection by CagAPositive Helicobacter pylori Strains and Bone Fragility: A Prospective Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021; 36 (1); 80-89.
 36. Fisher L., Fisher A., Smith P.N. Helicobacter pylori related diseases and osteoporotic fractures (Narrative Review). *Journal of clinical medicine*. 2020; 9 (10): 3253.
 37. Mailyan E.A., Reznichenko N.A., Ignatenko G.A. Serum cytokine levels in postmenopausal osteoporosis. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2018; 8 (1): 36-42.
 38. Mailyan E.A., Reznichenko N.A., Ignatenko G.A. The levels of hormones and markers of bone metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Medical and social problems of the family*. 2018; 1: 41-48.
 39. Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich E.D., Churilov A.V., Mailyan E.A., Glazkov A.E., Rummyantseva Z.S. The role of cytokines in bone remodeling and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2020; 11 (2): 6-18.
 40. Ignatenko G.A., Mailyan E.A., Nemsadze I.G., Rummyantseva Z.S., Churilov A.V., Glazkov I.S., Mirovich E.D. The role of cytokines in bone tissue remodeling in norm and pathology. *Tauride medico-biological Bulletin*. 2020; 23 (1): 133-139.
 41. Simrok V.V., Mirovich E.D., Zolotukhin S.E., Tkachenko K.E., Kostetskaya N.I., Mailyan D.E. Cytokine profile in women with menopausal syndrome and osteoporosis. *Problems of environmental and medical genetics and clinical immunology*. 2022; 2 (170): 96-103.
 42. Figueiredo C.A., Marques C.R., dos Santos Costa R., da Silva H.B.F., Alcantara-Neves N.M. Cytokines, cytokine gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection: friend or foe?. *World journal of gastroenterology*. 2014; 20 (18): 5235.
 43. Mailyan E.A. Modern ideas about the etiology and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Problems of osteology*. 2015; 18 (2): 3-11.
 44. Mailyan E.A. Associations of polymorphism 283 A> G (BSMI) of the vitamin D receptor gene with osteoporosis in women depending on the duration of postmenopause. *Actual problems of medicine*. 2017; 38 (12): 12-21.
 45. Mailyan E.A., Reznichenko N.A., Mailyan D.E. Regulation of bone metabolism by vitamin D. *Medical Bulletin of the*

- 12-21.
26. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани. Медицинский вестник Юга России. 2017; 1: 12-20.
 27. Майлян Э.А., Эседова А.Э., Резниченко Н.А., Румянцева З.С., Идрисова М.А., Зяблицев Д.В., Костецкая Н.И., Ворожко А.А. Роль витамина D в регуляции иммунных факторов, участвующих в патогенезе постменопазального остеопороза. Таврический медико-биологический вестник. 2021; 3: 97-104.
 28. Yang G.T., Zhao H.Y., Kong Y., Sun N.N., Dong A.Q. Correlation between serum vitamin B12 level and peripheral neuropathy in atrophic gastritis. World Journal of Gastroenterology. 2018; 24 (12): 1343.
 29. Merlotti D., Mingiano C., Valenti, R., Cavati G., Calabrese M., Pirrotta F., Gennari, L. Bone Fragility in Gastrointestinal Disorders. International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23 (5): 2713.
 30. Mantero P., Matus G.S., Corti R.E., Cabanne A.M., de Palma G.G. Z., Olid L.M., Goldman C.G. Helicobacter pylori and corpus gastric pathology are associated with lower serum ghrelin. World journal of gastroenterology. 2018; 24 (3): 397.
 - South of Russia. 2017; 1: 12-20.
 27. Mailyan E.A., Esedova A.E., Reznichenko N.A., Rummyantseva Z.S., Idrisova M.A., Zyablitsev D.V., Kostetskaya N.I., Vorozhko A.A. The role of vitamin D in the regulation of immune factors involved in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. Tauride medico-biological Bulletin. 2021; 3: 97-104.
 28. Yang G.T., Zhao H.Y., Kong Y., Sun N.N., Dong A.Q. Correlation between serum vitamin B12 level and peripheral neuropathy in atrophic gastritis. World Journal of Gastroenterology. 2018; 24 (12): 1343.
 29. Merlotti D., Mingiano C., Valenti, R., Cavati G., Calabrese M., Pirrotta F., Gennari, L. Bone Fragility in Gastrointestinal Disorders. International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23 (5): 2713.
 30. Mantero P., Matus G.S., Corti R.E., Cabanne A.M., de Palma G.G. Z., Olid L.M., Goldman C.G. Helicobacter pylori and corpus gastric pathology are associated with lower serum ghrelin. World journal of gastroenterology. 2018; 24 (3): 397.

УДК 616.718.19-001-007.17:616.4:616.8]-092

Р.А. Жиляев

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

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО ЗВЕНА ПАТОГЕНЕЗА ТРАВМАТИЧЕСКОГО ШОКА У ЛИЦ СО СТАБИЛЬНЫМИ И НЕСТАБИЛЬНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТАЗОВОГО КОЛЬЦА И ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Удельный вес повреждений таза в общей структуре травматизма отличается тенденцией к постоянному росту [1]. При этом ежегодно увеличиваются частота инвалидизации пострадавших, тяжесть сочетанных и множественных повреждений, а доля сочетанной травмы составляет 60-70% всех повреждений таза [2]. Открытые переломы костей таза – тяжелые и смертельные травмы, имеют частоту 2-4% от общего числа переломов таза, однако уровень смертности при них достигает 30-50% [3]. Значительной сохраняется доля повреждений тазового кольца при кататравме и чрезвычайных ситуациях [4]. Все это подтверждает социальную значимость проблемы и актуальность изучения патогенетических механизмов травм тазового кольца.

Тактика лечения пациентов с травматическими переломами костей таза зависит от локализации перелома, возможных осложнений и сопутствующих повреждений.

Повреждения таза и тканей тазовой области, травмы других сегментов скелета и внутренних органов вызывают изменения в деятельности центральной нервной системы, сердечно – сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, что сопровождается нарушением обменных процессов, которые следуют как ответная реакция на травму, кровопотерю и носят динамический характер. Степень повреждения этих изменений обуславливает тяжесть состояния пострадавших.

Результаты лечения пострадавших с повреждениями таза находятся в прямой зависимости от тяжести травмы, наличия и характера повреждений других сегментов скелета и внутренних органов, своевременности диагностики и полноценности лечебных мероприятий, а также возраста пострадавшего, состояния адаптационно-компенсаторных систем организма, анатомо-морфологических особенностей и ряда других факторов [4].

В последние годы существенно возрос научный и практический интерес к проблеме различных проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [5-8]. По происхождению и частоте встречаемости в клинической практике наибольшую группу составляют недифференцированные дисплазии соединительной ткани, объединенные термином синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Основной характеристикой данного синдрома является широкий спектр клинических проявлений без определенной четкой клинической манифестации [5, 6, 8].

Предполагается, что наличие признаков ДСТ у пострадавших при различных повреждениях тазового кольца может влиять на тяжесть и течение травматической болезни и шока, длительность госпитализации, осложнения и исходы, а также инвалидизацию такого контингента пострадавших. Однако в научной литературе эти взаимосвязи в достаточной мере не освещены.

Нарушения нейроэндокринных регуляторных систем при травмах таза заслуживает особого внимания со стабильными и нестабильными повреждениями тазового кольца.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности нейроэндокринного звена патогенеза травмы таза у пострадавших с дисплазией соединительной ткани.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ историй болезни 211 больных с повреждениями костей таза, находившихся на лечении в ортопедо-травматологических отделениях в 2016-2021 гг., и 40 пациентов контрольной группы и группы сравнения.

© Р.А. Жиляев, 2022

© Университетская Клиника, 2022

Дизайн исследования: ретроспективное когортное исследование: случай – контроль. Критерий исключения – тяжёлая сочетанная травма, тяжёлая полиорганная патология, преждевременная выписка из стационара по настоянию пациента.

Пациенты были распределены по группам, в зависимости от типа перелома костей таза (стабильный или нестабильный) и степени травматического шока.

В результате работы с клиническими данными, были проанализированы следующие нейроэндокринные показатели у пострадавших: вазопрессин, пмоль/л; адренокортикотропный гормон (АКТГ, пмоль/л); кортизол, нмоль/л; альдостерон, пмоль/л; ангиотензин-II, пг/мл.

Для получения математических результатов были использованы лицензионные программы Microsoft Office Excel (v. 14.0.7237.5000 32-разрядная, номер продукта: 02260-018-0000106-48881, Microsoft Corporation, 2010) и MedStat v. 5.2 (Copyright © 2003-2019), а также математический критерий Д’Агостино-Пирсона для проверки распределения на нормальность, методы описательной статистики, ранговая корреляция Спирмена, сравнение центральных тенденций

двух независимых выборок, W-критерий Вилкоксона, сравнение доли для двух групп, угловое преобразование Фишера (с учетом поправки Йейтса), расчёт отношения рисков, критерий χ^2 (Chi-square).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате наших исследований были выявлены особенности нейроэндокринных нарушений при стабильном переломе костей таза с развитием травматического шока лёгкой степени тяжести. Стабильный перелом костей таза с последующим развитием травматического шока лёгкой степени тяжести логично активировал стрессорные нейроэндокринные системы организма (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) (табл. 1.).

Стоит отметить, что при этом статистически значимо по отношению к группе контроля повышались уровни вазопрессина на 60% ($p < 0,001$), АКТГ на 17% ($p < 0,01$), кортизола на 93% ($p < 0,001$), альдостерона на 24% ($p < 0,001$) и ангиотензина-II на 46% ($p < 0,001$). Интересно, что повышение уровня АКТГ на 17% ($p < 0,01$) вызывало повышение уровня кортизола в крови

Таблица 1.

Нейроэндокринные показатели при стабильном переломе костей таза с развитием травматического шока лёгкой степени тяжести

Показатель	Контроль	Шок 1 ст., стабильный перелом без ДСТ	% к группе контроля, р	Шок 1 ст., стабильный перелом с ДСТ	% к группе контроля, р	% к группе без ДСТ, р
Вазопрессин, пмоль/л	3,74±0,18	5,98±0,29	160, $p < 0,001$	6,05±0,3	162, $p < 0,001$	101, $p > 0,05$
АКТГ, пмоль/л	2,41±0,11	2,46±0,12	117, $p < 0,01$	3,01±0,15	125, $p < 0,001$	122, $p < 0,001$
Кортизол, нмоль/л	310±17,1	598±29,9	193, $p < 0,001$	639±31,9	206, $p < 0,001$	107, $p < 0,05$
Альдостерон, пмоль/л	128±6,42	159±7,95	124, $p < 0,001$	164±8,2	128, $p < 0,001$	103, $p > 0,05$
Ангиотензин-II, пг/мл	14,5±0,52	21,2±1,06	146, $p < 0,001$	21,8±1,09	150, $p < 0,001$	103, $p > 0,05$

Таблица 2.

Нейроэндокринные показатели при нестабильном переломе костей таза с развитием травматического шока лёгкой степени тяжести

Показатель	Шок 1 ст., нестабильный перелом без ДСТ	% к группе контроля, р	Шок 1 ст., нестабильный перелом с ДСТ	% к группе контроля, р	% к группе без ДСТ, р
Вазопрессин, пмоль/л	6,21±0,31	166, $p < 0,001$	6,81±0,34	182, $p < 0,001$	110, $p < 0,01$
АКТГ, пмоль/л	3,04±0,15	126, $p < 0,001$	3,62±0,18	150, $p < 0,001$	119, $p < 0,001$
Кортизол, нмоль/л	645±32,3	208, $p < 0,001$	682±34,1	220, $p < 0,001$	106, $p < 0,05$
Альдостерон, пмоль/л	166±8,3	130, $p < 0,001$	212±10,6	166, $p < 0,001$	128, $p < 0,001$
Ангиотензин-II, пг/мл	22,3±1,12	154, $p < 0,001$	34,1±1,7	235, $p < 0,001$	153, $p < 0,001$

почти в два раза. Это может быть объяснено не только повышением секреции кортизола в пучковой зоне коры надпочечниковых желез, но и снижением связывающей способности транскортина и альбуминов и снижением конъюгации и экскреции кортизола в печени.

Наличие ДСТ у пациентов с шоком лёгкой степени тяжести отражалось на реактивности стрессорных нейроэндокринных систем организма, в особенности на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой. Так, уровень АКТГ у пациентов с наличием ДСТ статистически значимо был на 22% выше ($p < 0,001$), а уровень кортизола на 7% ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов без наличия ДСТ. При этом статистически значимых отличий по уровню гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с наличием или отсутствием ДСТ выявлено не было ($p > 0,05$).

Также были выявлены особенности нейроэндокринных нарушений при нестабильном переломе костей таза с развитием травматического шока лёгкой степени тяжести. Нестабильные переломы костей таза с последующим развитием травматического шока лёгкой степени тяжести также как и при стабильных переломах ак-

тивировали стрессорные нейроэндокринные системы организма (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и ренин-ангиотензин-альдостероновую). Причём их активация в среднем статистически значимо была выше ($p < 0,05$), чем при стабильных переломах (табл. 2.).

Более интересны полученные нами факты, что при нестабильных переломах костей таза наличие ДСТ отражается не только на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, но в большей степени на ренин-ангиотензин-альдостероновой. Так уровень вазопрессина был на 10% ($p < 0,01$) выше, уровень альдостерона на 28% ($p < 0,001$) выше, а уровень ангиотензина II на 53% ($p < 0,001$) выше у пациентов с наличием ДСТ, чем у пациентов без наличия ДСТ. Активация РААС говорит о возможной массивной кровопотере, которая является следствием наличия и смещения отломков. Обнаруженные нами корреляционные связи ($r = 0,636$; $p < 0,05$) между наличием ДСТ и наличием осколков и их смещением подтверждают наше предположение. Беря во внимание опосредованную связь ДСТ с осколками и их смещением, которые могут повреждать близлежащие сосуды и нервы, а также то, что сосуды располагаются в рыхлой клетчат-

Таблица 3.

Нейроэндокринные показатели при стабильном переломе костей таза с развитием травматического шока средней степени тяжести

Показатель	Шок 2 ст., ста- бильный пере- лом без ДСТ	% к группе контроля, р	Шок 2 ст., ста- бильный пе- релом с ДСТ	% к группе контроля, р	% к груп- пе без ДСТ, р
Вазопрессин, пмоль/л	6,92±0,35	185, $p < 0,001$	7,18±0,36	192, $p < 0,001$	104, $p > 0,05$
АКТГ, пмоль/л	3,71±0,19	154, $p < 0,001$	4,09±0,2	170, $p < 0,001$	110, $p < 0,05$
Кортизол, нмоль/л	707±35,3	228, $p < 0,001$	735±36,7	237, $p < 0,001$	104, $p > 0,05$
Альдостерон, пмоль/л	218±10,9	170, $p < 0,001$	241±12,0	188, $p < 0,001$	110, $p < 0,05$
Ангиотензин-II, пг/мл	34,7±1,73	239, $p < 0,001$	35,5±1,78	245, $p < 0,001$	102, $p > 0,05$

Таблица 4.

Нейроэндокринные показатели при нестабильном переломе костей таза с развитием травматического шока средней степени тяжести

Показатель	Шок 2 ст., не- стабильный пе- релом без ДСТ	% к группе контроля, р	Шок 2 ст., не- стабильный пе- релом с ДСТ	% к группе контроля, р	% к груп- пе без ДСТ, р
Вазопрессин, пмоль/л	7,29±0,36	195, $p < 0,001$	7,67±0,38	205, $p < 0,001$	105, $p < 0,05$
АКТГ, пмоль/л	4,27±0,21	177, $p < 0,001$	4,46±0,22	185, $p < 0,001$	104, $p > 0,05$
Кортизол, нмоль/л	738±36,9	238, $p < 0,001$	760±37,9	245, $p < 0,001$	103, $p > 0,05$
Альдостерон, пмоль/л	243±12,2	190, $p < 0,001$	260±12,9	203, $p < 0,001$	107, $p < 0,05$
Ангиотензин-II, пг/мл	40,6±2,03	280, $p < 0,001$	47,6±2,38	328, $p < 0,001$	117, $p < 0,01$

ке и дисплазия может влиять на состояние сосудистой стенки и повреждение её при нестабильных травмах таза, поэтому можно косвенно говорить и о взаимосвязи между ДСТ и тяжестью кровопотери (между наличием ДСТ и наличием шока при травмах таза со смещением). То есть наличие ДСТ может являться предиктором развития шокового состояния.

Также выявлены особенности при стабильном переломе костей таза с последующим развитием травматического шока средней степени тяжести, который в большей степени, чем при развитии шока лёгкой степени тяжести, активировал стрессорные нейроэндокринные системы организма (табл. 3.).

Как видно из результатов, статистически значимо по отношению к группе контроля повышались уровни вазопрессина на 85% ($p < 0,001$), АКТГ на 54% ($p < 0,001$), кортизола на 128% ($p < 0,001$), альдостерона на 70% ($p < 0,001$) и ангиотензина-II на 139% ($p < 0,001$).

Наличие ДСТ у пациентов с шоком средней степени тяжести также, как и при развитии шока лёгкой степени тяжести, отражалось на реактивности стрессорных нейроэндокринных систем организма. Так, уровень АКТГ и уровень альдостерона у пациентов с наличием ДСТ статистически значимо были на 10% выше ($p < 0,05$), чем у пациентов без наличия ДСТ. Этот факт подтверждает данные, что помимо общепризнанной теории в продукции и секреции альдостерона участвует как РААС, так и нефизиологические уровни АКТГ.

Нестабильные переломы костей таза с последующим развитием травматического шока средней степени тяжести также активировали

стрессорные нейроэндокринные системы организма. Причём их активация также, как и при шоке лёгкой степени тяжести в среднем статистически значимо была выше ($p < 0,05$), чем при стабильных переломах (табл. 4.).

Как видно, более интересны полученные нами факты, что при нестабильных переломах таза наличие ДСТ практически не отражалось на реактивности ГГНС и РААС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие ДСТ у пациентов с шоком лёгкой степени тяжести отражается на реактивности стрессорных нейроэндокринных систем организма, в особенности на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой. Нестабильные переломы костей таза с последующим развитием травматического шока лёгкой степени тяжести, также как и при стабильных переломах, активируют стрессорные нейроэндокринные системы организма – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и ренин-ангиотензин-альдостероновую. При нестабильных переломах костей таза наличие ДСТ отражается не только на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, но в большей степени на ренин-ангиотензин-альдостероновой. Таким образом, наличие ДСТ может являться предиктором развития шокового состояния.

Выявленные особенности нейроэндокринного звена патогенеза травмы таза у пострадавших с признаками дисплазии соединительной ткани позволяют определять диагностические факторы риска и антириска осложнений и неблагоприятных исходов при различных переломах костей таза.

Р.А. Жиляев

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

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО ЗВЕНА ПАТОГЕНЕЗА ТРАВМАТИЧЕСКОГО ШОКА У ЛИЦ СО СТАБИЛЬНЫМИ И НЕСТАБИЛЬНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТАЗОВОГО КОЛЬЦА И ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Цель исследования: выявить особенности нейроэндокринного звена патогенеза травмы таза у пострадавших и с дисплазией соединительной ткани. Нами проведен анализ историй болезни 211 больных с повреждениями костей таза, находившихся на лечении в травматологических отделениях Республиканского травматологического центра и Центральной городской больницы № 17 г. Донецка Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики с 2016 года по 2021 год и 40 пациентов контрольной и группы сравнения. Пациенты были распределены по группам, в зависимости от типа перелома костей таза (стабильный или нестабильный) и степени травматического шока. В результате работы с клиническими данными, были проанализированы сле-

дующие нейроэндокринные показатели у пострадавших: вазопрессин, пмоль/л; адренкортикотропный гормон (АКТГ, пмоль/л); кортизол, нмоль/л; альдостерон, пмоль/л; ангиотензин-II, пг/мл. Определены нейроэндокринные нарушения в патогенезе травмы таза у лиц с признаками ДСТ. Полученные статистически значимые различия по нейроэндокринным показателям а также корреляционные связи в последующем мы сможем применить в диагностико-прогностических алгоритмах с использованием диагностических коэффициентов для различных факторов риска и антириска осложнений и неблагоприятных исходов травмы таза у лиц с признаками ДСТ.

Ключевые слова: патогенез, травма таза, дисплазия соединительной ткани.

R.A. Zhilyaev

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

PECULIARITIES OF THE NEUROENDOCRINE LINK IN THE PATHOGENESIS OF TRAUMATIC SHOCK IN PERSONS WITH STABLE AND UNSTABLE PELVIC RING INJURIES AND DYSPLASIA OF THE CONNECTIV TISSUE

Purpose: to identify the peculiarities of the neuroendocrine link in the pathogenesis of pelvic trauma in patients with connective tissue dysplasia. We analyzed the case histories of 211 patients with pelvic bone injuries who were treated in the trauma departments of the Republican Trauma Center and Central City Hospital №17 in Donetsk. Donetsk Ministry of Health of the Donetsk People's Republic from 2016 to 2021 and 40 patients of the control and comparison groups. The patients were divided into groups depending on the type of pelvic bone fracture (stable or unstable) and the degree of traumatic shock. Working with clinical data, we analyzed the following neuroendocrine parameters in the injured pa-

tients: vasopressin, pmol/L; adrenocorticotrophic hormone (ACTH, pmol/L); cortisol, nmol/L; aldosterone, pmol/L; angiotensin-II, pg/ml. Neuroendocrine abnormalities in the pathogenesis of pelvic trauma in persons with signs of the DCT were determined. The obtained statistically significant differences in neuroendocrine indices as well as correlation relations will be later applied in diagnostic and prognostic algorithms using diagnostic coefficients for various risk factors and anti-risk complications and unfavorable outcomes of pelvic trauma in persons with signs of the DCT.

Key words: pathogenesis, pelvic trauma, dysplasia of the connective tissue.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорожно-транспортный травматизм: доклад ВОЗ, 2015 г. URL: https://www.who.int/violence_injury_prevention/ru/
2. Заболеваемость населения по основным классам болезней 2015-2020. URL: <https://www.gks.ru/>
3. Показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики за 2014-2020 года (статистические материалы). URL: <http://rcozmsit.zdravdnr.ru>
4. Городник Г.А., Ельский В.Н., Смирнова Н.Н., Стрельченко Ю.И., Онищенко Е.В. Патогенез боевой травмы (обзор литературных данных). Архив клинической и экспериментальной медицины. 2015; 24 (1): 51-57.
5. Гладких Н.Н. Дисрегуляция сердечно-сосудистой системы и возможности ее ранней диагностики при синдроме дисплазии соединительной ткани: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Ставрополь; 2002. 22.
6. Мицкевич В.А. Неврологические проявления системной ДСТ у подростков: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Минск; 2006. 22.
7. Allamprese P., Affimonelli R., Gigante M.R. Work-related musculoskeletal diseases: experience of INAIL of the Apulia region 1988-2001. G. Ital Med lov Ergon. 2005; 27 (2): 176-179.
8. Виноградов А.Ф., Румянцева Г.Н., Рассказов О.В. Тактика хирургической коррекции заболеваний костной системы у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. 2011; 2: 112-116.

REFERENCES

1. Dorozhno-transportnyi travmatizm: doklad VOZ, 2015 g. URL: https://www.who.int/violence_injury_prevention/ru/ (in Russian).
2. Zaboлеваemost' naseleniya po osnovnym klassam boleznei 2015-2020. URL: <https://www.gks.ru/> (in Russian).
3. Pokazateli zdorov'ya naseleniya i deyatel'nosti uchrezhdenii zdravookhraneniya Donetskoi Narodnoi Respubliki za 2014-2020 goda (statisticheskie materialy). URL: <http://rcozmsit.zdravdnr.ru> (in Russian).
4. Gorodnik G.A., El'skii V.N., Smirnova N.N., Strel'chenko Yu.I., Onishchenko E.V. Patogenez boevoi travmy (obzor literaturnykh dannykh). Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny. 2015; 24 (1): 51-57 (in Russian).
5. Gladkikh N.N. Disregulyatsiya serdechno-sosudistoi sistemy i vozmozhnosti ee rannei diagnostiki pri sindrome displazii soedinitel'noi tkani: avtoref. ... dis. kand. med. nauk. Stavropol'; 2002. 22 (in Russian).
6. Mitskevich V.A. Nevrologicheskie proyavleniya sistemnoi DST u podrostkov: avtoref. ... dis. kand. med. nauk. Minsk; 2006. 22 (in Russian).
7. Allamprese P., Affimonelli R., Gigante M.R. Work-related musculoskeletal diseases: experience of INAIL of the Apulia region 1988-2001. G. Ital Med lov Ergon. 2005; 27 (2): 176-179.
8. Vinogradov A.F., Rumyantseva G.N., Rasskazov O.V. Taktika khirurgicheskoi korrektsii zabolevanii kostnoi sistemy u detei s nedifferentsirovannoi displaziei soedinitel'noi tkani. Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noi tkani. 2011; 2: 112-116 (in Russian).

УДК 616-008+615.254.4

**А.Э. Багрий, В.А. Ефременко, И.А. Голодников, В.А. Багрий,
А.Н. Гончаров, В.Б. Кривущев**

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

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРА 2 В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Подходы к контролю гликемии у лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа уже сейчас не должны ограничиваться стремлением к достижению и поддержанию целевого уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1C). В настоящее время существуют классы сахароснижающих препаратов, которые наряду с эффективным снижением гликемии способны обеспечивать значимые органопротективные эффекты. Одним из таких новых классов сахароснижающих препаратов являются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (иНГЛТ-2). До настоящего времени эти препараты отечественному врачу широкой практики мало известны, они достаточно дороги, в связи с чем используются весьма редко и должного места в назначениях не находят. Между тем, их возможность благоприятно влиять на сердечно-сосудистый (СС) и почечный прогноз у лиц с СД 2 типа, а также лиц без диабета позволяют рассчитывать на расширение их применения в эндокринологической, кардиологической и нефрологической практике.

Современные данные указывают на то, что количество больных СД в мире за последние 10 лет выросло более, чем в 2 раза. К концу 2017 года их численность превысила 425 млн. человек. Международная диабетическая федерация прогнозирует, что к 2045 г. СД будет страдать 629 млн. человек [1].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) встречается примерно у 1,5% взрослого населения, а среди лиц старше 60 лет ее распространенность достигает 10%. Распространенность ХСН среди лиц с СД 2 типа достигает 9-22%, что в 4-6 раз выше, чем у лиц без сопутствующего диабета. Сочетание ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и СД 2 типа по данным крупных мета-анализов является значимым фактором риска смерти. У этих людей риск декомпенсации ХСН в 2 раза выше, также они демонстрируют более высокую частоту повторных поступлений в стационар по поводу ХСН и более низкое качество жизни. Среди больных СД 2 типа и ХСН с сохранной ФВ ЛЖ

также увеличен риск декомпенсации сердечной недостаточности и смерти [2].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – ведущая причина заболеваемости, инвалидизации и смертности населения развитых стран. На долю ИБС приходится 75% причин смерти от СС заболеваний [3]. У больных СД 2 типа ИБС регистрируется в 2-4 раза чаще, чем у людей того же возраста без СД. Смертность при развитии острого коронарного синдрома у таких лиц выше в 2-3 раза. У них чаще диагностируется диффузное поражение коронарных артерий, имеется большая вероятность рестеноза в месте имплантации стента и более высокая частота развития таких осложнений, как: кардиогенный шок, фатальные нарушения ритма [4].

Диабетическая нефропатия (ДН) – классическое осложнение СД. При СД 2 типа развивается в 40% случаев [3]. В настоящее время, ДН является ведущей причиной терминальной стадии почечной недостаточности в мире. Удельный вес лиц с ДН среди больных, получающих заместительную почечную терапию, достигает 40% [1, 5, 6]. Так же, ДН ассоциирована со значительным ухудшением СС прогноза [7, 8].

Механизм действия иНГЛТ-2 заключается в комбинации нескольких эффектов.

1. Сахароснижающий эффект. Связан со способностью иНГЛТ-2 снижать реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах нефронов и вызывать глюкозурию. В основе данного эффекта лежит селективное ингибирование трансмембранного переносчика (натрий-глюкозного ко-транспортера). Эта мембранная структура обеспечивает реабсорбцию до 90% глюкозы, возвращаемой в кровь из первичной мочи. При нормальных значениях глюкозы крови иНГЛТ-2 способствует экскреции 50-80 г глюкозы в сутки. В случае гипергликемии и гиперфльтрации

у больных СД 2 типа глюкозурия может превышать 100 г в сутки [9]. Применение иНГЛТ-2 связано с низкими рисками гипогликемии в связи с тем, что со снижением гликемии происходит уменьшение гипогликемических эффектов препарата. Индуцируемая глюкозурия вызывает мобилизацию жирных кислот из депо и приводит к снижению массы тела. Кроме того, при монотерапии канаглифлозином отмечались уменьшение уровня триглицеридов и повышение уровня липопротеидов высокой плотности [10-12].

2. Натрийуретический эффект. Параллельно снижению реабсорбции глюкозы уменьшается реабсорбция ионов натрия, усиливается натрийурез. Это способствует умеренному снижению артериального давления (АД) без активации симпатoadреналовой системы и увеличения частоты сердечных сокращений. Натрийурез и снижение АД запускают механизм тубулогломерулярной обратной связи, что приводит к уменьшению интрагломерулярного давления и устранению гиперfiltrации [13]. Именно эти эффекты играют важную роль в ренопротективном действии иНГЛТ-2 и синергичны соответствующему действию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и сартанов [9, 12]. Их совместное применение рассматривается как весьма желательное [9]. Кроме того, снижение нагрузки давлением на ЛЖ оказывает позитивное влияние на гемодинамику и состояние миокарда в целом.

3. Диуретический эффект. Преимущественно связан с осмотическим диурезом вследствие индуцированной глюкозурии и натрийурии. Комбинация этих эффектов оказывает позитивное влияние на течение сердечной недостаточности, что отмечается в ряде рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) [2, 14, 15]. Препараты способны потенцировать эффекты петлевых диуретиков [16, 17].

4. Плейотропные эффекты. При приеме иНГЛТ-2 выделяют ряд плейотропных эффектов, не связанных с влиянием препарата на гликемию [18]:

- локальное ингибирование натрий-глюкозного ко-транспортера в тканях миокарда и поджелудочной железы приводит к снижению поступления натрия и глюкозы и к уменьшению продукции активных водородных радикалов, снижению оксидативного стресса [18, 19];
- благоприятное влияние на натрий-водородные трансэпителиальные транспортеры в сосудах сердца и почек. Гиперфункция этого транспортного белка приводит к перегрузке клеток ионами натрия и кальция, что отрицательно влияет на течение ХСН [18];

- усиление реабсорбции кетоновых тел в проксимальных канальцах с улучшением локального обеспечения альтернативными источниками энергии и улучшением работы митохондрий в почках и миокарде. Кетоновые тела способны служить дополнительными источниками энергии для истощенного миокарда (так называемый адаптивный процесс окисления кетоновых тел). иНГЛТ-2 улучшают липидный профиль, повышая уровень липопротеидов высокой плотности, снижая концентрацию липопротеидов низкой и очень низкой плотности в плазме крови [10-12, 18];

- противовоспалительные, антиоксидантные и антифибротические эффекты в почках, миокарде, печени и сосудах [18, 20];

- замедление ремоделирования миокарда. Вследствие противовоспалительных и антифибротических эффектов иНГЛТ-2 происходит уменьшение массы и размера ЛЖ, уменьшение напряжения стенки и улучшению систолической и диастолической функции миокарда [18, 21-23];

- уменьшение гиперурикемии. Индуцируемая глюкозурия увеличивает секрецию мочевой кислоты проксимальными канальцами [23, 24];

- снижение содержания жира в эпикарде, улучшение аутофагии и лизосомальной деградации [18, 21, 23];

- увеличение содержания эритропоэтина и гематокрита. Улучшение эритропоэза приводит к повышению доставки кислорода к миокарду и периферическим тканям, уменьшая клинические проявления ХСН [2, 18];

- увеличение вазодилатации [22].

Ниже представлены результаты трех масштабных РКИ, проведенных с иНГЛТ-2 у лиц с ХСН за последние годы.

EMPA-REG OUTCOME 2015 г. (эмпаглифлозин). 7020 больных (средний возраст 63 года) с СД 2 типа (у 58% давность более 10 лет, средний НВА1С – 8,1%) с высоким СС риском (хроническая ИБС – у 76%; перенесенный инфаркт миокарда – у 47%; ХСН – у 10%; ХБП ≥3 стадии – у 26%). Все больные получали полноценную сахароснижающую и вазо-кардиопротекторную терапию (иАПФ или сартаны – 80%; β-адреноблокаторы (β-АБ) – 65%; диуретики – 43%; статины – 81%; ацетилсалициловая кислота – 90%), в соответствии с имеющимися стандартами. Рандомизация 1:1:1 на 3 группы: прием эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут, 25 мг/сут или плацебо. Длительность наблюдения в среднем – 3,1 года. Первичная конечная точка – СС смерть + несмертельный инфаркт миокарда + несмертельный инсульт. Результаты – в «группах эмпаглифлозина» в сравнении с «группой плацебо»:

• достоверное снижение НВА1С на 0,54-0,60%;

• умеренное достоверное снижение массы тела, окружности живота, уровня мочевого кислоты, систолического и диастолического АД;

• первичная конечная точка – достоверное снижение на 14%, <0,001;

• общая смертность – достоверное снижение на 32%, <0,001;

• СС смертность – достоверное снижение на 38%, <0,001;

• частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН – достоверное снижение на 35%, $p = 0,002$;

• частота инфарктов миокарда – недостоверная тенденция к снижению;

• нет различий в частота смертельных и не смертельных мозговых инсультов и транзиторных ишемических атак;

• благоприятное влияние эмпаглифлозина на СС прогноз существенно не зависело от его дозы;

• переносимость: частота побочных эффектов в целом между группами значимо не различалась; в «группах эмпаглифлозина» выше инфекций мочеполовой системы; отмена препарата из-за побочных эффектов – 17,3% в «группах эмпаглифлозина» и 19,4% – в «группе плацебо», $p < 0,01$ [25].

CANVAS Program 2017 г. (канаглифлозин). 10142 больных (средний возраст 63 года) с СД 2 типа (средняя давность 13,5 лет, средний НВА1С -8,3%) с высоким СС риском (хроническая ИБС – у 55%; АГ – у 90%; ХСН – у 14%; ДН – у 18%). Все больные получали полноценную сахароснижающую и вазо-кардиопротекторную терапию (иАПФ или сартаны – 80%; β -АБ – 54%; диуретики – 44%; статины – 75%; анти тромботики – 74%; метформин – 77%; сульфонилмочевина – 43%; инсулин – 50%), в соответствии с имеющимися стандартами. Рандомизация 1:1:1 на 3 группы: прием канаглифлозина в дозе 100 мг/сут, 300 мг/сут или плацебо. Длительность наблюдения в среднем – 188,2 недели. Первичная конечная точка – СС смерть + несмертельный инфаркт миокарда + несмертельный инсульт. Результаты – в «группах канаглифлозина» в сравнении с «группой плацебо»:

• НВА1С – достоверное снижение на 0,58%;

• умеренное, но достоверное снижение массы тела, систолического и диастолического АД;

• первичная конечная точка – достоверное снижение на 14%, <0,001;

• частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН – достоверное снижение на 33%, $p = 0,001$;

• частота прогрессирования альбуминурии – достоверное снижение на 27%;

• частота инфарктов миокарда, мозговых инсультов, СС и общая смертность – недостоверная тенденция к снижению;

• переносимость: частота серьезных побочных эффектов в «группе канаглифлозина» ниже, чем в «группе плацебо», $p=0,04$; в «группе канаглифлозина» выше частота ампутаций пальцев ног и микотических генитальных инфекций у женщин; отмена препарата из-за побочных эффектов – различия недостоверны [26].

DAPA-HF 2019 г. (дапаглифлозин). 4744 больных (средний возраст 66 лет) с ХСН II-IV функциональных классов при ФВ ЛЖ <40% (в среднем ФВ ЛЖ- 31%; причина ХСН ишемическая – у 56%, фибрилляция предсердий – у 38%; СД 2 типа – у 42%), получающих полноценную терапию в соответствии с современными рекомендациями (диуретики – 94%; иАПФ или сартаны – 84%; сакубитрил-валсартан – 11%; β -АБ – 96%; антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 72%, дигоксин – 19%; метформин – 51%; сульфонилмочевина – 22%; инсулин – 28%). Рандомизация 1:1 на 2 группы: прием дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут или плацебо. Длительность наблюдения в среднем – 18,2 месяца. Первичная конечная точка – СС смерть + ухудшение ХСН (госпитализация по поводу декомпенсации или потребность во внутривенном введении лекарственных препаратов). Результаты – в «группах дапаглифлозина» в сравнении с «группой плацебо»:

• НВА1С – достоверное снижение на 0,24%;

• умеренное, но достоверное снижение массы тела и систолического АД;

• достоверное уменьшение уровней мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – разница в среднем на 303 пг/мл;

• первичная конечная точка – достоверное снижение на 26%, <0,001;

• общая смертность – достоверное снижение на 17%;

• СС смертность – достоверное снижение на 18%;

• частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН – достоверное снижение на 30%;

• благоприятные эффекты дапаглифлозина на СС прогноз при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ не зависели от наличия или отсутствия СД 2 типа;

• переносимость: частота побочных эффектов между группами значимо не различалась; отмена препарата из-за побочных эффектов – 4,7% в «группах эмпаглифлозина» и 4,9% – в «группе плацебо», различия недостоверны [27].

Мета-анализ Zelniker TA et al., 2019 г., в который вошли РКИ с иНГЛТ-2 (суммарно 34322

больных с СД 2 типа, среди которых у 60,6% был установлен диагноз атеросклеротических СС заболеваний. В этом мета-анализе было показано, что назначение иНГЛТ-2 приводило к следующим прогностически весьма важным результатам:

- достоверному уменьшению риска развития ведущих СС осложнений на 11%, $p = 0,0014$;
- достоверному снижению СС смертности и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН на 23%, $<0,0001$ (этот эффект не зависел от наличия или отсутствия атеросклеротических СС заболеваний, а также от исходного наличия или отсутствия ХСН);
- достоверному уменьшению риска прогрессии ДН на 45%, $<0,0001$ [28].

В ходе масштабного плацебо-контролируемого исследования доказано, что дапаглифлозин снижает риск возникновения диабета у лиц с ХСН на 32% [29].

Кроме отчетливого снижения СС риска препараты иНГЛТ-2 продемонстрировали значимые ренопротективные свойства. Их применение (в том числе на фоне приема оптимальных доз иАПФ или сартанов) в масштабных РКИ ассоциировано с такими достоверными положительными эффектами [20]:

- уменьшение риска альбуминурии;
- снижение риска удвоения креатинина сыворотки крови;
- замедление снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ);
- снижение риска развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) и смерти от почечных причин;
- риск прогрессии ДН снижается на 33%;
- уменьшение вероятности развития острого повреждения почек.

Позитивное влияние иНГЛТ-2 на почечный прогноз было выявлено во всех подгруппах исследования с разными уровнями СКФ. Выраженность ренопротективного эффекта иНГЛТ-2 снижается по мере уменьшения СКФ. Для кардио- и вазопротекции связь с уровнем СКФ имеет обратную направленность [20].

Данные об улучшении почечного и сердечно-го прогноза при приеме иНГЛТ-2 при СД 2 типа также представлены ниже (см. табл.)

Один из побочных эффектов иНГЛТ-2 – развитие микотических поражений гениталий связывают с индуцируемой глюкозурией. Стандартные гигиенические мероприятия (такие как ежедневный душ) и лечение манифестных форм местными противогрибковыми препаратами способствуют снижению риска развития генитальных микотических инфекций [1, 2, 20].

Риск развития кетоацидоза небольшой. Однако, рекомендуется прекращение приема иНГЛТ-2 у лиц с повышенной вероятностью развития этого состояния (инфекционные процессы, повышение температуры тела, хирургические вмешательства, голодание) [2, 20].

ИНГЛТ-2 могут способствовать развитию гиповолемии. Необходим контроль и, возможно, снижение доз диуретиков [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время иНГЛТ-2 наряду с позицией эффективных и безопасных сахароснижающих лекарственных средств, занимают и позицию препаратов позитивно влияющих на СС и почечный прогноз. Они являются средствами выбора у лиц с сочетанием СД 2 типа и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и/или ДН. Более того, с 2021 г. иНГЛТ-2 включены экспертами ряда мировых профессиональных ассоциаций в качестве ведущих препаратов, применяемых у больных с

Таблица. Некоторые данные крупных РКИ, оценивающих влияние иНГЛТ-2 на течение СД 2 типа

Препарат	РКИ, количество больных	Почечные критерии включения	Оценка первичной к.т.		Оценка влияния на ДН		Побочные эффекты
			Первичная к.т.	Влияние на первичную к.т.	Влияние на альбуминурию	Влияние на темп снижения СКФ	
Эмпаглифлозин	EMPA-REG, 7,020	СКФ ≥ 30	ОССО	$\downarrow <30\%$	$\downarrow >30\%$	$\downarrow >30\%$	Грибковые поражения гениталий, кетоацидоз
Канаглифлозин	CANVAS, 10,142 CREDENCE, 4,401	СКФ ≥ 30 Альбумин / креатинин в моче >300 , СКФ 30-90	ОССО Течение ДНП	$\downarrow <30\%$ $\downarrow >30\%$	$\downarrow <30\%$ $\downarrow >30\%$	$\downarrow >30\%$	
Дапаглифлозин	DECLARE, 17,160	СКФ ≥ 60	ОССО	$\downarrow <30\%$	$\downarrow <30\%$	$\downarrow >30\%$	

ОССО – инсульт, сердечно-сосудистые осложнения, в т.ч. инсульт, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин; к.т. – конечная точка; \uparrow – увеличение; \downarrow – снижение, уменьшение

ХСН со сниженной ФВ даже без диабета. В ряде масштабных РКИ они продемонстрировали отчетливый рено- и кардиопротекторный эффект. Благоприятное влияние на липидный профиль позволяет применять иНГЛТ-2 у лиц с ИБС и/или атеросклеротическим поражением сосудов. Кроме того, зарегистрирован ряд других положительных эффектов на организм в целом (снижение массы тела, уменьшение активности симпатоадреналовой системы и др.). Неосведом-

ленность врачей общей практики о показаниях к назначению этих препаратов, их высокая стоимость на данный момент ограничивают применение иНГЛТ-2 у большого количества пациентов. Однако, широкие возможности использования и ряд позитивных эффектов на здоровье человека дают основание ожидать расширения их применения в общетерапевтической, эндокринологической, кардиологической и нефрологической практике.

А.Э. Багрий, В.А. Ефременко, И.А. Голодников, В.А. Багрий, А.Н. Гончаров, В.Б. Кривущев

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

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРА 2 В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Подходы к контролю гликемии у лиц с сахарным диабетом 2 типа уже сейчас не должны ограничиваться стремлением к достижению и поддержанию целевого уровня гликозилированного гемоглобина. В настоящее время существуют классы сахароснижающих препаратов, которые, наряду с эффективным снижением гликемии способны обеспечивать значимые органопротективные эффекты. Одним из таких новых классов сахароснижающих препаратов являются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2. До настоящего времени эти препараты отечественному врачу широкой практики мало известны, поскольку используются весьма редко и должного места в на-

значениях не находят. Между тем, их возможность благоприятно влиять на сердечно-сосудистый и почечный прогноз у лиц с диабетом 2 типа, а также лиц без диабета позволяют рассчитывать на расширение их применения в эндокринологической, кардиологической и нефрологической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, ренопротекция, нефропротекция, кардиопротекция.

A.E. Bagriy, V.A. Efremenko, I.A. Golodnikov, V.A. Bagriy, A.N. Goncharov, V.B. Krivushchev

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

POSSIBILITIES OF APPLICATION OF SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 INHIBITORS IN THE CLINIC OF INTERNAL DISEASES

Approaches to glycemic control of people with type 2 diabetes mellitus shouldn't now restrict striving to achieve and maintain the target glycosylated hemoglobin level. Currently, there are classes of antihyperglycemic drugs that, along with an effective decrease in glycemia, are capable of providing significant organoprotective effects. One of these new classes of antihyperglycemic drugs are inhibitors of sodium-glucose co-transporter 2. Until now, these drugs are little known to the domestic physician of general practice, since they are used very rarely and do not find their proper place in prescrip-

tions. Meanwhile, their ability to favorably influence the cardiovascular and renal prognosis in people with type 2 diabetes, as well as in people without diabetes, allows us to count on the expansion of their use in endocrinological, cardiological and nephrological practice.

Key words: type 2 diabetes mellitus, sodium glucose co-transporter-2 inhibitors, ischemic heart disease, chronic heart failure, diabetic nephropathy, chronic kidney disease, renoprotection, nephroprotection, cardioprotection.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Никонова Т.В., Суркова Е.В., Кононенко И.В., Егорова Д.Н., Ибрагимова Л.И., Шестакова Е.А., Клефтортова И.И., Скляник И.А., Ярек-Мартынова И.Я., Северина А.С., Мартынов С.А., Викулова О.К., Калашников В.Ю., Бондаренко И.З., Гомова И.С., Старостина Е.Г., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Бондарь И.А., Валева Ф.В., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Рухаткина Л.А., Суплотова Л.А., Ушакова О.В., Халимов Ю.Ш. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020; 23 (2S): 4-102. doi: 10.14341/DM12507
2. Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы: российский кардиологический журнал. 2020; 25 (4): 3858. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3858
3. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Лекции по внутренним болезням в период пандемии COVID-19: учебное пособие. Донецк; 2021. 486.
4. Ворожцова И.Н., Будникова О.В., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2018; 33 (1): 14-20. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20
5. Томилиная Н.А. Хроническая болезнь почек. Избранные главы нефрологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 136.
6. Gomez L.A., Lei Y., Devarapu S.K., Anders H.J. The diabetes pandemic suggests unmet needs for 'CKD with diabetes' in addition to 'diabetic nephropathy'- implications for pre-clinical research and drug testing. Nephrol Dial Transplant. 2018; 33: 1292-1304. doi: 10.1093/ndt/gfx219
7. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Кисина А.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. Нефрология. 2015; 19 (1): 67-77.
8. Pugliese G., Penno G., Natali A. et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on «The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function». J Nephrol. 2020; 33 (1): 9-35. doi: 10.1007/s40620-019-00650-x
9. Herrington W.G., Preiss D., Haynes R. et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. Clinical Kidney Journal. 2018; 11 (6): 749-761. doi: 10.1093/ckj/sfy090
10. Lamos E.M., Younk L.M., Davis S.N. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Exp Opin Drug Metab Toxicol. 2013; 9 (6): 763-75.
11. American Diabetes Association; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. Diabetes Care. 2020; 43 (Suppl. 1): S111-S134. doi: 10.2337/dc20-s010
12. Bonora B.M., Avogaro A., Fadini G.P. Extraglycemic effects of SGLT2 inhibitors: A review of the evidence. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2020; 13: 161-174. doi: 10.2147/DMSO.S233538
13. Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Chertow G.M. et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant. 2020; 35: 274-282. doi: 10.1093/ndt/gfz290
14. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019; 393: 31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
15. Täger T., Atar D., Agewall S. et al. Comparative efficacy

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu., Nikonova T.V., Surkova E.V., Kononenko I.V., Egorova D.N., Ibragimova L.I., Shestakova E.A., Klefortova I.I., Sklyanik I.A., Yarek-Martynova I.Ya., Severina A.S., Martynov S.A., Vikulova O.K., Kalashnikov V.Yu., Bondarenko I.Z., Gomova I.S., Starostina E.G., Ametov A.S., Antsiferov M.B., Bardymova T.P., Bondar' I.A., Valeeva F.V., Demidova T.Yu., Mkrtyumyan A.M., Petunina N.A., Ruyatkina L.A., Suplotova L.A., Ushakova O.V., Khalimov Yu.Sh. Sakharnyi diabet 2 tipa u vzroslykh. Sakharnyi diabet. 2020; 23 (2S): 4-102 (in Russian). doi: 10.14341/DM12507
2. Bagrii A.E., Suprun E.V., Mikhailichenko E.S., Golodnikov I.A. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' i sakharnyi diabet 2 tipa: sostoyanie problemy: rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2020; 25 (4): 3858 (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3858
3. Ignatenko G.A., Bagrii A.E., Oprishchenko A.A. i dr. Lektsii po vnutrennim boleznyam v period pandemii COVID-19: uchebnoe posobie. Donetsk; 2021. 486 (in Russian).
4. Vorozhtsova I.N., Budnikova O.V., Afanas'ev S.A., Kondrat'eva D.S. Vliyanie sakharnogo diabeta 2-go tipa na miokard patsientov s ishemicheskoi boleznyu serdtsa. Sibirskii zhurnal klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny. 2018; 33 (1): 14-20 (in Russian). doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20
5. Tomilina N.A. Khronicheskaya bolezny' pochek. Izbrannye glavy nefrologii. M.: GEOTAR-Media; 2017. 136 (in Russian).
6. Gomez L.A., Lei Y., Devarapu S.K., Anders H.J. The diabetes pandemic suggests unmet needs for 'CKD with diabetes' in addition to 'diabetic nephropathy'- implications for pre-clinical research and drug testing. Nephrol Dial Transplant. 2018; 33: 1292-1304. doi: 10.1093/ndt/gfx219
7. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kisina A.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu diabeticheskoi nefropatii. Nefrologiya. 2015; 19 (1): 67-77 (in Russian).
8. Pugliese G., Penno G., Natali A. et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on «The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function». J Nephrol. 2020; 33 (1): 9-35. doi: 10.1007/s40620-019-00650-x
9. Herrington W.G., Preiss D., Haynes R. et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. Clinical Kidney Journal. 2018; 11 (6): 749-761. doi: 10.1093/ckj/sfy090
10. Lamos E.M., Younk L.M., Davis S.N. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Exp Opin Drug Metab Toxicol. 2013; 9 (6): 763-75.
11. American Diabetes Association; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. Diabetes Care. 2020; 43 (Suppl. 1): S111-S134. doi: 10.2337/dc20-s010
12. Bonora B.M., Avogaro A., Fadini G.P. Extraglycemic effects of SGLT2 inhibitors: A review of the evidence. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2020; 13: 161-174. doi: 10.2147/DMSO.S233538
13. Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Chertow G.M. et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant. 2020; 35: 274-282. doi: 10.1093/ndt/gfz290
14. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019; 393: 31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
15. Täger T., Atar D., Agewall S. et al. Comparative efficacy

- of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2021; 26: 1421-1435. doi: 10.1007/s10741-020-09954-8
16. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol.* 2017; 2: 1025-1029. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2275
 17. Verma S., McMurray J.J.V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018; 61: 2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
 18. Goldberg L.R. The Pleiotropic Effects of SGLT2 Inhibitors Remodeling the Treatment of Heart Failure. *Journal of American College of Cardiology.* 2021; 77 (3): 256-258. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.029
 19. Hatanaka T., Ogawa D., Tachibana H. et al. Inhibition of SGLT2 alleviates diabetic nephropathy by suppressing high glucose-induced oxidative stress in type 1 diabetic mice. *Pharmacol Res Perspect.* 2016; 4 (2): 00239. doi: 10.1371/journal.pone.0054442
 20. Багрий А.Э., Хоменко М.В., Шверова О.И., Титиевская А.И. Подходы к лечению диабетической нефропатии (обзор литературы). *Нефрология.* 2021; 25 (1): 18-30. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-18-30
 21. Некрасов А.А., Тимошенко Е.С., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А., Баранова А.А., Ботова С.Н., Тимошенко М.В., Ярославцева М.А. Влияние эмпаглифлозина на развитие хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по данным 12-месячного проспективного исследования. *Сахарный диабет.* 2019; 22 (4): 348-357. doi: 10.14341/DM10099
 22. Lopaschuk G.D., Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors A State-of-the-Art Review. *JACC: Basic to Translational Science.* 2020; 5 (6): 632-644. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.02.004
 23. Ferreira J.P., Pocock S.J., Anker S.D., Butler J. et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and empagliflozin in Heart Failure EMPEROR-Reduced: *Journal of American College of Cardiology*; 2021; 77 (11): 1397-1407. doi: 10.1016/j.JACC.2021.01.044
 24. Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В., Насонов Е.Л. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. *Тер. Архив.* 2020; 95 (5): 110-118. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000633
 25. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes: *N Engl J Med.* 2015; 373: 2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
 26. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erond N. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377 (7): 644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
 27. McMurray J.J.V., DeMets D.L., Inzucchi S.E. et al. A trial to evaluate the effect of the sodiumglucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019; 21 (5): 665-675. doi: 10.1002/ehf.1432
 28. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K. et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019; 139 (17): 2022-2031. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
 29. Inzucchi S.E., Docherty K.F., Køber L. et al. Dapagliflozin and the Incidence of Type 2 Diabetes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis From DAPA-HF. *Diabetes Care.* 2021; 44 (2): 586-594. doi: 10.2337/DC20-1675
 - of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2021; 26: 1421-1435. doi: 10.1007/s10741-020-09954-8
 16. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol.* 2017; 2: 1025-1029. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2275
 17. Verma S., McMurray J.J.V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018; 61: 2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
 18. Goldberg L.R. The Pleiotropic Effects of SGLT2 Inhibitors Remodeling the Treatment of Heart Failure. *Journal of American College of Cardiology.* 2021; 77 (3): 256-258. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.029
 19. Hatanaka T., Ogawa D., Tachibana H. et al. Inhibition of SGLT2 alleviates diabetic nephropathy by suppressing high glucose-induced oxidative stress in type 1 diabetic mice. *Pharmacol Res Perspect.* 2016; 4 (2): 00239. doi: 10.1371/journal.pone.0054442
 20. Bagrii A.E., Khomenko M.V., Shverova O.I., Titievskaya A.I. Podkhody k lecheniyu diabeticheskoi nefropatii (obzor literatury). *Nefrologiya.* 2021; 25 (1): 18-30 (in Russian). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-18-30
 21. Nekrasov A.A., Timoshchenko E.S., Strongin L.G., Nekrasova T.A., Baranova A.A., Botova S.N., Timoshchenko M.V., Yaroslavtseva M.A. Vliyaniye empagliflozina na razvitiye khronicheskoi serdechnoi nedostatocchnosti posle infarkta miokarda u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa po dannym 12-mesyachnogo prospektivnogo issledovaniya. *Sakharnyi diabet.* 2019; 22 (4): 348-357 (in Russian). doi: 10.14341/DM10099
 22. Lopaschuk G.D., Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors A State-of-the-Art Review. *JACC: Basic to Translational Science.* 2020; 5 (6): 632-644. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.02.004
 23. Ferreira J.P., Pocock S.J., Anker S.D., Butler J. et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and empagliflozin in Heart Failure EMPEROR-Reduced: *Journal of American College of Cardiology*; 2021; 77 (11): 1397-1407. doi: 10.1016/j.JACC.2021.01.044
 24. Panevin T.S., Eliseev M.S., Shestakova M.V., Nasonov E.L. Preimushchestva terapii ingibitorami natrii-glyukoznogo kotransportera 2-go tipa u patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa v sochetanii s giperurikemiei i podagroii. *Ter. Arkhiv.* 2020; 95 (5): 110-118 (in Russian). doi: 10.26442/0403660.2020.05.000633
 25. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes: *N Engl J Med.* 2015; 373: 2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
 26. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erond N. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377 (7): 644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
 27. McMurray J.J.V., DeMets D.L., Inzucchi S.E. et al. A trial to evaluate the effect of the sodiumglucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019; 21 (5): 665-675. doi: 10.1002/ehf.1432
 28. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K. et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019; 139 (17): 2022-2031. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
 29. Inzucchi S.E., Docherty K.F., Køber L. et al. Dapagliflozin and the Incidence of Type 2 Diabetes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis From DAPA-HF. *Diabetes Care.* 2021; 44 (2): 586-594. doi: 10.2337/DC20-1675

УДК 616.12-007.1-089+615.825]-053.2

Н.А. Усенко

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

РОЛЬ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК У ДЕТЕЙ С КОРРИГИРОВАННЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются самой частой формой среди всех врожденных дефектов [1, 2]. Ежегодно во всем мире рождается от 8,0% до 9,1% детей с ВПС [3]. Частота врожденных пороков сердца варьирует от 19 до 75 на 1000 живорожденных [4]. Среди детей школьного возраста распространенность ВПС варьирует от 0,5 до 18 на 1000 школьников [5]. Общая распространенность ВПС в мире оценивается в 13,3 миллиона человек [6].

В систематическом обзоре Y. Liu et al. (2019) показан значительный рост распространенности ВПС с 4,5 на 1000 живорождений в 1970-1974 годах до 9,4 на 1000 живорождений в 2010-2017 годах. Отмечена неоднородность между мировыми регионами, в основном связанная с разной доступностью диагностических технологий и медицинской помощи населению. Так, в Азии выявлен самый высокий показатель распространенности ВПС – 9,3 на 1000 живорождений, а в Африке – самый низкий (2,3 на 1000 живорожденных), в Европе и Северной Америке – 8,2 и 6,9 на 1000 живорождений соответственно. Изменение распространенности легких врожденных пороков сердца (дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) и открытый артериальный проток (ОАП)) объясняет 93,4% увеличения общей распространенности ВПС, что связано с улучшением постнатальной диагностики. Распространенность ВПС с обструкцией выводящего тракта левого желудочка, включая синдром гипоплазии левых отделов сердца, снизилась с 0,7 до 0,5 на 1000 живорожденных за период с 1995-1999 гг. по 2010-2017 гг., что объясняется улучшением пренатальной диагностики и последующим прерыванием беременности при обнаружении очень тяжелых пороков [4].

Повышение социально-экономического статуса многих стран, уровня оказания медицинской помощи обеспечили выживаемость и улучшение показателей здоровья детей с ВПС, что привело к сдвигу популяции данной группы пациентов во взрослую жизнь [1, 4, 7-9].

Физическая активность и переносимость физических нагрузок у детей с корригированными врожденными пороками сердца

В настоящее время в специализированных детских кардиологических клиниках рекомендации по физической активности (ФА) не применяются широко из-за отсутствия подготовки медицинских работников, времени и знаний о положительном влиянии упражнений на здоровье для пациентов с ВПС [10, 11].

У детей и подростков с ВПС наблюдается снижение физической активности [12, 13]. Несмотря на то, что физические нагрузки (ФН) и спорт в большинстве случаев разрешены [14], медицинские рекомендации по их ограничению отсутствуют, дети с корригированными ВПС часто оберегаются родителями, стигматизируются учителями, снижая свою ежедневную физическую активность [15].

Регулярная, организованная и ранняя ФА приводит к сохранению здоровых привычек во взрослом возрасте. Физическая активность оказывает пользу на протяжении всей жизни. Детям, пожилым людям, беременным женщинам, людям с ограниченными возможностями и хроническими заболеваниями рекомендуется быть настолько физически активными, насколько позволяют возможности здоровья. Даже самая низкая ФА лучше, чем ее полное отсутствие [16, 17].

Снижение физической активности в общей популяции является мировой тенденцией. Репрезентативный опрос, проведенный в 2015 году, продемонстрировал, что дети в возрасте 8-12 лет используют различные развлекательные медиа (Интернет, социальные сети, телевидение, видеоигры) в среднем 5 часов 55 минут в день, подростки 13-18 лет – в среднем 8 часов 56 минут в день [18]. С 2003 по 2017 гг. почти в 2 раза увеличилось количество подростков, использующих компьютеры не для школьных за-

нятий более 3 часов в день (с 22,1% до 43,0%) [19].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует детям и подросткам ежедневно заниматься физической активностью не менее 60 минут. Большая часть упражнений этого времени должна приходиться на аэробику, а меньшая – на ФА высокой интенсивности, включая статические упражнения не менее трех раз в неделю [20]. Специалисты ВОЗ разработали план действий по повышению ФА во всем мире на 15% к 2030 году с целью снижения её распространенности [21]. В настоящее время начали поступать сообщения о том, что дети и подростки с ВПС имеют уровень физической активности, сопоставимый с населением в целом [12, 22, 23].

В исследовании P. Amedro et al. [24] качество жизни (КЖ) детей с корригированными ВПС было ниже, чем в контрольной группе по физическим параметрам. Показатели КЖ при самооценке в основной группе были таким же, как у здоровых сверстников по семи из десяти пунктов, а по оценке родителей – ухудшено по четырём пунктам из пяти, в первую очередь, по физическому и психологическому благополучию. В другой работе [25] авторы подтверждают сильную корреляцию между КЖ детей 8-18 лет с ВПС и кардиореспираторной выносливостью.

При исследовании переносимости ФН с использованием сердечно-легочных нагрузочных тестов выявлено снижение некоторых параметров функции легких (форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за 1 секунду) у детей с ВПС в сравнении со здоровыми обследуемыми. Показатель форсированной жизненной емкости легких был связан с возрастом, индексом массы тела, генетическими аномалиями, количеством проведенных кардиохирургических операций и катетеризации полостей сердца. Отмечено, что показатели легочной функции коррелируют с оценками качества жизни [26]. При этом пациенты с тяжелыми формами ВПС имеют более низкие показатели переносимости ФН в виде снижения функциональной способности легких [27].

В исследовании C.W. Schaan et al. [23] проведена оценка уровней физической активности и функциональных возможностей детей и подростков с ВПС с помощью теста с шестиминутной ходьбой. Выявлено снижение функциональной способности у всех обследуемых при отсутствии различий между пациентами с цианозом и без него.

Оценка функциональных возможностей с помощью кардиопульмонального нагрузочного теста, стресс-теста или теста с шестиминутной

ходьбой у пациентов с корригированными ВПС в возрасте 6-18 лет в сравнении со здоровыми детьми той же возрастной группы выявила снижение максимального потребления кислорода. Это объясняется снижением функциональной способности организма у детей с корригированными ВПС в сравнении со здоровыми. Отмечено также снижение порога вентилиации, что связано со сниженной способностью к выполнению аэробных упражнений и, следовательно, снижением переносимости ФН в сравнении со здоровыми сверстниками [28]. Установлено, что у детей с корригированными ВПС показатели жизненной емкости легких и жизненного индекса ниже, чем у детей из группы сравнения, что свидетельствует о снижении функциональных возможностей легких [29].

Функциональные возможности организма в целом зависят от типа ВПС, результата хирургического лечения, возраста и пола. У пациентов с частичным восстановлением сердечных дефектов наблюдается значительное снижение максимальной скорости работы и максимальной вентилиации в сравнении с пациентами, подвергшимися полному восстановлению порока [30].

При исследовании функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) детей в отдаленном периоде после радикальной хирургической коррекции ВПС по результатам проведенной велоэргометрии выявлено, что пациенты основной группы имеют достаточно адекватное гемодинамическое обеспечение ФН при низкой толерантности к нагрузке в сравнении со здоровыми сверстниками. Худшие показатели у детей с недостаточностью кровообращения авторы связывают как с наличием более выраженных резидуальных явлений со стороны ССС, так и с ограничением нагрузок у данных пациентов родителями и врачами [31].

Учитывая, что ВПС представляют собой спектр состояний с различными физиологическими последствиями, для решения вопроса о допуске пациентов к выполнению ФН, необходима индивидуальная оценка состояния ССС с помощью выполнения нагрузочных тестов для диагностики, лечения, прогноза и дальнейшего применения профилактических мер по охране здоровья на ранних этапах [14, 32].

Одним из предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий наравне с традиционными факторами риска является плохая кардиореспираторная подготовка [33]. При проведении метаанализа 12 проспективных когортных исследований с участием более 370 тысяч человек A. Pandey et al. [34] продемонстрировал обратную связь между уровнем физической активности и риском развития сердечной недоста-

точности (СН). Уровни ФА рекомендуемого минимума снижали риск СН на 10%, а уровни ФА, превышающие минимум в 2 и 4 раза – на 19% и 35% соответственно.

Указанное объясняет важность и клиническую значимость медицинских рекомендаций по выполнению физических нагрузок для детей с корригированными ВПС.

Влияние физических нагрузок на кардиореспираторную выносливость у пациентов с корригированными ВПС

Физические упражнения вносят весомый вклад в лечение и реабилитацию пациентов с ВПС на всех этапах послеоперационного периода и рекомендованы Американской кардиологической ассоциацией [35], Европейским обществом кардиологов [14, 36] и Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России [2].

Физические нагрузки улучшают сердечную функцию, регулируют способность к обновлению и регенерации, снижают воспалительные реакции, повышают качество жизни и снижают долгосрочный риск приобретенных сердечных заболеваний [37]. Кардиологическая физическая реабилитация, включающая аэробные и статические упражнения, рекомендуется для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью снижения количества госпитализаций, осложнений и смертности. Недостаточное использование физической реабилитации по-прежнему остается насущной проблемой в кардиологии [9, 38].

Выбор физических нагрузок и занятий спортом должны определяться типом врожденного порока сердца, возможными осложнениями, физическим состоянием пациента. Важно учитывать вид спорта, интенсивность и кратность тренировок. В целом, динамические упражнения для всех пациентов с корригированными ВПС подходят больше, чем статические. Осложнения при ФН у всех наблюдаемых с сердечно-сосудистыми заболеваниями встречаются редко [37].

Большинство пациентов с корригированными ВПС могут спокойно заниматься регулярной умеренной физической активностью. Лишь некоторые состояния требуют большей осторожности при ФН: систолическая дисфункция желудочков, системная обструкция выводного тракта желудочков, легочная гипертензия, гемодинамически значимые аритмии и дилатация аорты. Но даже эти состояния полностью не исключают физические упражнения у пациентов [36].

С помощью сердечно-легочного нагрузочного теста до начала рекомендаций по ФН необходимо провести оценку способности к упражнениям с целью избегания интенсивных трениро-

вок у неподготовленных пациентов. Тест является ценным дополнительным методом исследования и при последующем наблюдении пациентов с корригированными ВПС, позволяет оценить работоспособность, оценить объективные, диагностические и прогностические данные об истинном сердечно-легочном функциональном состоянии обследуемого [14, 36].

В большинстве исследований [11, 39, 40] проведена оценка функции дыхания при выполнении нагрузочных тестов. Физические нагрузки оказывают положительный эффект на кардиореспираторную функцию организма, увеличивая ее пиковые и субмаксимальные индексы у пациентов с корригированными ВПС. Включение ФН в протокол стандартного лечения у пациентов с врожденными пороками сердца является эффективным и безопасным [11, 39].

В 72% исследований по изучению эффектов программ упражнений у детей и взрослых с корригированными ВПС в возрасте от 4 до 45 лет отмечены значимые положительные изменения пикового потребления кислорода. И домашние, и контролируемые программы улучшали физическую форму и переносимость физических нагрузок у обследуемых [40]. У пациентов в возрасте 5-10 лет с корригированными ВПС выявлено значимое повышение максимальной переносимости ФН, уровня повседневной активности и улучшение отношения к положительным изменениям образа жизни спустя 4 месяца выполнения индивидуального плана упражнений [41].

В исследовании N. Duppen et al. [42], проведенного у детей и молодых людей после хирургической коррекции тетрады Фалло и операции Фонтена, показано отсутствие ремоделирования сердца в виде нарушения систолической и диастолической функции желудочков, контролируемых с помощью эхокардиографии с доплеровской визуализацией и магнитно-резонансной томографии.

В исследовании A. Bhasipol et al. [43] пациентам со сложными цианотическими ВПС включены тренировки в виде ходьбы на беговой дорожке или езда на велотренажере один раз в неделю в кардиореабилитационном центре в течение первых 6 недель с последующей программой упражнений в домашних условиях с поддержанием уровня частоты сердечных сокращений 40-70% от максимальной. Оценивались данные теста с шестиминутной ходьбой и кардиопульмонального нагрузочного теста: пиковое потребление кислорода, вентиляционный эквивалент углекислого газа, время выносливости с постоянной рабочей скоростью и сравнивались между исходным уровнем и после программы

тренировок. Авторами отмечено статистически значимое улучшение исследуемых показателей.

У пациентов с корригированными ВПС отмечается разрушение мышц, что негативно влияет на способность выполнять физические упражнения, функциональные возможности организма и качество жизни. В проведенном F.J. Ferrer-Sargues et al. [44] исследовании проводилась оценка влияния программы сердечно-легочной реабилитации на функционирование периферической мускулатуры детей 12-16 лет с ВПС в начале, после завершения и через шесть месяцев после окончания программы. Выявлено статистически значимое улучшение в силе захвата рук, силе двуглавой мышцы плеча и четырехглавой мышцы бедра обследованных. Полученные результаты сохранялись и через шесть месяцев после исследования.

И.Л. Чистякова и др. [45], проанализировав эффективность ФН у детей с корригированными ВПС, установили, что выполнение программы физической реабилитации улучшает и поддерживает функциональное состояние ССС у данной группы пациентов.

Однако, по-прежнему остаются малоизученными сердечные эффекты физических упражнений у детей с корригированными ВПС [32, 40].

Влияние физических нагрузок на качество жизни пациентов с корригированными ВПС

Данные о влиянии физической активности и упражнений на КЖ, связанное со здоровьем, остаются неопределенными [46-54].

Рандомизированное клиническое исследование S.H. Klausen et al. [46] не выявили статистически значимых изменений в физической активности, общем КЖ, связанном со здоровьем, и КЖ по конкретным заболеваниям через 1 год выполнения индивидуально подобранной физической активности у подростков 13-16 лет.

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование M.M. Winter et al. [47] показало улучшение качества жизни у взрослых пациентов с системным правым желудочком после коррекции транспозиции магистральных сосудов, которые занимались спортом. Однако авторами не было обнаружено значительных изменений в КЖ у данных пациентов после 10-недельного выполнения программы физических упражнений.

C. Xu et al. [48] в проведенном систематическом обзоре и метаанализе рандомизированных контролируемых исследований указывают на незначительное влияние физических упражнений на КЖ пациентов с ВПС.

В рандомизированном контролируемом исследовании K. Dulfer et al. [49] отмечено, что участие в 12-недельной стандартной программе аэ-

робных упражнений у детей с тяжелыми ВПС в возрасте 10-15 лет улучшило самооценку когнитивных функций в виде уменьшения проблем с концентрацией внимания и обучением в школе. По сообщениям родителей их дети улучшили и социальные контакты. При изначально низких показателях КЖ наблюдалось их повышение после выполнения программы ФН. Обследуемые контрольной группы, получающие медицинскую помощь в обычном режиме, эти показатели не улучшили.

R.M. Jacobsen et al. [50] отмечают, что проведенная 12-недельная программа домашних тренировок средней или высокой интенсивности у детей в возрасте 8-12 лет с кровообращением Фонтена является безопасной и осуществимой. Родители пациентов отметили значительное улучшение общего КЖ, связанного со здоровьем, у своего ребенка, физических и психосоциальных показателей, обучения в школе.

В исследовании P. Moons et al. [51] проведена оценка изменений в самооценке здоровья детей с корригированными ВПС, посещавших специальный трехдневный спортивный лагерь. Дети с ВПС и здоровые сверстники заполняли анкету о здоровье до и после посещения лагеря. Отмечено, что у обследуемых основной группы значительно улучшились самоуважение и общее поведение, чем в группе контроля. При этом все дети после посещения спортивного лагеря повысили самовосприятие своих физических возможностей. Таким образом, дети с врожденными пороками сердца, которые участвуют в занятиях в специальных спортивных программах, могут улучшить качество жизни с точки зрения субъективного восприятия состояния здоровья.

J. Rhodes et al. [52] выявили устойчивый положительный эффект кардиологической физической реабилитации на физическую активность, поведение, самооценку и эмоциональное состояние детей в возрасте 8-17 лет со сложными ВПС. Проведено обследование пациентов через 6,9 месяцев после завершения программы упражнений, которое продемонстрировало, что у детей сохранялись увеличенные (в сравнении с исходными значениями) показатели потребления кислорода и пиковая скорость работы, улучшение КЖ.

E.R. Hedlund et al. [53] оценивали влияние физических упражнений на КЖ и физическую работоспособность у молодых пациентов с кровообращением Фонтена. Определение указанных данных проводилось до начала 12-недельной программы тренировок, сразу по её окончании и через год. У обследуемых после выполнения программы наблюдалось улучшение субмаксимальной нагрузочной способности в тесте

с шестиминутной ходьбой (с 590,7 м до 611,8 м, $p < 0,05$) и повышение качества жизни ($p < 0,01$). В дальнейшем способность к субмаксимальной физической нагрузке еще больше увеличилась, а показатели КЖ сохранились. Эти данные подтверждают долгосрочный положительный эффект индивидуальных программ физических упражнений преимущественно аэробной направленности для пациентов с кровообращением по Фонтену на субмаксимальную нагрузочную способность и КЖ.

При выполнении разных видов тренировок у взрослых пациентов после радикальной коррекции тетрады Фалло М. Novakovic et al. [54] выявлено, что интервальные тренировки являются более эффективными для улучшения переносимости ФН, а непрерывные – для улучшения вегетативной функции сердца и КЖ. При этом показано, что оба вида тренировок оказались безопасными для данной категории пациентов.

Лабораторные маркеры эффективности физических нагрузок

У взрослых пациентов с корригированными ВПС в исследованиях можно встретить изучение уровней N-концевого натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови с противоречивыми результатами. В метаанализе М.М. Winter et al. [47] выявлены одинаковые уровни NT-proBNP в сыворотке крови на исходном уровне и после программы с физическими упражнениями. В исследовании М. Novakovic et al. [54] показано положительное влияние интервальных тренировок на уровень NT-proBNP и фибриногена. У пациентов с системным правым желудочком, которые исходно занимались простыми видами спорта, выявлено снижение NT-proBNP в плазме на 62% после десятидневной программы физических упражнений [55].

За последнее десятилетие появилось все больше данных о клиническом значении С-реактивного белка (СРБ) при врожденных пороках сердца. У пациентов с ВПС (на пред- или послеоперационном этапе), концентрация СРБ в сыворотке крови достоверно коррелирует с повышенным уровнем NT-proBNP и сниженным уровнем насыщения крови периферических сосудов кислородом [56].

Более высокие уровни С-реактивного белка у пациентов с ВПС без и с цианозом могут указывать на остаточную гипоксемию, которая может привести к высвобождению медиаторов воспаления уже после хирургической коррекции.

Снижение массы скелетных мышц, наблюдаемое при снижении физической активности, может способствовать снижению поглощения кислорода тканями [23].

К.Л. Hamilton et al. [57] в исследовании демонстрируют увеличение активности супероксиддисмутазы марганца в миокарде, вызванное физическими упражнениями. Супероксиддисмутаза – один из основных ферментов антиоксидантной системы. Авторами показано, что при ишемии-реперфузии миокарда *in vivo* частота аритмий была значительно ниже у тренированных крыс, чем у крыс, ведущих сидячий образ жизни.

Ж.Р. Borges et al. [58] продолжили исследование кардиопротекторной функции физических нагрузок. В работе продемонстрировано, что восьмидневная аэробная тренировка у крыс вызывает большую кардиозащиту, чем разовая тренировка из-за повышенной сердечной функции. Это свидетельствует о том, что кардиопротекция, вызванная физической нагрузкой – это многофакторный процесс, в котором могут участвовать разные медиаторы в зависимости от продолжительности упражнения. Даже краткосрочные аэробные упражнения способствуют защите кардиомиоцитов от повреждения за счет увеличения белка klotho (играет центральную роль в поддержании гомеостаза кальция в организме, работает как гуморальный фактор с плейотропным действием, включая регуляцию сигнальных путей факторов роста, регуляцию ионных каналов и подавление окислительного стресса) [59], и ослабления экспрессии каналов TRPC6 миокарда во время ишемии-реперфузии миокарда [60].

Таким образом, выполнение программ физических упражнений способствует улучшению кардиореспираторной выносливости, легочной функции, силы периферической мускулатуры, качества жизни пациентов с корригированными врожденными пороками сердца. Лабораторные показатели (снижение уровня NT-proBNP, повышение активности супероксиддисмутазы марганца в миокарде, увеличение уровня белка klotho, ослабление экспрессии белка TRPC6 миокарда) подтверждает кардиопротективную функцию физических нагрузок. Влияние физических нагрузок на сердечно-сосудистую систему у детей с корригированными врожденными пороками сердца требует дальнейшего изучения.

Н.А. Усенко

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

РОЛЬ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК У ДЕТЕЙ С КОРРИГИРОВАННЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Успех в диагностике, лечении и реабилитации пациентов с врожденными пороками сердца обеспечил увеличение продолжительности их жизни. В настоящее время около 85% детей с врожденными пороками сердца в странах с высоким уровнем доходов доживают до взрослого возраста. Улучшение оказания медицинской помощи сместило фокус с выживаемости на физическое и психологическое здоровье данной группы пациентов.

У детей с корригированными врожденными пороками сердца важным показателем здоровья является переносимость физических нагрузок, нормальные или субнормальные уровни которой способствуют укреплению у ребенка уверенности в себе, мотиву

вируя семью вовлекать его в физическую активность. Дети с корригированными врожденными пороками сердца, как правило, необоснованно ведут малоподвижный образ жизни и часто становятся взрослыми со сниженным уровнем физической активности и наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В статье представлены данные о влиянии физических упражнений на кардиореспираторную выносливость, качество жизни и лабораторные показатели пациентов с корригированными врожденными пороками сердца.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, дети, физическая нагрузка.

N.A. Usenko

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

THE ROLE OF PHYSICAL ACTIVITY IN CHILDREN WITH CORRECTED CONGENITAL HEART DISEASES

Success in the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with congenital heart disease has increased their life expectancy. Currently, about 85% of children with congenital heart defects in high-income countries live to adulthood. Improving health care delivery shifts the focus from survival to the physical and psychological health of this patient population.

In children with corrected congenital heart disease, exercise tolerance is an important health indicator, normal or subnormal levels of which help to strengthen the child's self-confidence, motivating the family to involve

him in physical activity. Children with corrected congenital heart disease lead a sedentary lifestyle and often become adults with reduced levels of physical activity and risk factors for cardiovascular disease.

The article presents information on the effect of exercise on cardiorespiratory function, quality of life and laboratory parameters in patients with corrected congenital heart disease.

Key words: congenital heart disease, children, physical activity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benjamin E., Muntner P., Alonso A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139 (10). doi: 10.1161/cir.0000000000000659
2. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца. Под ред. Л.А. Бокерия. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2014: 342.
3. Bouma B., Mulder B. Changing Landscape of Congenital Heart Disease. *Circ Res*. 2017; 120 (6): 908-922. doi: 10.1161/circresaha.116.309302
4. Liu Y., Chen S., Zühlke L. et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 2019; 48 (2): 455-463. doi: 10.1093/ije/dyz009
5. Liu Y., Chen S., Zühlke L. et al. Global prevalence of congenital heart disease in school-age children: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20 (1). doi: 10.1186/s12872-020-01781-x
6. Vos T., Lim S., Abbafati C. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020; 396 (10258): 1204-

REFERENCES

1. Benjamin E., Muntner P., Alonso A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139 (10). doi: 10.1161/cir.0000000000000659
2. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu detei s vrozhennymi porokami serdtsa. Pod red. L.A. Bokeriya. M.: NTSSKh im. A.N. Bakuleva; 2014: 342 (in Russian).
3. Bouma B., Mulder B. Changing Landscape of Congenital Heart Disease. *Circ Res*. 2017; 120 (6): 908-922. doi: 10.1161/circresaha.116.309302
4. Liu Y., Chen S., Zühlke L. et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 2019; 48 (2): 455-463. doi: 10.1093/ije/dyz009
5. Liu Y., Chen S., Zühlke L. et al. Global prevalence of congenital heart disease in school-age children: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20 (1). doi: 10.1186/s12872-020-01781-x
6. Vos T., Lim S., Abbafati C. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020; 396 (10258): 1204-

1222. doi: 10.1016/s0140-6736 (20)30925-9
7. Warnes C. Adult congenital heart disease: the challenges of a lifetime. *Eur Heart J*. 2016; ehw529. doi: 10.1093/eurheartj/ehw529
 8. Virani S., Alonso A., Aparicio H. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update. *Circulation*. 2021; 143 (8). doi: 10.1161/cir.0000000000000950
 9. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Крупянко С.М., Неvedрова Н.М. Организационное планирование третьего этапа реабилитации детей с врожденными пороками сердца различных возрастных групп. *Менеджер здравоохранения*. 2015; 9: 20-27.
 10. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Крупянко С.М., Неvedрова Н.М. Качество жизни детей и подростков после хирургического лечения врожденных пороков сердца. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2015; 94 (2): 31-37.
 11. Williams C., Wadey C., Pieles G., Stuart G., Taylor R., Long L. Physical activity interventions for people with congenital heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020; 2021 (5). doi: 10.1002/14651858.cd013400.pub2
 12. Brudy L., Hock J., Häcker A. et al. Children with Congenital Heart Disease Are Active but Need to Keep Moving: A Cross-Sectional Study Using Wrist-Worn Physical Activity Trackers. *J Pediatr*. 2020; 217: 13-19. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.09.077
 13. Sandberg C., Hedström M., Wadell K. et al. Home-based interval training increases endurance capacity in adults with complex congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2017; 13 (2): 254-262. doi: 10.1111/chd.12562
 14. Takken T., Giardini A., Reybrouck T. et al. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2011; 19 (5): 1034-1065. doi: 10.1177/1741826711420000
 15. Gomes-Neto M., Saquetto M., da Silva e Silva C., Conceição C., Carvalho V. Impact of Exercise Training in Aerobic Capacity and Pulmonary Function in Children and Adolescents After Congenital Heart Disease Surgery: A Systematic Review with Meta-analysis. *Pediatr Cardiol*. 2015; 37 (2): 217-224. doi: 10.1007/s00246-015-1270-x
 16. DiPietro L., Buchner D., Marquez D., Pate R., Pescatello L., Whitt-Glover M. New scientific basis for the 2018 U.S. Physical Activity Guidelines. *J Sport Health Sci*. 2019; 8 (3): 197-200. doi: 10.1016/j.jshs.2019.03.007
 17. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2018: 779.
 18. Rideout V., Robb M. The Common Sense Census. San Francisco, CA: Common Sense Media; 2019: 70.
 19. Kann L., McManus T., Harris W. et al. Youth Risk Behavior Surveillance – United States, 2017. *MMWR Surveillance Summaries*. 2018; 67 (8): 1-114. doi: 10.15585/mmwr.ss6708a1.
 20. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018: 86.
 21. Lang J., Wolfe Phillips E., Orpana H. et al. Field-based measurement of cardiorespiratory fitness to evaluate physical activity interventions. *Bull World Health Organ*. 2018; 96 (11): 794-796. doi: 10.2471/blt.18.213728
 22. Voss C., Duncombe S., Dean P., de Souza A., Harris K. Physical Activity and Sedentary Behavior in Children With Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6 (3). doi: 10.1161/jaha.116.004665
 23. Schaan C., Feltez G., Schaan B., Pellanda L. Functional capacity in children and adolescents with congenital heart disease. *Revista Paulista de Pediatria*. 2019; 37 (1): 65-72. doi: 10.1590/1984-0462/; 2019; 37; 1; 00016
 24. Amedro P., Dorka R., Moniotte S. et al. Quality of Life of Children with Congenital Heart Diseases: A Multicenter
1222. doi: 10.1016/s0140-6736 (20)30925-9
 7. Warnes C. Adult congenital heart disease: the challenges of a lifetime. *Eur Heart J*. 2016; ehw529. doi: 10.1093/eurheartj/ehw529
 8. Virani S., Alonso A., Aparicio H. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update. *Circulation*. 2021; 143 (8). doi: 10.1161/cir.0000000000000950
 9. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Крупянко С.М., Неvedрова Н.М. Организационное планирование третьего этапа реабилитации детей с врожденными пороками сердца различных возрастных групп. *Менеджер здравоохранения*. 2015; 9: 20-27.
 10. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Крупянко С.М., Неvedрова Н.М. Качество жизни детей и подростков после хирургического лечения врожденных пороков сердца. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2015; 94 (2): 31-37.
 11. Williams C., Wadey C., Pieles G., Stuart G., Taylor R., Long L. Physical activity interventions for people with congenital heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020; 2021 (5). doi: 10.1002/14651858.cd013400.pub2
 12. Brudy L., Hock J., Häcker A. et al. Children with Congenital Heart Disease Are Active but Need to Keep Moving: A Cross-Sectional Study Using Wrist-Worn Physical Activity Trackers. *J Pediatr*. 2020; 217: 13-19. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.09.077
 13. Sandberg C., Hedström M., Wadell K. et al. Home-based interval training increases endurance capacity in adults with complex congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2017; 13 (2): 254-262. doi: 10.1111/chd.12562
 14. Takken T., Giardini A., Reybrouck T. et al. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2011; 19 (5): 1034-1065. doi: 10.1177/1741826711420000
 15. Gomes-Neto M., Saquetto M., da Silva e Silva C., Conceição C., Carvalho V. Impact of Exercise Training in Aerobic Capacity and Pulmonary Function in Children and Adolescents After Congenital Heart Disease Surgery: A Systematic Review with Meta-analysis. *Pediatr Cardiol*. 2015; 37 (2): 217-224. doi: 10.1007/s00246-015-1270-x
 16. DiPietro L., Buchner D., Marquez D., Pate R., Pescatello L., Whitt-Glover M. New scientific basis for the 2018 U.S. Physical Activity Guidelines. *J Sport Health Sci*. 2019; 8 (3): 197-200. doi: 10.1016/j.jshs.2019.03.007
 17. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2018: 779.
 18. Rideout V., Robb M. The Common Sense Census. San Francisco, CA: Common Sense Media; 2019: 70.
 19. Kann L., McManus T., Harris W. et al. Youth Risk Behavior Surveillance – United States, 2017. *MMWR Surveillance Summaries*. 2018; 67 (8): 1-114. doi: 10.15585/mmwr.ss6708a1.
 20. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018: 86.
 21. Lang J., Wolfe Phillips E., Orpana H. et al. Field-based measurement of cardiorespiratory fitness to evaluate physical activity interventions. *Bull World Health Organ*. 2018; 96 (11): 794-796. doi: 10.2471/blt.18.213728
 22. Voss C., Duncombe S., Dean P., de Souza A., Harris K. Physical Activity and Sedentary Behavior in Children With Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6 (3). doi: 10.1161/jaha.116.004665
 23. Schaan C., Feltez G., Schaan B., Pellanda L. Functional capacity in children and adolescents with congenital heart disease. *Revista Paulista de Pediatria*. 2019; 37 (1): 65-72. doi: 10.1590/1984-0462/; 2019; 37; 1; 00016
 24. Amedro P., Dorka R., Moniotte S. et al. Quality of Life of Children with Congenital Heart Diseases: A Multicenter

- Controlled Cross-Sectional Study. *Pediatr Cardiol.* 2015; 36 (8): 1588-1601. doi: 10.1007/s00246-015-1201-x
25. Amedro P., Picot M., Moniotte S. et al. Correlation between cardio-pulmonary exercise test variables and health-related quality of life among children with congenital heart diseases. *Int J Cardiol.* 2016; 203: 1052-1060. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.028
 26. Abassi H., Gavotto A., Picot M. et al. Impaired pulmonary function and its association with clinical outcomes, exercise capacity and quality of life in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2019; 285: 86-92. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.069
 27. Morales Mestre N., Reychler G., Goubau C., Moniotte S. Correlation Between Cardiopulmonary Exercise Test, Spirometry, and Congenital Heart Disease Severity in Pediatric Population. *Pediatr Cardiol.* 2019; 40 (4): 871-877. doi: 10.1007/s00246-019-02084-5
 28. Schaan C., Macedo A., Sbruzzi G., Umpierre D., Schaan B., Pellanda L. Functional Capacity in Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2017. doi: 10.5935/abc.20170125
 29. Рябкина Н.Н. Особенности адаптации школьников, перенесших операции по поводу врожденного порока сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2011. 26.
 30. Rosenblum O., Katz U., Reuveny R., Williams C., Dubnov-Raz G. Exercise Performance in Children and Young Adults After Complete and Incomplete Repair of Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol.* 2015; 36 (8): 1573-1581. doi: 10.1007/s00246-015-1198-1
 31. Трунова Ю.А., Чередниченко А. М. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с корригированными врожденными пороками сердца в отдаленном послеоперационном периоде. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014; 5 (51): 19-23.
 32. Неvedрова М.Н. Проблемы кардиореабилитации детей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2014; 15 (3): 28-39.
 33. Ross R., Blair S., Arena R. et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 134 (24). doi: 10.1161/cir.0000000000000461
 34. Pandey A., Garg S., Khunger M. et al. Dose-Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure. *Circulation.* 2015; 132 (19): 1786-1794. doi: 10.1161/circulationaha.115.015853
 35. Pina I., Apstein C., Balady G. et al. Exercise and Heart Failure. *Circulation.* 2003; 107 (8): 1210-1225. doi: 10.1161/01.cir.0000055013.92097.40
 36. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Narayan S. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2020; 42 (6): 563-645. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554
 37. Pelliccia A., Sharma S., Gati S. et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2020; 42 (1): 17-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605
 38. Thomas R., Beatty A., Beckie T. et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation.* 2019; 140 (1). doi: 10.1161/cir.0000000000000663
 39. Wadey C., Weston M., Dorobantu D. et al. The role of cardiopulmonary exercise testing in predicting mortality and morbidity in people with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2021. doi: 10.1093/eurjpc/zwab125
 40. Duppen N., Takken T., Hopman M.T.E. et al. Systematic review of the effects of physical exercise training programmes in children and young adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 1779-1787. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.086
 - Controlled Cross-Sectional Study. *Pediatr Cardiol.* 2015; 36 (8): 1588-1601. doi: 10.1007/s00246-015-1201-x
 25. Amedro P., Picot M., Moniotte S. et al. Correlation between cardio-pulmonary exercise test variables and health-related quality of life among children with congenital heart diseases. *Int J Cardiol.* 2016; 203: 1052-1060. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.028
 26. Abassi H., Gavotto A., Picot M. et al. Impaired pulmonary function and its association with clinical outcomes, exercise capacity and quality of life in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2019; 285: 86-92. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.069
 27. Morales Mestre N., Reychler G., Goubau C., Moniotte S. Correlation Between Cardiopulmonary Exercise Test, Spirometry, and Congenital Heart Disease Severity in Pediatric Population. *Pediatr Cardiol.* 2019; 40 (4): 871-877. doi: 10.1007/s00246-019-02084-5
 28. Schaan C., Macedo A., Sbruzzi G., Umpierre D., Schaan B., Pellanda L. Functional Capacity in Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2017. doi: 10.5935/abc.20170125
 29. Ryabkina N.N. Osobennosti adaptatsii shkol'nikov, pereznesshikh operatsii po povodu vrozhden'nogo poroka serdtsa: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2011. 26 (in Russian).
 30. Rosenblum O., Katz U., Reuveny R., Williams C., Dubnov-Raz G. Exercise Performance in Children and Young Adults After Complete and Incomplete Repair of Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol.* 2015; 36 (8): 1573-1581. doi: 10.1007/s00246-015-1198-1
 31. Trunova Yu.A., Cherednichenko A. M. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoi sistemy u detey s korrigirovannymi vrozhdennymi porokami serdtsa v otdalennom posleoperatsionnom periode. Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki. 2014; 5 (51): 19-23 (in Russian).
 32. Nevedrova M.N. Problemy kardioreabilitatsii detey posle khirurgicheskoi korrektsii vrozhdennykh porokov serdtsa. Byulleten' NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistye zabolevaniya». 2014; 15 (3): 28-39 (in Russian).
 33. Ross R., Blair S., Arena R. et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 134 (24). doi: 10.1161/cir.0000000000000461
 34. Pandey A., Garg S., Khunger M. et al. Dose-Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure. *Circulation.* 2015; 132 (19): 1786-1794. doi: 10.1161/circulationaha.115.015853
 35. Pina I., Apstein C., Balady G. et al. Exercise and Heart Failure. *Circulation.* 2003; 107 (8): 1210-1225. doi: 10.1161/01.cir.0000055013.92097.40
 36. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Narayan S. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2020; 42 (6): 563-645. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554
 37. Pelliccia A., Sharma S., Gati S. et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2020; 42 (1): 17-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605
 38. Thomas R., Beatty A., Beckie T. et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation.* 2019; 140 (1). doi: 10.1161/cir.0000000000000663
 39. Wadey C., Weston M., Dorobantu D. et al. The role of cardiopulmonary exercise testing in predicting mortality and morbidity in people with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2021. doi: 10.1093/eurjpc/zwab125
 40. Duppen N., Takken T., Hopman M.T.E. et al. Systematic review of the effects of physical exercise training programmes in children and young adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 1779-1787. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.086

41. Callaghan S., Morrison M., McKeown P. et al. Exercise prescription improves exercise tolerance in young children with CHD: a randomised clinical trial. *Open Heart*. 2021; 8 (1): e001599. doi: 10.1136/openhrt-2021-001599
42. Duppen N., Kapusta L., de Rijke Y.B. et al. The effect of exercise training on cardiac remodelling in children and young adults with corrected tetralogy of fallot or fontan circulation: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2015; 179: 97-104. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.031
43. Bhasipol A., Sanjaroensuttikul N., Pornsuriyasak P., Yamwong S., Tangcharoen T. Efficiency of the home cardiac rehabilitation program for adults with complex congenital heart disease. *Congenital Heart Dis*. 2018; 13 (6): 952-958. doi: 10.1111/chd.12659
44. Ferrer-Sargues F.J., Peiró-Molina E., Cebrià i Iranzo M.À., Carrasco Moreno J.I., Cano-Sánchez A., Vázquez-Arce M.I., Insa Albert B., Salvador-Coloma P. Effects of Cardiorespiratory Rehabilitation on the Muscle Function of Children with Congenital Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (11): 5870. doi: 10.3390/ijerph18115870
45. Чистякова И.Л., Ишекова Н.И. Результаты физической реабилитации детей с врожденными пороками сердца, перенесших хирургическое вмешательство. Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: материалы V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. 2017: 219-221.
46. Klausen S., Andersen L., Søndergaard L. et al. Effects of eHealth physical activity encouragement in adolescents with complex congenital heart disease: The P.R.eVail randomized clinical trial. *Int J Cardiol*. 2016; 221: 1100-1106. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.092
47. Winter M., van der Bom T., de Vries L. et al. Exercise training improves exercise capacity in adult patients with a systemic right ventricle: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1378-1385. doi: 10.1093/eurheartj/ehr396
48. Xu C., Su X., Ma S. et al. Effects of Exercise Training in Postoperative Patients With Congenital Heart Disease: A Systematic Review and MetaAnalysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9 (5): e013516. doi: 10.1161/jaha.119.013516
49. Dulfer K., Duppen N., Kuipers I. et al. Aerobic exercise influences quality of life of children and youngsters with congenital heart disease: A randomized controlled trial. *J Adolesc Health*. 2014; 55 (1): 65-72. doi: 10.1016/j.jadohealth.2013
50. Jacobsen R., Ginde S., Mussatto K. et al. Can a home-based cardiac physical activity program improve the physical function quality of life in children with Fontan circulation? *Congenit Heart Dis*. 2016; 11 (2): 175-182. doi: 10.1111/chd.12330
51. Moons P., Barrea C., De Wolf D. et al. Changes in perceived health of children with congenital heart disease after attending a special sports camp. *Pediatr Cardiol*. 2006; 27 (1): 67-72. doi: 10.1007/s00246-005-1021-5
52. Rhodes J., Curran T., Camil L. et al. Sustained Effects of Cardiac Rehabilitation in Children With Serious Congenital Heart Disease. *Pediatrics*. 2006; 118 (3): e586-e593. doi: 10.1542/peds.2006-0264
53. Hedlund E., Lundell B., Soderstrom L., Sjoberg G. Can endurance training improve physical capacity and quality of life in young Fontan patients? *Cardiology in the Young*. 2018; 28 (3): 438-446. doi: 10.1017/S1047951117002360
54. Novakovic M., Prokselj K., Rajkovic U., Vizintin Cuderman T., Jansa Trontelj K., Fras Z., Jug B. Exercise training in adults with repaired tetralogy of fallot: a randomized controlled pilot study of continuous versus interval training. *Int J Cardiol*. 2018; 255: 37-44. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.105
55. van der Bom T., Winter M., Knaake J. et al. Long-term benefits of exercise training in patients with a systemic right ventricle. *Int J Cardiol*. 2015; 179: 105-111. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.042
56. Tomita H., Takamuro M., Soda W., Hatakeyama K., Tsutsumi T. et al. Long-term effects of exercise training in patients with a systemic right ventricle. *Int J Cardiol*. 2014; 166: 101-106. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.086
41. Callaghan S., Morrison M., McKeown P. et al. Exercise prescription improves exercise tolerance in young children with CHD: a randomised clinical trial. *Open Heart*. 2021; 8 (1): e001599. doi: 10.1136/openhrt-2021-001599
42. Duppen N., Kapusta L., de Rijke Y.B. et al. The effect of exercise training on cardiac remodelling in children and young adults with corrected tetralogy of fallot or fontan circulation: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2015; 179: 97-104. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.031
43. Bhasipol A., Sanjaroensuttikul N., Pornsuriyasak P., Yamwong S., Tangcharoen T. Efficiency of the home cardiac rehabilitation program for adults with complex congenital heart disease. *Congenital Heart Dis*. 2018; 13 (6): 952-958. doi: 10.1111/chd.12659
44. Ferrer-Sargues F.J., Peiró-Molina E., Cebrià i Iranzo M.À., Carrasco Moreno J.I., Cano-Sánchez A., Vázquez-Arce M.I., Insa Albert B., Salvador-Coloma P. Effects of Cardiorespiratory Rehabilitation on the Muscle Function of Children with Congenital Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (11): 5870. doi: 10.3390/ijerph18115870
45. Chistyakova I.L., Ishekova N.I. Rezul'taty fizicheskoi reabilitatsii detei s vrozhdannymi porokami serdtsa, perezneskh khirurgicheskoe vmeshatel'stvo. Aktual'nye voprosy profilaktiki, rannei diagnostiki, lecheniya i meditsinskoi reabilitatsii bol'nykh s neinfektsionnymi zabolevaniyami i travmami: materialy V Mezhregional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. 2017: 219-221 (in Russian).
46. Klausen S., Andersen L., Søndergaard L. et al. Effects of eHealth physical activity encouragement in adolescents with complex congenital heart disease: The P.R.eVail randomized clinical trial. *Int J Cardiol*. 2016; 221: 1100-1106. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.092
47. Winter M., van der Bom T., de Vries L. et al. Exercise training improves exercise capacity in adult patients with a systemic right ventricle: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1378-1385. doi: 10.1093/eurheartj/ehr396
48. Xu C., Su X., Ma S. et al. Effects of Exercise Training in Postoperative Patients With Congenital Heart Disease: A Systematic Review and MetaAnalysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9 (5): e013516. doi: 10.1161/jaha.119.013516
49. Dulfer K., Duppen N., Kuipers I. et al. Aerobic exercise influences quality of life of children and youngsters with congenital heart disease: A randomized controlled trial. *J Adolesc Health*. 2014; 55 (1): 65-72. doi: 10.1016/j.jadohealth.2013
50. Jacobsen R., Ginde S., Mussatto K. et al. Can a home-based cardiac physical activity program improve the physical function quality of life in children with Fontan circulation? *Congenit Heart Dis*. 2016; 11 (2): 175-182. doi: 10.1111/chd.12330
51. Moons P., Barrea C., De Wolf D. et al. Changes in perceived health of children with congenital heart disease after attending a special sports camp. *Pediatr Cardiol*. 2006; 27 (1): 67-72. doi: 10.1007/s00246-005-1021-5
52. Rhodes J., Curran T., Camil L. et al. Sustained Effects of Cardiac Rehabilitation in Children With Serious Congenital Heart Disease. *Pediatrics*. 2006; 118 (3): e586-e593. doi: 10.1542/peds.2006-0264
53. Hedlund E., Lundell B., Soderstrom L., Sjoberg G. Can endurance training improve physical capacity and quality of life in young Fontan patients? *Cardiology in the Young*. 2018; 28 (3): 438-446. doi: 10.1017/S1047951117002360
54. Novakovic M., Prokselj K., Rajkovic U., Vizintin Cuderman T., Jansa Trontelj K., Fras Z., Jug B. Exercise training in adults with repaired tetralogy of fallot: a randomized controlled pilot study of continuous versus interval training. *Int J Cardiol*. 2018; 255: 37-44. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.105
55. van der Bom T., Winter M., Knaake J. et al. Long-term benefits of exercise training in patients with a systemic right ventricle. *Int J Cardiol*. 2015; 179: 105-111. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.042

- sumi H. Increased serum high-sensitivity C-reactive protein is related to hypoxia and brain natriuretic peptide in congenital heart disease. *Pediatr Int.* 2008; 50: 436-440. doi: 10.1111/j.1442-200X.2008.02581.x
57. Hamilton K., Quindry J., French J. et al. MnSOD antisense treatment and exercise-induced protection against arrhythmias. *Free Radical Biology and Medicine.* 2004; 37 (9): 1360-1368. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.07.025
58. Borges J., França G., Cruz M., Lanza R., Nascimento A., Lessa M. Aerobic exercise training induces superior cardioprotection following myocardial ischemia reperfusion injury than a single aerobic exercise session in rats. *Motriz: Revista de Educação Física.* 2017; 23 (spe). doi: 10.1590/s1980-6574201700si0011
59. Прохорова Т.А., Бокша И.С., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Бурбаева Г.Ш. Белок α -клото при нейродегенеративных и психических заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119 (1): 80-88. doi: 10.17116/jnevro201911901180
60. Ramez M., Rajabi H., Ramezani F., Naderi N., Darbandi-Azar A., Nasirinezhad F. The greater effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through Klotho levels and attenuate of myocardial TRPC6 expression. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019; 19 (1). doi: 10.1186/s12872-019-1090-7
56. Tomita H., Takamuro M., Soda W., Hatakeyama K., Tsutsumi H. Increased serum high-sensitivity C-reactive protein is related to hypoxia and brain natriuretic peptide in congenital heart disease. *Pediatr Int.* 2008; 50: 436-440. doi: 10.1111/j.1442-200X.2008.02581.x
57. Hamilton K., Quindry J., French J. et al. MnSOD antisense treatment and exercise-induced protection against arrhythmias. *Free Radical Biology and Medicine.* 2004; 37 (9): 1360-1368. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.07.025
58. Borges J., França G., Cruz M., Lanza R., Nascimento A., Lessa M. Aerobic exercise training induces superior cardioprotection following myocardial ischemia reperfusion injury than a single aerobic exercise session in rats. *Motriz: Revista de Educação Física.* 2017; 23 (spe). doi: 10.1590/s1980-6574201700si0011
59. Prokhorova T.A., Boksha I.S., Savushkina O.K., Tereshkina E.B., Burbaeva G.Sh. Belok α -klotu pri neurodegenerativnykh i psikhicheskikh zabollevaniyakh. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019; 119 (1): 80-88 (in Russian). doi: 10.17116/jnevro201911901180
60. Ramez M., Rajabi H., Ramezani F., Naderi N., Darbandi-Azar A., Nasirinezhad F. The greater effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through Klotho levels and attenuate of myocardial TRPC6 expression. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019; 19 (1). doi: 10.1186/s12872-019-1090-7

УДК 616.711.1-001.5-07-053.6-021.144

А.Н. Лихолетов, Г.В. Лобанов, Е.В. Жилицын

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

ЛЕЧЕНИЕ СОЧЕТАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА И НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У РЕБЕНКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Детский травматизм до настоящего времени остается актуальной социальной и медицинской проблемой, требующей постоянного решения. Переломы позвоночника у детей и подростков являются прогностически неблагоприятными повреждениями опорно-двигательного аппарата. В течение последнего десятилетия статистический показатель повреждений позвоночника у детей увеличился до 10%, что объясняется возросшей активностью детей и количеством тяжелых травм, в том числе увеличением числа пострадавших при спортивных травмах, дорожно-транспортных происшествиях, падениях с высоты по неосторожности и в результате суицидальных попыток [1, 3, 6, 7].

В источниках литературы отмечено, что диагностика повреждений позвоночника у детей достаточно трудна, а клиническая картина зачастую не специфична, в связи с чем, до 25% детей не обращаются к врачу и только 35% больных госпитализируются в день травмы [2]. Среди всех повреждений позвоночника у детей повреждение спинного мозга встречается от 7% до 66%. Ведущим механизмом травмы при повреждении позвоночника является компрессионный [4, 5]. В зависимости от тяжести травм, направления сил падения и противоудара, возраста ребенка и его положения во время травмы, виды повреждений проявляются в различных сочетаниях. При этом, у взрослых пациентов четко определены сроки, показания и объем оперативного лечения. Однако у детей и подростков при сочетанной и осложненной травме позвоночника до сих пор возникают спорные вопросы по тактике и последовательности лечения.

Приводим описание клинического случая лечения осложненного нестабильного повреждения пояснично-крестцового отдела позвоночника у подростка в сочетании с повреждением костей нижних конечностей.

Пациентка М, 14 лет. Травма получена 28.01.2019 г. в результате падения с высоты 4 этажа при попытке суицида. В связи с тяжестью общего состояния находилась на лечении по месту жительства. По линии Центра экстренной

помощи ребенок был консультирован детским травматологом. После стабилизации состояния 04.02.2019 г. переведена в отделение травматологии и ортопедии для детей Республиканского травматологического центра. Была дообследована, осмотрена смежными специалистами, выполнены спиральная компьютерная томография (СКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) (рис. 1., рис. 2., рис. 3.). Установлен клинический диагноз: «Закрытый многооскольчатый внутрисуставной перелом всех отделов правой пяточной кости со смещением. Закрытый оскольчатый перелом верхушки наружной лодыжки правой голени без особого смещения. Закрытый краевой перелом передневноутреннего отдела клиновидной кости правой стопы без особого смещения. Закрытый оскольчатый внутрисуставной перелом нижней трети левой большеберцовой кости со смещением. Закрытый перелом нижней трети левой малоберцовой кости с умеренным смещением. Закрытый перелом левой пяточной кости с умеренным смещением. Компрессионно-оскольчатые нестабильные переломы тел L4 и L5 позвонков со смещением фрагментов тела в позвоночный канал и его стенозированием. Компрессионный перелом тела L3 позвонка».

Клинически у пациентки отмечен выраженный стойкий болевой и корешковый синдром, который проявлялся умеренными чувствительными, двигательными и тазовыми нарушениями по типу запоров и непроизвольного мочеиспускания.

Больная во время транспортировки и подготовительном предоперационном периоде находилась в функциональном положении с гипсовой иммобилизацией нижних конечностей.

Пациентке первым этапом 07.02.2019 г. было произведено оперативное вмешательство: закрытый чрескостный остеосинтез аппаратом



Рис. 1. Рентгенограммы пациентки М., 14 лет, в двух проекциях при поступлении.

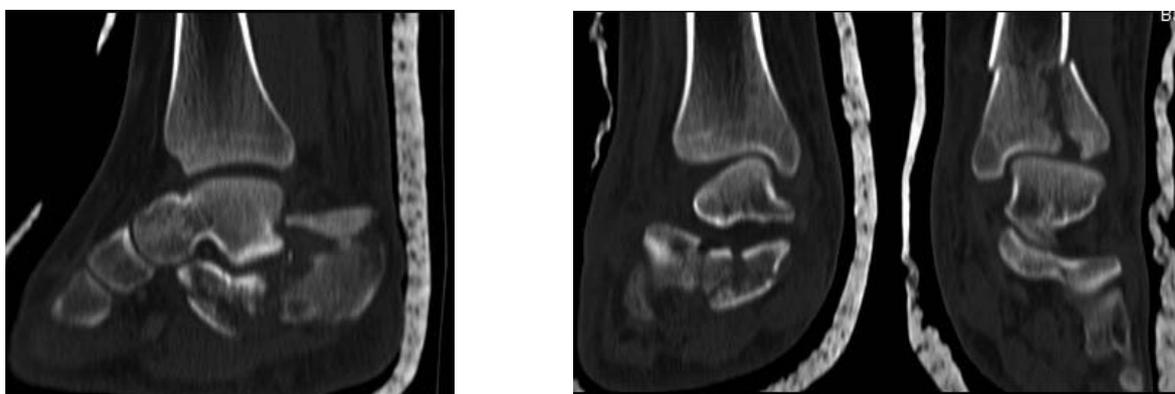


Рис. 2. СКТ стоп пациентки М., 14 лет. Дообследование во время предоперационной подготовки.

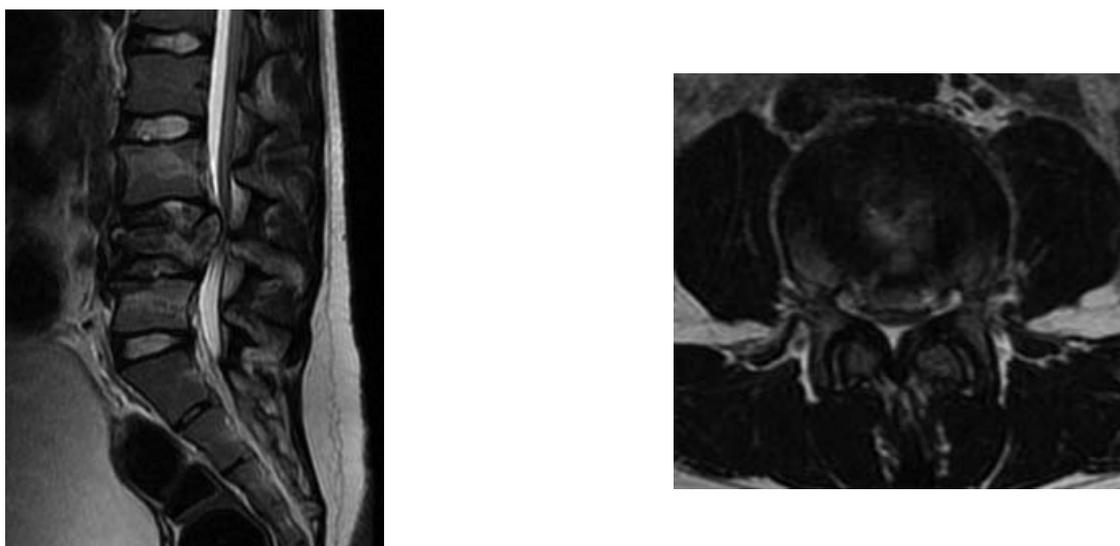


Рис. 3. МРТ пациентки М., 14 лет. Дообследование во время предоперационной подготовки. Многооскольчатый перелом L4 позвонка. Компрессия образований позвоночного канала костными фрагментами.

внешней фиксации (ЧКО АВФ) костей левой голени и обеих пяточных костей.

Корректное сопоставление многооскольчатых переломов костей голени и стоп обеих нижних конечностей без ятрогенного повреждения мягких тканей при ЧКО АВФ позволило создать жесткую фиксацию отломков и выполнить разгрузку поврежденных суставных поверхностей за счет дистракции в аппаратах.

Кроме того, проведенная методика ЧКО АВФ предоставила возможность доступа к поврежденным сегментам конечностей с целью оценки состояния кожных покровов, полноценно проводить оценку неврологического статуса в динамике и выполнить раннюю активизацию больной. Ранняя хирургическая реабилитация методом ЧКО АВФ поврежденных нижних конечностей определила доступность выполнения декомпрессивно-стабилизирующего этапа оперативного вмешательства на позвоночнике по поводу нестабильных компрессионно-оскольчатых переломов тел L4 и L5 позвонков.

12.02.2019 г. произведена декомпрессивная ламинэктомия на уровне L3-L5 позвонков, ревизия позвоночного канала, опорожнение арахноидальной ликворной кисты, ушивание и пластика разрыва твердой мозговой оболочки, устранение клина Урбана, транспедикулярная стабилизация позвоночника на уровне L2, L3, L5, S1 позвонков. На контрольных рентгенограммах пояснично-крестцового отдела позвоночника после оперативного вмешательства на следующие сутки определено, что ось позвоночника восстановлена, металлоконструкция стабильна, установлена корректно (рис. 4.). На 10 сутки после нейрохирургического этапа оперативно-

го лечения выполнен СКТ-контроль пояснично-крестцового отдела позвоночника. Декомпрессия позвоночного канала выполнена в достаточном объеме.

В послеоперационном периоде отмечен регресс болевого синдрома, восстановление чувствительности и функции тазовых органов, что позволило вертикализировать пациентку на 10 сутки. При помощи индивидуально изготовленных настопников стало возможным выполнять нагрузку на нижние конечности при помощи ходунков и костылей. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением, швы сняты. Пациентка получила курс лечебной физкультуры, восстановительного и физиотерапевтического лечения.

Через три недели после операции пациентка выписана для дальнейшего лечения в специализированный реабилитационный центр.

Через 3 месяца после операции аппараты внешней фиксации были демонтированы. На контрольных рентгенограммах и СКТ определяется стояние и сращение костей обеих голени и стоп, на СКТ позвоночника состояние металлоконструкции удовлетворительное, узлы транспедикулярной системы стабильны.

Через 2 месяца после снятия аппаратов внешней фиксации ребенок был социально адаптирован, достаточно уверенно и правильно передвигался, а функция в голеностопных суставах была практически в полном объеме.

Выводы

При планировании выбора лечения в предоперационном периоде основным методом диагностики является СКТ. Метод ЧКО АВФ перело-

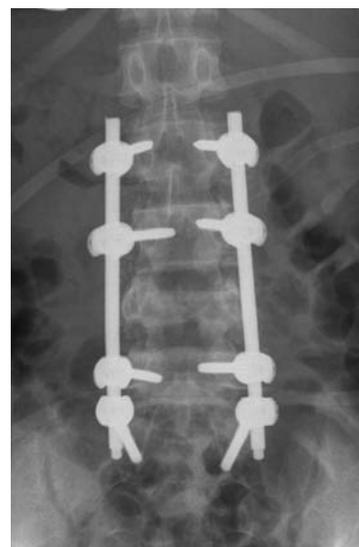
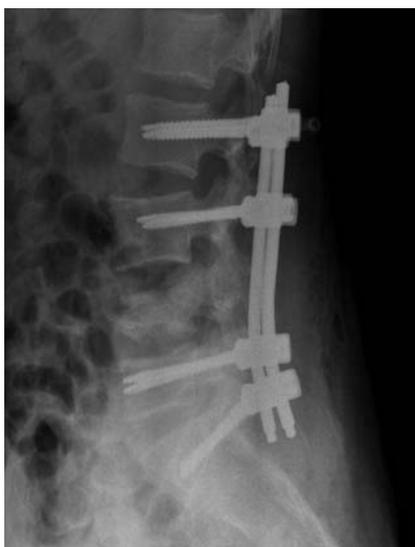


Рис. 4. Контрольные рентгенограммы пациентки М., 14 лет, после операции. Ось позвоночника восстановлена. Металлоконструкции установлены корректно, стабильно.

мов нижних конечностей у ребенка позволил достаточно точно сопоставить многооскольчатые переломы костей голени и стоп обеих нижних конечностей не выполняя разрезов мягких тканей, создать жесткую фиксацию отломков, а также произвести разгрузку поврежденных суставных поверхностей за счет distraction в аппаратах, иметь постоянный доступ к поврежденным сегментам конечностей с целью оценки состояния кожных покровов и оценки динамики неврологического статуса. Выбранная тактика лечения ЧКО АВФ при повреждениях нижних конечностей, по нашему мнению, может считаться

оптимальной для подготовки к дальнейшим этапам лечения. Хирургическое вмешательство на пояснично-крестцовом отделе позвоночника, произведенное у данной пострадавшей решило необходимые задачи: стабилизировать, восстановить ось позвоночного столба, произвести декомпрессию, ревизию и реконструкцию позвоночного канала. Индивидуально выбранная последовательность оперативного лечения позволила достигнуть необходимого результата лечения и приступить к максимально ранней активизации и реабилитации больной.

А.Н. Лихолетов, Г.В. Лобанов, Е.В. Жилицын

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

ЛЕЧЕНИЕ СОЧЕТАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА И НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У РЕБЕНКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

В статье приведены сведения об особенностях лечения сочетанной травмы позвоночника у детей. В качестве примера представлено описание клинического случая лечения осложненного нестабильного повреждения пояснично-крестцового отдела позвоночника у подростка в сочетании с повреждением костей нижних конечностей. После проведенного обследования пациентке первым этапом было произведено закрытый чрескостный остеосинтез аппаратом внешней фиксации костей левой голени и обеих пяточных костей. Вторым этапом произведено вмешательство на пояснично-крестцовом отделе позвоночника, которое решило необходимые задачи: стабилизиро-

вать, восстановить ось позвоночного столба, произвести декомпрессию, ревизию и реконструкцию позвоночного канала. Индивидуально выбранная последовательность оперативного лечения позволила достигнуть необходимого результата лечения, восстановить неврологический дефицит и приступить к ранней активизации и реабилитации больной.

Ключевые слова: детский травматизм, компрессионно-оскольчатый нестабильный перелом позвонка, стеноз позвоночного канала, транспедикулярный остеосинтез, оскольчатый перелом пяточных костей, чрескостный остеосинтез аппаратом внешней фиксации.

A.N. Likholetov, G.V. Lobanov, E.V. Zhilitsin

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

TREATMENT OF COMBINED INJURY OF THE SPINE AND LOWER LIMBS IN A CHILD (CLINICAL CASE)

The article provides information on the features of the treatment of concomitant spinal injury in children. As an example, a description of a clinical case of treatment of complicated unstable injury of the lumbosacral spine in a teenager in combination with damage to the bones of the lower extremities is presented. After the examination, the patient underwent a first stage closed transosseous osteosynthesis with an apparatus for external fixation of the bones of the left leg and both calcaneus. At the second stage, an intervention was performed on the lumbosacral spine, which solved the necessary tasks: stabilize, restore

the axis of the spinal column, perform decompression, revision and reconstruction of the spinal canal. The individually selected sequence of surgical treatment made it possible to achieve the desired treatment result, restore the neurological deficit and start early activation and rehabilitation of the patient.

Key words: childhood traumatism, compression-comminuted unstable vertebral fracture, stenosis of the spinal canal, transpedicular fusion, comminuted fracture of the calcaneus, transosseous osteosynthesis with an external fixation device.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова Н.А., Жила Н.Г. Случай поздней диагностики компрессионного перелома позвоночника у подростка. Дальневосточный медицинский журнал. 2013; 1: 119-121.
2. Бабоша В.А., Бодня А.И., Кривенко С.Н. Лечение больных с раздробленными переломами пяточной кости методом чрескостного остеосинтеза. Вісн. Ортопедії травматології та протезування. 2002; 1: 11-14.
3. Баиндурашвили А.Г., Виссарионов С.В., Александров Ю.С., Пшениснов К.В. Позвоночно-спинномозговая травма у детей. СПб: Онли-Пресс; 2016. 87.
4. Голубев Г.Ш., Дубинский А.В. Сравнительная оценка результатов оперативного лечения пациентов с импрессионными переломами пяточной кости. Травматология и ортопедия России. 2013; 2: 63-71. doi: 10.21823/2311-2905-2013--2-63-71
5. Коробушкин Г.В. Оптимизация лечения больных с повреждениями костей стопы: автореф. ... дис. д-ра мед. наук. М.; 2015. 50.
6. Томилов А.Б., Кузнецова Н.Л. Особенности переломов позвоночника у детей и подростков. Вестник травматологии и ортопедии Урала. 2012; 5 (1-2): 50-54.
7. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России в 2015 году. Минздрав России, ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова: сборники под ред. С.П. Миронова. М; 2016. 145.

REFERENCES

1. Astakhova N.A., Zhila N.G. Sluchai pozdnei diagnostiki kompressionnogo pereloma pozvonochnika u podrostka. Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal. 2013; 1: 119-121 (in Russian).
2. Babosha V.A., Bodnya A.I., Krivenko S.N. Lechenie bol'nykh s razdroblennymi perelomami pyatochnoi kosti metodom chreskostnogo osteosinteza. Visn. Ortopedii travmatologii ta protezuvannya. 2002; 1: 11-14 (in Russian).
3. Baindurashvili A.G., Vissarionov S.V., Aleksandrov Yu.S., Pshenisnov K.V. Pozvonochno-spinnomozgovaya travma u detei. SPb: Onli-Press; 2016. 87 (in Russian).
4. Golubev G.Sh., Dubinskii A.V. Cravnitel'naya otsenka rezul'tatov operativnogo lecheniya patsientov s impresionnymi perelomami pyatochnoi kosti. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2013; 2: 63-71 (in Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2013--2-63-71
5. Korobushkin G.V. Optimizatsiya lecheniya bol'nykh s povrezhdeniyami kostei stopy: avtoref. ... dis. d-ra med.nauk. M.; 2015. 50 (in Russian).
6. Tomilov A.B., Kuznetsova N.L. Osobennosti perelomov pozvonochnika u detei i podrostkov. Vestnik travmatologii i ortopedii Urala. 2012; 5 (1-2): 50-54 (in Russian).
7. Travmatizm, ortopedicheskaya zaboлеваemost', sostoyanie travmatologo-ortopedicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu. Minzdrav Rossii, FGBU «TsITO im. N.N. Priorova: sborniki pod red. S.P. Mironova. M; 2016. 145 (in Russian).

УДК 576.8.097.2/3-022.8:634.33

А.С. Прилуцкий, Ю.А. Лыгина

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

СЛУЧАЙ АЛЛЕРГИИ К ЛИМОНУ: ВЫЯВЛЕНИЕ ТЕРМОЛАБИЛЬНЫХ И ТЕРМОСТАБИЛЬНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ

Употребление в пищу частей плода лимона является одной из значимых причин аллергических реакций как у детей, так и у взрослых [1, 2]. Таксономически лимон относится к роду *Citrus* семейства *Rutaceae*, и, наряду с другими представителями этого рода, может вызывать разнообразные клинические проявления аллергии – атопический и контактный дерматит, респираторные и гастроинтестинальные симптомы и др. [3, 4].

Из современных литературных источников известно о существовании 3 основных аллергенов лимона, выступающих причинами аллергических реакций. К ним относятся вляются гермино-подобный белок Cit 1 1, неспецифический белок-переносчик липидов (БПЛ) Cit 1 3 и запасной глобулин семян цитрин [5-7]. Данные аллергены устойчивы к воздействию термической обработки, а также к протеолитическим ферментам желудочно-кишечного тракта.

Ранее нами впервые в мире было установлено присутствие в цедре и мякоти лимона новых термолабильных аллергенов и/или их детерминант, способных вызывать проявления аллергии в виде орального аллергического синдрома (ОАС) [8]. Указанные аллергенные эпитопы теряли способность провоцировать аллергические реакции после «щадящего» режима термообработки, что свидетельствует о конформационной природе их аллергенности, т. к. данный режим обработки разрушает третичную структуру белковых молекул [9].

Целью нашего исследования была характеристика аллергенов лимона (в том числе их степени термостабильности), вызвавших аллергические реакции у пациентки с поливалентной сенсибилизацией к различным пищевым, бытовым и пыльцевым аллергенам.

Больная К., 45 лет, обратилась на консультацию с явлениями хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы на различные бытовые (клещи домашней пыли, перьевые подушки, моющие средства с резким запахом), пыльцевые (цветение вишни, сливы, абрикоса, персика, яблони в апреле-мае и сорных трав в

августе-сентябре) и пищевые аллергены (лимон, куриное яйцо, чеснок, уксус, кукурузные палочки, хурма, томат).

Семейный аллергологический анамнез отягощен со стороны матери. Матери выставлен диагноз «бронхиальная астма» в 36 лет, спектр специфической сенсибилизации и аллергии у нее не изучался.

С возраста 41 года пациентка стала отмечать реакции на лимон в виде одышки, затруднения дыхания на выдохе через 1-2 часа после употребления. Указанные симптомы возникали при употреблении 2-3 ломтиков лимона с кожурой несколько раз за день. Проходили они, как правило, в течение до 12 часов без применения антигистаминных препаратов. На момент осмотра, со слов пациентки, в течение 2 недель она каждый день пила чай с 1 ломтиком лимона, реакций не отмечает.

В время осмотра пациентка предъявляла жалобы на заложенность носа, чувство отеков слизистой полости рта, носоглотки, чихание, затруднение дыхания при пребывании в сырых или пыльных помещениях, на холодном воздухе, при вдыхании сильных запахов (духи, моющие средства с хлором, химической отдушкой).

Пациентка нами обследована. Обследование, в соответствии с современными подходами к диагностике аллергических заболеваний, включало в себя осмотр, опрос и анкетирование с помощью специализированных опросников, иммуно-аллергологическое исследование и кожные тесты [10]. Концентрацию общего, специфических IgE (IgE и sIgE) и интерлейкинов 4, 5 (ИЛ-4, ИЛ-5) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем, разработанных ООО «УкрмедДон» (г. Донецк). Указанные ИФА-тест-системы обладают высокой аналитической чувствительностью, сравнимой с импортными

тест-системами ведущих мировых производителей [11].

В общем анализе крови отмечена эозинофилия (эозинофилы – 5 %). В сыворотке крови определены повышенные уровни общего IgE, С3а-компонента комплемента, ИЛ-4 и ИЛ-5 (табл. 1.). При исследовании специфических IgE методом иммуноферментного анализа выявлено повышение уровня sIgE к комплексу аллергенов лимона (экстракту целого плода). При этом, уровень sIgE к комплексу экстрагированных антигенов апельсина и мандарина приближался к диагностическому. Установлено диагностически значимое повышение концентрации sIgE к грейпфруту. Необходимо отметить, что клинических реакций на другие цитрусовые, кроме лимона, не отмечалась.

Кожные тесты проводились по методике прик+прик-теста с нативными и термически обработанными аллергенами частей плода лимона (цедра, мякоть, косточка). Термическая обработка осуществлялась с использованием 2 режимов: 1-й – 60 минут при 65°С; 2-й – 30 минут при 95°С (для исследования степени термостабильности аллергенов). Для проведения обработки применялся разработанный нами твердотельный термостат (ТЛ-04) с возможностью нагрева до 120°С (погрешность задаваемой темпера-

туры не более ±0,5°С) и автоматической регуляцией времени инкубации. Прик+прик-тесты выполняли на коже внутренней поверхности предплечья, протирая место нанесения аллергена 70 % этиловым спиртом, после его подсыхания, согласно имеющимся в мировой литературе требованиям. В качестве положительного и отрицательного контроля использовались соответственно 0,01 % раствор гистамина и разводящий раствор. Положительной проба считалась при наличии папулы диаметром 3 мм и более [12].

Пациентке проведен прик+прик-тест со свежими и обработанными с использованием двух режимов термообработки аллергенами различных частей плода лимона. При этом установлено наличие аллергической реакции на свежие цедру, мякоть и косточку (табл. 2.). В пробе с цедрой лимона, обработанной в «щадящем» режиме (65°С в течение 60 мин) кожные реакции на эту часть плода определяться перестали. В то же время кожная реакция на аллергены мякоти и косточки лимона, обработанные с помощью этого температурного режима, сохранилась. При этом необходимо указать, что 1-й режим тепловой обработки существенно не повлиял на размеры кожной реакции (как папулы, так и гиперемии), вызванной аллергенами мякоти. Папула и гиперемия на аллергены косточ-

Результаты серологического исследования

Таблица 1.

Обследованный пациент	Концентрация:							
	интерлейкинов, пг/мл		С3а, нг/мл	иммуноглобулинов E, МЕ/мл				
	4	5		общего	специфических:			
					лимон	апельсин	мандарин	грейпфрут
К.	32,8	27,6	96,4	351,3	0,36	0,33	0,32	0,38
Норма	<6,15	<8,05	<93,5	≤ 100	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35

Результаты прик+прик-теста со свежими и термически обработанными частями плода лимона.

Таблица 2.

Обследованный пациент	Режим обработки	Размер (мм) кожной реакции:						Контроль (+) с гистамином	Контроль (-) с разводящим раствором
		Исследуемая часть плода лимона:							
		цедра		мякоть		косточка			
		папула	гиперемия	папула	гиперемия	папула	гиперемия		
	0	10	30	6	23	8	30		
К., 45 лет	1	0	0	5	18	4	8	5	2
	2	1	0	5	25	0	0		

Примечание: 1 – термическая обработка при 65°С в течение 60 мин, 2 – термическая обработка при 95°С в течение 30 минут.

ки лимона, подвергшиеся термической обработке в этом режиме, имели заметно меньшие размеры ($\geq 50\%$), чем на свежую косточку. При обработке частей плода в течение 30 мин при 95°C кожная положительная реакция регистрировалась уже только на аллергены (антигенные детерминанты) мякоти лимона. При этом размеры как папулы, так и гиперемии сохранялись на том же уровне в сравнении с комплексом нативных аллергенов.

Известно, что обработка пищевых продуктов (проваривание, использование в выпечке, микроволновое нагревание, приготовление под давлением) может изменить аллергенность пищевых продуктов из-за изменения пространственной структуры и физико-химических свойств белков [9, 13]. Характер и степень таких изменений зависят от вида тепловой обработки, температуры и продолжительности ее, а также от характеристик белка и физико-химических условий его среды, приводя к повышенной, пониженной или неизменной IgE-связывающей активности пищевых аллергенов. Нетепловая обработка, например, очистка от кожуры овощей и фруктов, также влияет на содержание в них аллергенов [9, 13].

Необходимо отметить, что проведенные нашей пациентке прик+прик-тесты показывают наличие аллергии не только к нативным аллергенам лимона (всех частей плода), но и к термически обработанным с помощью двух режимов белковым молекулам аллергена или аллергенов (их эпитопов), содержащихся в его мякоти. По свидетельствам имеющихся в мире научных публикаций, термостабильные гермино-подобные (PR-16) белки (Cit I 1) лимона в основном присутствуют в его кожуре [5, 14]. Исследование локализации и распределения БПЛ (PR-14) лимона (Cit I 3) показало, что он обычно концентрируется также в кожуре плода [6]. Однако, исходя из результатов проведенного нами прик+прик-теста со нативными и термически обработанными с использованием 2-х режимов частями плода лимона, можно утверждать о присутствии в его мякоти значительного количества термостабильных аллергенов, вызвавших аллергическую реакцию у нашей пациентки. При этом, причинные аллергены, содержащиеся в цедре плода лимона, были термолабильными, о чем свидетельствует исчезновение кожной реакции после тер-

мической обработки даже в «щадящем» режиме, разрушающем только третичную структуру белка. В предыдущих работах нами были описаны термолабильные аллергены лимона, вызывающие проявления аллергии в форме орального аллергического синдрома [8, 15]. В описанном случае симптомы аллергии также могли быть вызваны этими аллергенными белками или их детерминантами.

Следует отметить, что результаты работы ясно показывают, что белки, вызывающие аллергию, могут иметь различную устойчивость к термической обработке. Проба с аллергенами косточки лимона, обработанными при 65°C в течение 60 минут, выявила снижение выраженности кожной реакции, а при термообработке в режиме 95°C в течение 30 минут реакция полностью исчезла. Поскольку в мировой литературе описан только один аллерген косточки лимона – белок запаса семян цитрин, являющийся термостабильным, результаты нашего исследования позволяют утверждать о присутствии в косточке лимона других антигенных детерминант, обладающих чувствительностью к термической обработке.

Выводы

1. Результаты проведенных нами исследований показывают, что в различных частях плода лимона присутствуют не только термостабильные, но и термолабильные аллергены, способные вызывать аллергические реакции, что подтверждается данной работой и ранее опубликованными нами работами.

2. Дифференцированный подход к термической обработке с использованием двух температурных режимов позволил выявить в косточке лимона присутствие аллергенного белка, отличающегося по своей устойчивости от описанного в мировых публикациях запасного протеина семян цитрина – нового аллергена (аллергенных детерминант), не описанного ранее.

3. Предложенный нами, впервые в мире, метод дифференцированного определения степени термоустойчивости аллергенов (аллергенных детерминант) является важным методическим подходом, позволяющим более тщательно исследовать аллергены из различных источников, с возможностью выявления и скринингования новых аллергенных молекул.

А.С. Прилуцкий, Ю.А. Лыгина

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

**СЛУЧАЙ АЛЛЕРГИИ К ЛИМОНУ:
ВЫЯВЛЕНИЕ ТЕРМОЛАБИЛЬНЫХ И ТЕРМОСТАБИЛЬНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ**

Лимон входит в число продуктов, являющихся причинными факторами пищевой аллергии. Описан клинический случай аллергической реакции на употребление в пищу лимона в виде одышки, затруднения дыхания на выдохе, у женщины 45 лет. Установлено присутствие как термостабильных, так и термолabileльных аллергенов в различных частях плода (мякоть, цедра, косточка). С помощью разработанного нами дифференцированного метода термической обработки аллергенов, определено наличие в косточке лимона нового аллергенного белка (аллергенной де-

терминанты), обладающей меньшей термостабильностью, чем известный по мировым научным публикациям аллерген косточки цитрин. Указанный подход дифференцированного определения термостабильности аллергенов или их эпитопов может быть применен не только к изучению аллергенных белков, присутствующих в различных частях плода лимона, но и аллергенов из других источников (фрукты, овощи, продукты животного происхождения и др.).

Ключевые слова: аллергия, лимон, термостабильность, клинический случай, диагностика, аллерген.

A.S. Prilutsky, Yu.A. Lygina

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

**CASE OF ALLERGY TO LEMON:
IDENTIFICATION OF THERMOLABILE AND THERMOSTABLE ALLERGENS**

Lemon is one of the causative factors in food allergies. A clinical case of an allergic reaction to eating lemon in the form of shortness of breath, difficulty breathing on exhalation, in a 45-year-old woman, is described. The presence of both thermostable and thermolabile allergens was established in various parts of the fruit (pulp, rind, bone). With the help of the differentiated method of heat treatment of allergens developed by us, the presence in the lemon seed of a new allergenic protein (allergenic determinant), which has less thermal stability than the

citrus seed allergen known from world scientific publications, was determined. This approach to the differentiated determination of the thermal stability of allergens or their epitopes can be applied not only to the study of allergenic proteins present in various parts of the lemon fruit, but also allergens from other sources (fruits, vegetables, animal products, etc.).

Key words: allergy, lemon, heat stability, clinical case, diagnosis, allergen.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорович О.И., Лусс Л.В. Пищевая аллергия: принципы диагностики и лечения. Медицинский совет. 2016; 16: 141-147.
2. Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. Пищевая аллергия у детей раннего возраста. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016; 95 (3): 152-157.
3. Naruse A., Osako J., Tsuruta D., Yanagihara S., Ishii M., Kobayashi H. A case of anaphylaxis caused by lemon sorbet. Journal of Allergy and Therapy. 2012; 3 (1): 112-117. doi: 10.4172/2155-6121.1000112
4. Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. Аллергия к лимону: обзор литературы. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2019; 4: 4-14.
5. Pignataro V., Canton C., Spadafora A., Mazzuca S. Proteome from lemon fruit flavedo reveals that this tissue produces high amounts of the Cit s 1 germin-like isoforms. Journal of agricultural and food chemistry. 2010; 58 (12): 7239-7244. doi: 10.1021/jf1006825
6. Ahrazem O., Ibáñez M. D., López-Torrejón G., Sánchez-Monge R., Sastre J., Lombardero M., Barber D., Salcedo G. Lipid transfer proteins and allergy to orange. International archives of allergy and immunology. 2005; 137 (3): 201-210. doi: 10.1159/000086332
7. Kayode O.S., Prado N., Thursfield D.J., Till S.J., Siew L. Q.C. Lemon seed allergy: a case presentation. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2020; 16 ; 32. doi: 10.1186/

REFERENCES

1. Sidorovich O.I., Luss L.V. Pishchevaya allergiya: principy diagnostiki i lecheniya. Medicinskij sovet. 2016; 16: 141-147 (in Russian).
2. Pampura A.N., Varlamov E.E., Konyukova N.G. Pishchevaya allergiya u detej rannego vozrasta. Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo. 2016; 95 (3): 152-157 (in Russian).
3. Naruse A., Osako J., Tsuruta D., Yanagihara S., Ishii M., Kobayashi H. A case of anaphylaxis caused by lemon sorbet. Journal of Allergy and Therapy. 2012; 3 (1): 112-117. doi: 10.4172/2155-6121.1000112
4. Priluckij A.S., Lygina Yu.A. Allergiya k limonu: obzor literatury. Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2019; 4: 4-14 (in Russian).
5. Pignataro V., Canton C., Spadafora A., Mazzuca S. Proteome from lemon fruit flavedo reveals that this tissue produces high amounts of the Cit s 1 germin-like isoforms. Journal of agricultural and food chemistry. 2010; 58 (12): 7239-7244. doi: 10.1021/jf1006825
6. Ahrazem O., Ibáñez M.D., López-Torrejón G., Sánchez-Monge R., Sastre J., Lombardero M., Barber D., Salcedo G. Lipid transfer proteins and allergy to orange. International archives of allergy and immunology. 2005; 137 (3): 201-210. doi: 10.1159/000086332
7. Kayode O.S., Prado N., Thursfield D.J., Till S.J., Siew L.Q.C. Lemon seed allergy: a case presentation. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2020; 16 ; 32. doi: 10.1186/

- s13223-020-00429-x
8. Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. Аллергия к лимону: описание случая орального аллергического синдрома в сочетании с аллергическим средним отитом и лабиринтитом у больной с полисенсibilizацией и множественными проявлениями аллергии. Российский алергологический журнал. 2019; 16 (2): 25-32.
 9. Helm R.M. Topic 5: Stability of Known Allergens (Digestive and Heat Stability). Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Allergenicity of Food Derived from Biotechnology. Geneva; 2001: 22-25.
 10. Рыбникова Е.А., Пролдеус А.П., Федоскова Т.Г. Современные подходы к лабораторной диагностике аллергии – в помощь практикующему врачу. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5 (1): 43-49.
 11. Прилуцкий А.С., Лесниченко Д.А., Кузнецова Л.В., Прилуцкая И.А., Пузик А.А., Назаренко А.П. Оценка аналитической чувствительности, вариабельности и сравнительный анализ ИФА тест-систем для определения специфического IgE. Иммунология и алергология: наука и практика. 2014; 1: 70-74.
 12. Heinzerling L., Mari A., Bergmann K.C., Bresciani M., Burbach G. et al. The skin prick test – European standards. Clinical and Translational Allergy. 2013; 3 (1): 3. doi: 10.1186/2045-7022-3-3
 13. Громов Д.А., Борисова А.В., Бахарев В.В. Пищевые алергены и способы получения гипоаллергенных пищевых продуктов. Техника и технология пищевых производств. 2021; 51 (2): 232-247. doi: 10.21603/2074-9414-2021-2-232-247
 14. Bruno L., Spadafora N.D., Iaria D., Chiappetta A., Bitonti M.B. Developmental stimuli and stress factors affect expression of ClGLP1, an emerging allergen-related gene in Citrus limon. Plant Physiology and Biochemistry. 2014; 79: 31-40. doi: 10.1016/j.plaphy.2014.03.003
 15. Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. Исследование наличия термолабильных алергенов лимона или их эпитопов в различных частях плода. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2020; 29 (3): 282-288.
- s13223-020-00429-x
8. Priluckij A.S., Lygina Yu.A. Allergiya k limonu: opisaniye sluchaya oral'nogo allergicheskogo sindroma v sochetanii s allergicheskim srednim otitom i labirintitom u bol'noj s polisensibilizaciej i mnozhestvennymi proyavleniyami allergii. Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2019; 16 (2): 25-32 (in Russian).
 9. Helm R.M. Topic 5: Stability of Known Allergens (Digestive and Heat Stability). Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Allergenicity of Food Derived from Biotechnology. Geneva; 2001: 22-25.
 10. Rybnikova E.A., Prodeus A.P., Fedoskova T.G. Sovremennye podhody k laboratornoj diagnostike allergii – v pomoshch' praktikuyushchemu vrachu. RMZH. Medicinskoe obozrenie. 2021; 5 (1): 43-49 (in Russian). doi:10.32364/2587-6821-2021-5-1-43-49
 11. Priluckij A.S., Lesnichenko D.A., Kuznecova L.V., Priluckaya I.A., Puzik A.A., Nazarenko A.P. Ocenka analiticheskoy chuvstvitel'nosti, variabel'nosti i sravnitel'nyj analiz IFA test-sistem dlya opredeleniya specificheskogo IgE. Immunologiya i allergologiya: nauka i praktika. 2014; 1: 70-74 (in Russian).
 12. Heinzerling L., Mari A., Bergmann K. C., Bresciani M., Burbach G. et al. The skin prick test – European standards. Clinical and Translational Allergy. 2013; 3 (1): 3. doi:10.1186/2045-7022-3-3
 13. Gromov D.A., Borisova A.V., Baharev V.V. Pishchevye allergeny i sposoby polucheniya gipoallergennyh pishchevyh produktov. Tekhnika i tekhnologiya pishchevyh proizvodstv. 2021; 51 (2): 232-247 (in Russian).
 14. Bruno L., Spadafora N. D., Iaria D., Chiappetta A., Bitonti M. B. Developmental stimuli and stress factors affect expression of ClGLP1, an emerging allergen-related gene in Citrus limon. Plant Physiology and Biochemistry. 2014; 79: 31-40. doi: 10.1016/j.plaphy.2014.03.003
 15. Priluckij A.S., Lygina Yu.A. Issledovanie nalichiya termolabil'nyh allergenov limona ili ih epitopov v razlichnyh chastyah ploda. Arhiv klinicheskoy i eksperimental'noj mediciny. 2020; 29 (3): 282-288 (in Russian).