

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

научно-практический журнал

**УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИКА**

---

scientific practical journal

**UNIVERSITY CLINIC**

**№ 2 (47), 2023**

**Главный редактор**

Игнатенко Г.А.

**Зам. главного редактора**

Колесников А.Н.

**Ответственный секретарь**

Смирнов Н.Л.

**Редакционная коллегия**

Абрамов В.А. (Донецк)

Васильев А.А. (Донецк)

Ватутин Н.Т. (Донецк)

Джоджуа А.Г. (Донецк)

Дубовая А.В. (Донецк)

Игнатенко Т.С. (Донецк)

Клемин В.А. (Донецк)

Коктышев И.В. (Донецк)

Луцкий И.С. (Донецк)

Налетов С.В. (Донецк)

Оприщенко А.А. (Донецк)

Чурилов А.В. (Донецк)

**Редакционный совет**

Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону)

Вакуленко И.П. (Донецк)

Городник Г.А. (Донецк)

Григоренко А.П. (Белгород)

Крутиков Е.С. (Симферополь )

Кувшинов Д.Ю. (Кемерово)

Кулемзина Т.В. (Донецк)

Мухин И.В. (Донецк)

Обедин А.Н. (Ставрополь)

Седаков И.Е. (Донецк)

Селезнев К.Г. (Донецк)

Слепушкин В.Д. (Владикавказ)

Сухарева Г.Э. (Симферополь )

Тотиков В.З. (Владикавказ)

Усов В.Ю. (Томск)

Шемонаев В.И. (Волгоград)

Щербинин А.В. (Донецк)

ISSN 1819-0464

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

№ 2 (47), 2023

**Учредитель журнала**ФГБОУ ВО «Донецкий  
государственный медицинский  
университет имени М. Горького»**Свидетельство о регистрации  
средства массовой информации**

ААА № 000167 от 16.10.2017 г.

**Издатель журнала**ФГБОУ ВО «Донецкий  
государственный медицинский  
университет имени М. Горького»**Адрес редакции и издателя**

283003, 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  
ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ

Подписано в печать 01.06.2023

Формат 60×84/8.

Гарнитура PT Serif, PT Sans

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

## Содержание

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ И СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МЕЗАНГИАЛЬНЫМ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПО- ЖЕННОСТЬЮ.....	М.С. Кишеня, Д.В. Соболев, А.В. Висягин, Е.В. Анчикова ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА rs1800471 ГЕНА TGFB1 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ И ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИЕЙ.....
5	47
В.В. Бибик, В.И. Лузин ВЛИЯНИЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ НА ПРОЧНОСТЬ КОМПЛЕКСА НИЖНИЙ Р ЕЗЕЦ/НИЖНЯЯ ЧЕЛЮСТЬ У БЕЛЫХ КРЫС .....	Е.В. Корж, Н.А. Подчос, Л.В. Стрига, Т.С. Извекова, Н.А. Малявко РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ, НАЧАВШИМИ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ИММУНОСУПРЕССИИ.....
14	51
И.В. Соловьева СООТНОШЕНИЕ РАЗМЕРОВ Фолликулов Щитовидной Железы у Крыс После Внутривенного Введения Аллогенных Мезенхимальных Стволовых Клеток на Разных Стадиях Формирования Костно-Керамического Регенерата.....	О.А. Лихобабина, Р.Ф. Махмутов, А.И. Бобровицкая, Ю.В. Пошехонова, Л.А. Захарова МНОГООБРАЗИЕ ФАКТОРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.....
20	60
Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, О.Е. Супрун, Е.А. Андреева ВОЗМОЖНОСТИ ВЫБОРА САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА.....	Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская, А.В. Приколота, А.А. Калуга, А.Н. Гончаров, Е.А. Субботина ИЗОЛИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ .....
26	68
Ю.И. Бровко, Я.А. Соцкая СОСТОЯНИЕ МАКРОФАГАЛЬНОЙ ФАГОЦИТИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИ- ТОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗ- НЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И ОЖИРЕНИЕМ .....	В.А. Клёмин, О.С. Сажина, О.А. Ушич ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ТРАВМИРОВАННИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ СЪЁМНЫМИ ЗУБНЫМИ ПРОТЕЗАМИ – ЦИФРОВАЯ ВЕРСИЯ ПО ВИЗУАЛЬНО-АНАЛОГОВОЙ ШКАЛЕ (NRS).....
33	74
В.В. Глинкин, В.А. Клёмин, Т.О. Зайка ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА СООТНОШЕНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ Na, K, Mg В ТКАНЯХ ЗУБОВ КРЫС.....	С.И. Максютенко, Н.В. Мозговая, Т.С. Осипенкова ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ.....
38	77
И.В. Мухин, Т.С. Игнатенко, К.С. Зубрицкий РОЛЬ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА В РАЗВИТИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА.....	А.В. Налетов, Л.Ф. Чалая, О.Н. Москалюк, Д.И. Масюта ВТОРИЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У РЕБЕНКА С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.....
42	81



УДК 616.125-009.3-07-08+616.24-008.4-036.12]-053.9

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин

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

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ И СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МЕЗАНГИАЛЬНЫМ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ

Первичные (идиопатические) хронические гломерулонефриты (ХГН) представляют собой разнородные по патогенезу (антительные и иммунокомплексные) двусторонние негнойные иммуно-воспалительные заболевания почек с преимущественным поражением клубочкового аппарата и тубуло-интерстиция [8].

Распространенность ХГН колеблется от 86,7 до 123,7 на 100 000 населения, а частота таких пациентов в крупных нефрологических центрах меняется от 40 до 70% [8]. Удельный вес ХГН в структуре хронической почечной недостаточности (ХПН) нередко превышает 50%, поскольку конкурируют только с диабетической нефропатией, хроническим пиелонефритом и мочекаменной болезнью [1].

ХГН регистрируется преимущественно у лиц молодого возраста и характеризуется изолированным мочевым синдромом и присоединением гипертензивного в более поздних стадиях болезни.

Доминирующим морфологическим вариантом среди всех хронических форм является мезангиальный пролиферативный, протекающий с минимальной либо умеренной протеинурией без нефротического синдрома, нередко с гломерулярной эритроцитурией и умеренно выраженной артериальной гипертензией (АГ) [1], присоединение и характер течения которой во многом определяет последующие сроки появления и темпы прогрессирования ХПН.

С одной стороны развитие гипертензивного синдрома при ХГН часто ассоциируется с появлением и ускоренным снижением фильтрационной функции почек. С другой стороны ренопаренхимная (ренопаренхиматозная) АГ в большинстве случаев расценивается как осложнение почечного заболевания и относится к основным факторам прогрессии гломерулонефритов. АГ без оптимальной антигипертензивной терапии

и без достижения целевых цифр артериального давления (АД) приводит к постепенному снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [10].

Доминирует точка зрения, согласно которой иммунные механизмы превалируют только в стадии инициализации и формирования ХГН, а в дальнейшем течение и последующее прогрессирование нефрита осуществляется преимущественно за счет комплекса разнородных неиммунных механизмов [3].

К неиммунным ренопротективным средствам относятся: ингибиторы АПФ, сартаны, недигидропиридиновые антагонисты кальция, некоторые бета-адреноблокаторы, статины, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, антиагреганты, препараты системной энзимотерапии (СЭТ), интервальная нормобарическая гипокситерапия (ИНБГТ) [2, 4].

Эффекты СЭТ при ХГН базируются на умеренном противоотечном, противовоспалительном и слабом иммунодепрессивном эффектах [3].

ИНБГТ позиционируется в качестве антигипертензивного немедикаментозного направления, базирующегося на активации/восстановлении синтеза оксида азота и стимуляции системной артериальной вазодилатации [5].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести сравнительный анализ влияния препаратов СЭТ и ИНБГТ на показатели суточной variability АД, частоту достижения оптимальных цифр давления и функцию почек у гипертензивных больных мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с генетической предрасположенностью.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 72 гипертензивных пациента первичным мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с генетической предрасположенностью. Методом случайной выборки больные были распределены в 3 сопоставимые группы наблюдения, статистически однородные по полу (соотношение мужчин и женщин 1:1,8), возрасту, длительности АГ и ХГН, степени гипертензивного синдрома (табл. 1). Пациенты группы 1 (n=25) получали только стандартную антигипертензивную терапию ингибитором АПФ либо сартаном, бета-адреноблокатором, недигидропиридиновым антагонистом кальция, диуретиком. При гиперлипидемии коррекцию проводили назначением аторвастатина в суточной дозе 20-40 мг. Пациенты получали также антиагреганты и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Представители группы 2 в дополнении к указанному получали полиферментный комплекс – препарат вобензим от 18 до 24 таблеток в сутки в первый месяц с последующим постепенным понижением дозы до поддерживающей (6-10 таблеток в сутки), которую продолжали принимать непрерывно на протяжении года. Пациентам группы 3 в дополнении к такой же терапии проводили 15-ти дневные сеансы ИНБГТ. Группа контроля состояла из 25 практически здоровых людей обо-его пола.

Критериями включения в исследование были: присутствие клинических, лабораторных (протеинурия, гломерулярная эритроциурия, цилиндрурия) и морфологических признаков мезангиального пролиферативного гломерулонефрита с АГ 1-3 степени, сохранная функция почек. Критериями невключения/исключения явились: иные морфологические формы ХГН, быстропрогрессирующий гломерулонефрит, сахарный диабет, ВИЧ инфекция, вирусные заболевания печени, ХПН, непереносимость в анамнезе и статусе исследуемых препаратов, их компонентов или не медикаментозных методов.

Суточное мониторирование АД проводили при помощи кардиомонитора «Кардиотехника» – 04-АД-3(М), «Incart», Россия. С целью идентификации суточного варианта колебаний АД рассчитывали циркадный индекс. При его колебаниях от 10 до 20% устанавливали тип Dipper, при индексе менее 10% – тип Non-dipper, при значении более 20% – тип Over-dipper, а при негативных значениях – тип Night-peaker.

Биопсию почки проводили с помощью иглы Силвермэна под сонографическим контролем. Морфологический метод включал светооптическое исследование биоптатов. Почечную ткань

фиксируют 0,9% нейтральным формалином, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, ставили PAS-реакцию, проводили иммуногистохимическое исследование для верификации IgA нефропатии как одного из субвариантов пролиферативных нефритов.

СКФ рассчитывали по формуле Cockcroft-Gault (1976 г.).

При помощи детектирующих амплификаторов «ДТ-96» и «ДТпрайм» (Россия) с использованием полимеразной цепной реакции проведены генетические исследования полиморфизма генов ADD1 (альфа-аддуктина 1378 G>T), AGT (ангиотензиногена 704 T>C), AGT (ангиотензиногена 521 C>T), AGTR1 (рецептор 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C), AGTR2 (рецептор 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A), CYP11B2 (цитохром 11b2, альдостеронсинтаза 344 C>T), GNB3 (бета 3 субъединица G-белка) – гуанин-связывающий белок 825 C>T, NOS3 (синтаза окиси азота 786 T>C), NOS3 (синтаза окиси азота 894 G>T).

Для проведения сеансов ИНБГТ использовали гипоксикатор «Био-Нова 204AF» (научно-техническое объединение «Био-Нова», Россия). Сеансы проводили ежедневного на протяжении 15 дней, а в последующем повторяли аналогичные курсы один раз в квартал (4 курса в год). После включения прессорного блока, задавали требуемую концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе. Стрелка индикатора при этом занимала положение на зеленом секторе прибора, что свидетельствовало о правильности установки. Далее выбрали требуемую программу. В алгоритме программ заложена различная продолжительность дыхания атмосферным воздухом и гипоксической газовой смесью, а также их последовательность. Наиболее простыми («облегченными») считаются программы 1-3, которые могут применяться при проведении пробного периода реабилитации. Программы от 4 до 6 считаются «умеренными». Программы 7-8 являются «основными», которые используются после достижения адаптации к гипоксии и при хорошей переносимости гипоксии. Продолжительность стандартного сеанса составляла 60 минут. После выбора программы и запуска сеанса, на дисплее появлялась информация с указанием временного отсчета, фазы вдоха/выдоха, периода дыхания газовой смесью (в дыхательной маске) и периода дыхания атмосферным воздухом (без маски). Во время сеанса пациент надежно фиксировал маску на лице.

Перед началом гипокситерапии проводили пробу Штанге, по результатам которой определяли продолжительность компонентов гипоксического цикла, а именно, продолжительность

дыхания гипоксической смесью (в маске) и дыхания атмосферным воздухом (без маски). Так, при задержке дыхания до 10 секунд время одного гипоксического цикла составляло 2 минуты, от 10 до 20 секунд – 3 минуты, от 20 до 30 секунд – 4 минуты. В случае задержки дыхания более 30 секунд продолжительность гипоксического цикла составляла 5 минут.

В дальнейшем выполняли трехступенчатый гипоксический тест с целью определения индивидуальной переносимости гипоксии. Он включал дыхание в течение 5-ти минут газовой смесью с 16% кислорода на первой ступени, затем с 14% насыщением кислородом на второй, а при удовлетворительной переносимости (сатурация кислорода выше 86%) – с 12% кислорода на третьей ступени. Целевая сатурация кислорода в период вдыхания гипоксической смеси в маске колебалась от 85% до 80%, что подтверждало оптимальность выбора продолжительности компонентов гипоксического цикла. В период нормоксии (дыхание атмосферным воздухом без маски), сатурация снова возрастала до исходных значений (95-100%). Чередования сатурации кислорода от 80-85% (в масочный период) до 95-100% (в период дыхания атмосферным воздухом) и, соответственно, состояния управляемой гипоксии и нормоксии, и обуславливают возникновение в течение первых сеансов ИНБГТ появления транзиторной реакции на гипоксию в виде понижения АД, появление тахикардии, потливости, легкого головокружения, а в дальнейшем, по мере формирования длительных адаптационных механизмов, развивается центральная и периферическая вазодилатация, продолжительное понижение давления, происходит возвращение частоты ритма к исходной.

Динамику типов суточной variability АД проводили при исходном исследовании и через 15 дней. Частоту достижения целевого уров-

ня АД и суточную протеинурию оценивали через 1 месяц в виду необходимости времени для подбора антигипертензивных средств и их дозировок. Функцию почек оценивали через 1 год после старта исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6.0». Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. В виду установленного нормального типа распределения, для сравнения аналогичных цифровых показателей использовали критерий Стьюдента для зависимых (до и после лечения) и не зависимых (между группами) выборок. За уровень значимости (p) принимали величину  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе показателей в таблице 1 оказалось, что группы больных между собой, а также группы больных и здоровых были статистически однородными по возрасту, полу, длительности ХГН и АГ, степени гипертензивного синдрома. Из таблицы следует, то пациенты были представлены преимущественно молодыми мужчинами с длительностью почечного синдрома, превосходящего по времени гипертензивный. Это является отображением этапности течения мезангиального пролиферативного гломерулонефрита, который характеризуется изолированным мочевым синдромом в течение ряда лет без клинических проявлений. Наиболее часто протеинурия обнаруживается при случайном исследовании анализа мочи. В других случаях, бессимптомное либо малосимптомное течение мочевого синдрома и последующее развитие АГ, позволяет диагностировать гломерулонефрит, но уже на более поздних стадиях болезни, когда в почках уже доминируют склеротические изменения.

Таблица 1.

Характеристика больных и здоровых

Характеристика	Группы больных (n=72)			Здоровые (n=25)
	группа 1 (n=25)	группа 2 (n=24)	группа 3 (n=23)	
Возраст, (M±m, годы)	35,2±0,1	34,9±0,2	34,9±0,2	35,0±0,3
Пол (м/ж)	16/9	16/8	15/8	16/9
Длительность почечного синдрома, (M±m, годы)	8,1±0,1	8,0±0,1	8,2±0,1	-
Длительность гипертензивного синдрома, (M±m, годы)	7,7±0,2	7,4±0,1	7,6±0,3	-
Степень АГ:				
1	2(8,0%)	2(8,3%)	1(4,3%)	-
2	18(72,0%)	18(75,0%)	17(73,9%)	-
3	5(20,0%)	4(16,7%)	3(13,0%)	-

Таблица 2.

Частота типов генетического полиморфизма у больных мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с гипертензивным синдромом

Генетические маркеры	Абс (%)
Альфа-аддуктин 1378 G>T	5(6,9%)
Ангиотензиноген 704 T>C	65(90,3%)
Ангиотензиноген 521 C>T	37(51,4%)
Рецептор 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C	64(88,9%)
Рецептор 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A	60(83,3%)
Альдостеронсинтаза 344 C>T	49(68,1%)
Гуанин-связывающий белок 825 C>T	7(9,7%)
Синтаза окиси азота 786 T>C	59(81,9%)
Синтаза окиси азота 894 G>T	69(95,8%)
Среднее количество одновременно выявленных случаев полиморфизма генов	6,0±0,1

Анализ типов генетического полиморфизма позволяет считать, что высокая частота таких генотипов, как: ангиотензиногена 704 T>C (90,3%), ангиотензиногена 521 C>T (51,4%), рецепторов 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C и 1675 G>A (88,9% и 83,3% соответственно), альдостеронсинтазы 344 C>T (68,1%), синтазы окиси азота 786 T>C и 894 G>T (81,9% и 95,8% соответственно), позволяет судить о многофакторности генетических детерминант в процессе формирования гипертензивного синдрома при мезангиальном пролиферативном гломерулонефрите (табл. 2.). При этом, среднее количество одновременно выявленных случаев полиморфизма равнялось 6,0±0,1.

Исходный анализ типов суточной variability АД показал значительное доминирование типа Night-peaker более чем у 2/3 больных [4]. При этом стандартная терапия (группа 1) приводила к статистически значимому (p<0,05) увеличению частоты типа Non-dipper за счет частичной реверсии пациентов из категории Night-peaker (табл. 3.). В группе 2 тенденция и направленность изменений была аналогичной группе 1. Только в группе 3 было достигнуто статистически достоверное (p<0,05) увеличения численности Dipper и Non-dipper больных за счет сокращения категории Night-peaker. При этом частота этого типа сократилась на 52,2%, что указывает на эффективный дополнительный (по-

Таблица 3.

Динамика типов суточной variability и частоты достижения целевого уровня АД в группах больных ХГН и АГ

	Здоровые (n=30)	Группы больных (n=7 <sup>#</sup> )		
		группа 1 (n=25)	группа 2 (n=24)	группа 3 (n=23)
Типы суточной variability АД				
Dipper	24(80,0%)	2(8,0%) <sup>&amp;</sup> 2(8,0%) <sup>&amp;</sup>	2(8,3%) <sup>&amp;</sup> 2(8,3%) <sup>&amp;</sup>	2(8,7%) <sup>&amp;</sup> 6(26,1%) <sup>**&amp;</sup>
Non-dipper	6(20,0%)	4(16,0%) <sup>&amp;</sup> 7(28,0%) <sup>&amp;</sup>	4(16,7%) <sup>&amp;</sup> 7(29,2%) <sup>&amp;</sup>	3(13,0%) <sup>&amp;</sup> 10(43,5%) <sup>**&amp;</sup>
Over (hyper)-dipper	-	-	-	1(4,3%)
Night-peaker	-	19(76,0%) 16(64,0%)	18(75,0%) 15(62,5%)	18(78,3%) 6(26,1%) <sup>**</sup>
Частота достижения целевого уровня АД к концу исследования, %				
	30(100%)	14(56,0%)	16(66,7%) <sup>§</sup>	20(86,9%) <sup>**&amp;</sup>

Примечание: \* – различия между аналогичными цифровыми показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; <sup>#</sup> – различия между аналогичными цифровыми показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны; <sup>&</sup> – различия между аналогичными цифровыми показателями в группах больных и здоровых статистически достоверны; <sup>§</sup> – различия между аналогичными цифровыми показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны.

мимо лекарственных препаратов) антигипертензивный эффект гипокситерапии у больных молодого возраста. Именно хороший ответ на прерывистую гипоксию является косвенным отражением сохранности сосудистого эндотелия и отсутствия процессов его значимого ремоделирования и атеросклероза. Следует отметить появление у 4,3% пациентов чрезмерного ночного понижения АД (тип Over (hyper)-dipper), которого не было ни в одной из групп ранее. Частота достижения целевого уровня АД через месяц с начала подбора антигипертензивной терапии равнялась 56,0% в группе 1. В группе 2 этот показатель был статистически более высоким ( $p < 0,05$ ) и равнялся 66,7%. В группе 3 он был максимальным – 86,9%.

Анализ суточной протеинурии показал тенденцию прироста показателя в группе 1 (табл. 4). В группе 2, напротив, величина данного показателя достоверно ( $p < 0,05$ ) снизилась с 0,55 до 0,41 г/сутки. В группе 3 данное снижение было более значительным – с 0,54 до 0,3 г/сутки ( $p < 0,05$ ).

Динамика функции почек через 1 год от начала лечебной программы показала прогрессирующее понижение фильтрационной способности почек в группе 1 ( $p < 0,05$ ). Снижение СКФ в группе 2 было менее значимым, чем в группе 1. В группе 3 статистически значимого ( $p > 0,05$ ) изменения клубочковой фильтрации не было.

Наибольшее значение в развитии АГ у обследуемой категории больных играют следующие полиморфизмы генов: ренина (REN), ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ангиотензиногена (AGT), рецепторов ангиотензина I (AGTR1), рецепторов ангиотензина II (AGTR2),  $\beta$ -адренорецепторов (ADRB), NO-синтазы (NOS), альфа-аддуктина (ADD), альдостеронсинтазы (CYP11B2), гуанин-связывающего белка (GNB3). В целом наиболее значимые мутационные гены, ответственные за возникновение АГ, являются гены, участвующие в образовании прессорного (почечная и тканевая ренин-

ангиотензин-альдостероновая система) и депрессорного (NO-синтаза) эффектов [10, 13].

Ангиотензиноген – это белок, синтезируемый печенью, из которого под влиянием ренина активируется ангиотензин 2 из ангиотензин 1. Разные варианты ангиотензиногена обуславливают различную физиологическую активность ангиотензиногена 2.

Синтезирование ренина происходит в юкстагломерулярном аппарате почек, а также в проксимальных почечных канальцах, что важно при изучаемой патологии, поскольку морфологические и функциональные изменения при ХГН имеют место, как в нефронах, так и в канальцах и межтубулярной ткани. Под влиянием активации  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-адренорецепторов на мембранах клеток юкстагломерулярного аппарата, снижения давления в афферентных артериолах почечных клубочков, уменьшения содержания ионов хлора и натрия высвобождается ренин [8]. Необходимо подчеркнуть о существовании взаимосвязи между гломерулярными заболеваниями и активацией рениновой системы, а также между тубуло-интерстициальным компонентом гломерулонефрита и активацией ренина.

Ангиотензинпревращающий фермент (ACE) – это фермент, участвующий в отщеплении двух концевых аминокислот от ангиотензина 1 с образованием ангиотензина 2 [12]. Установлено, что полиморфизм гена ACE определяет плазменный уровень ангиотензинпревращающего фермента [13]. Среди пациентов с АГ по сравнению со здоровыми людьми преобладает генотип ID.

Рецептор 1-го типа к ангиотензину II (AGTR1). Последствия полиморфизма этого гена могут приводить к изменению регуляции сосудистого тонуса и пролиферации элементов сосудистой стенки при некоторых морфологических вариантах ХГН.

Рецепторы 2-го типа к ангиотензину 2 (AGTR2) представлены практически во всех тканях,

Таблица 4. Динамика суточной протеинурии и СКФ на фоне разных терапевтических режимов

Протеинурия с СКФ	Этапы обследования	Группы больных (n=72)			Здоровые (n=25)
		группа 1 (n=25)	группа 2 (n=24)	группа 3 (n=23)	
Суточная протеинурия, г/сутки	исходно	0,54±0,07	0,55±0,09	0,54±0,02	-
	через 1 месяц	0,60±0,08	0,41±0,04 <sup>§</sup>	0,30±0,05 <sup>*#</sup>	-
СКФ, мл/минуту/1,73 м <sup>2</sup>	исходно	115,1±1,3 <sup>&amp;</sup>	116,0±1,2 <sup>&amp;</sup>	115,4±1,8 <sup>&amp;</sup>	120,2±1,6
	через 1 год	109,2±1,7 <sup>&amp;</sup>	113,7±1,0 <sup>&amp; §</sup>	114,0±1,5 <sup>*&amp;</sup>	120,0±1,2

Примечание: \* – различия между аналогичными цифровыми показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; # – различия между аналогичными цифровыми показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны; & – различия между аналогичными цифровыми показателями в группах больных и здоровых статистически достоверны; § – различия между аналогичными цифровыми показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны.

но в особенности в сосудистом эндотелии, поражение которого при ХГН является неоспоримым фактом. Преобладающими эффектами стимуляции рецепторов 2 типа к ангиотензину 2 являются вазодилатация, стимуляция натрийуреза, а также усиление апоптоза который сдерживает пролиферативные эффекты стимуляции рецепторов 1 типа к ангиотензину 2. Через рецепторы AGTR2 реализуются депрессорные и антипролиферативные эффекты ангиотензина, что является важным как с позиции патогенеза нефрогенной АГ, так и пролиферативных процессов в почечных нефронах при мезангиальном пролиферативном гломерулонефрите.

Альдостеронсинтетаза участвует в образовании альдостерона из дезоксикортикостерона. Секреция альдостерона стимулируется снижением концентрации ионов натрия в крови и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия и воды в почках, что в итоге приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости, объема циркулирующей крови и повышению АД. Альдостерон синтезируется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, эндотелии сосудов, ткани головного мозга и также оказывает системное воздействие [13]. Под влиянием альдостерона потенцируются эффекты ренин-ангиотензиновой системы. Активация рецепторов к ангиотензину 2 и альдостерону приводит к почечному интерстициальному и периваскулярному фиброзу, являющихся важнейшими факторами формирования не только нефрогенной АГ, но и нефросклероза [8, 9].

Среди генов, кодирующих синтез оксида азота, наиболее вероятным кандидатом на участие в развитии АГ является ген NOS3, который картируется на хромосоме 7q36. NOS3 принимает участие в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса и АД. Мутация T786C гена NOS3 приводит к значительному угнетению активности гена, что приводит к снижению синтеза эндотелиального NO и развитию гипертензии [10].

Полиморфизм гена  $\alpha$ -аддуктина (ADD1) приводит к повышению активности Na/K насоса и нарушению реабсорбции Na в тубулярном аппарате почек. Выявлена ассоциация данного полиморфного локуса с сольчувствительной АГ [5].

Установлены факторы индуцирующие формирование АГ при ХГН: мужской пол, гиперурикемия, ожирение, системный воспалительный процесс, нарушение протеиназно-антипротеиназного баланса, активация интерлейкина-8  $\alpha$ , лейкотриена B<sub>4</sub>, эндотелиальная дисфункция, гиперсимпатикотония, активация системы ренин-ангиотензин-

альдостерон, оксидативный стресс, активация Т-лимфоцитов (CD8+), макрофагов и нейтрофилов [13].

Все механизмы прогрессии ХГН условно подразделяют на несколько категорий. Функционально-адаптивные: клубочковая гиперперфузия и гиперфльтрация, внутриклубочковая гипертония, гипоперфузия почек. Структурно-клеточные адаптивные механизмы: увеличение диаметра капилляров клубочка, гипертрофия структур почек, дисбаланс между синтезом и деградацией основного вещества соединительной ткани, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный склероз [8]. Смена экспрессии медиаторов клеточного структурного повреждения: цитокины, факторы роста, пептиды. Метаболические и эндокринные механизмы: высокобелковая диета, гиперурикемия, диспротеинемия, нарушение минерального обмена, гиперпаратиреоз, анемия.

Протеинурия рассматривается в качестве ведущего фактора прогрессирования клубочковой патологии. Повышение гломерулярной проницаемости способствует поступлению в просвет проксимальных канальцев различных токсических воспалительных факторов – комплексов, воспалительных липопротеидов [1]. Железосодержащие компоненты и повышенное количество белка способствуют перегрузке тубулярного аппарата почек. Мембраноатакующий комплекс, депонируемый в проксимальном тубулярном эпителии, вызывает повреждение почечных структур. Профильтрованное сыровяжущее железо или трансферрин индуцируют возникновение свободных радикалов кислорода, токсичных для эпителиоцитов канальцев. Перегрузка транспортной системы канальцев белком активирует хемокины, оксид азота и факторы роста, которые в свою очередь потенцируют развитие тубулоинтерстициального воспаления, а в дальнейшем – его склероза.

В основе специфического вазодилатирующего воздействия прерывистой гипоксии лежат стимуляция продукции оксида азота, образование циклического гуанозинмонофосфата, уменьшение содержания кальция в тромбоцитах и гладких мышцах [2]. Циклический гуанозинмонофосфат активизируя цГМФ-зависимую протеиназу, способствует открытию калиевых каналов. Калий блокирует кальциевые каналы, чем снижает вход кальция в клетки и расслабляет гладкие мышцы, обуславливает вазодилатацию и понижение АД. Оксид азота предупреждает пролиферацию гладких мышц сосудов, тормозит синтез адгезивных молекул, препятствует развитию сосудистого спазма. Оксид азота выполняет функцию нейромедиато-

ра, ограничивает активацию периферийных цепей стресс-системы, подавляя «выброс» катехоламинов из надпочечников [6].

В процессе адаптации к гипоксии изменяется соотношение Т и В-лимфоцитов крови в сторону преобладания В-клеток, что обуславливает уменьшение активности аутоиммунных реакций, опосредованных Т-клеточными механизмами, что важно при ХГН, в особенности на ранних этапах его развития [5, 6].

Гипоксическая терапия сопровождается специфическими приспособительными изменениями в организме человека: повышением неспецифической резистентности, улучшением переносимости тканевой гипоксии, оптимизацией регуляции системной и регионарной гемодинамики, микроциркуляции, нейроэндокринной системы и газотранспортной функции крови [2, 5].

ИНБГТ способствует повышению общей резистентности и адаптационных реакций, улучшению нервно-рефлекторной регуляции сосудистого тонуса, активизации коллатерального кровообращения, уменьшению тромбогенности крови, снижению и стабилизации системного АД, интенсификации доставки кислорода в ткани [7].

## Выводы

1. Течение гипертензивного синдрома у гипертензивных больных мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с генетической предрасположенностью характеризовалось доминированием мужчин (соотношение к женщинам 1,8:1), опережением во времени почечного синдрома над гипертензивным и преобладанием 2 степени АГ.

2. Установлен комплекс генетических нарушений ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и синтазы окиси азота, что позволяет судить о многофакторности генетических детерминант в процессе формирования гипертензивного синдрома при генетически индуцированном мезангиальном пролиферативном гломерулонефрите.

3. Общепринятая лекарственная ренопротективная и антигипертензивная терапия и аналогичное лечение с препаратами СЭТ не оказывали значимого влияния ( $p > 0,05$ ) на частоту суточной variability АД.

4. Лечебная программа с препаратами СЭТ способствовала статистически достоверному ( $p < 0,05$ ) приросту частоты достижения оптимальных (целевых) значений АД (до 66,7%), по видимому, за счет интерстициального противовоспалительного и противоотечного воздействия.

5. Включение в традиционную медикаментозную ренопротективную программу препаратов СЭТ и сеансов ИНБГТ приводило к высоко достоверному ( $p < 0,01$ ) приросту частоты оптимальных (целевых) значений АД (до 86,9%) и видоизменению суточной variability в виде значимого ( $p < 0,05$ ) увеличения частоты Dipper и Non-dipper типов, существенного сокращения Night-peaker и появления Over (hyper)-dipper.

6. На фоне стандартного медикаментозного лечения происходило нарастание протеинурии, тогда, как добавление полиферментных смесей, напротив, ее достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшало. Максимальный антипротеинурический эффект был получен при комбинированном применении общепринятой ренопротективной терапии с СЭТ (за счет противовоспалительного и противоотечного эффектов) и сеансами ИНБГТ (за счет потенцирования эффектов антигипертензивных лекарственных средств и системной вазодилатации).

7. Общепринятая ренопротективная терапия через год с момента начала исследования приводила к статистически значимому ( $p < 0,05$ ) угнетению СКФ. В меньшей степени ухудшение почечной фильтрации наблюдалось на фоне стандартного лечения и СЭТ, что указывает на дополнительные нефропротективные эффекты такой комбинации. При использовании же СЭТ в сочетании с гипокситерапией на фоне стандартного лечения наблюдалась стабилизация гломерулярной фильтрации и предотвращение развития почечной дисфункции.

*Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин*

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

## **ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ И СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МЕЗАНГИАЛЬНЫМ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ**

Цель работы заключалась в сравнительном анализе влияния препаратов системной энзимотерапии (СЭТ) и интервальной нормобарической гипоксистерии (ИНБГТ) на показатели суточной variability артериального давления (АД), частоту достижения оптимальных цифр АД и функцию почек у гипертензивных больных мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с генетической предрасположенностью.

В исследование включено 72 пациента первичным мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с генетической предрасположенностью и артериальной гипертензией (АГ). Методом случайной выборки больные были распределены в 3 сопоставимые группы наблюдения. Пациенты группы 1 (n=25) получали только стандартную антигипертензивную и ренопротективную терапию. Пациенты группы 2 в дополнении к указанному комплексу получали СЭТ. Пациентам группы 3 в дополнении к данной терапии проводили сеансы ИНБГТ. Группа контроля состояла из 25 практически здоровых людей обоего пола.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6.0».

Оказалось, что течение гипертензивного синдрома у гипертензивных больных мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с генетической предрасположенностью характеризовалось доминированием среди больных мужчин, опережением во времени почечного синдрома над гипертензивным и доминированием 2 степени АГ. Установлен комплекс генетических нарушений ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и синтазы окиси азота. Общепринятая терапия и аналогичное лечение с препа-

ратами СЭТ не оказывали значимого влияния на частоту суточной variability АД. Лечебная программа с препаратами СЭТ способствовала статистически достоверному приросту частоты достижения оптимальных (целевых) значений АД (до 66,7%). Включение в стандартную ренопротективную лечебную программу СЭТ и сеансов ИНБГТ приводило к высоко достоверному приросту частоты оптимальных (целевых) значений АД (до 86,9%) и видоизменению суточной variability в виде значимого увеличения частоты Dipper и Non-dipper типов, существенного сокращения Night-peaker и появления Over (hyper)-dipper. На фоне стандартного лечения происходило нарастание протеинурии, тогда, как добавление СЭТ, напротив, ее достоверно снижало. Максимальный антипротеинурический эффект был получен при комбинированном применении ренопротективной терапии с СЭТ и сеансами ИНБГТ. Общепринятая ренопротективная терапия через год с момента начала исследования приводила к статистически значимому понижению фильтрационной способности почек. В меньшей степени ухудшение почечной фильтрации наблюдалось на фоне стандартного лечения с СЭТ. При использовании же ренопротективного медикаментозного лечения с СЭТ и ИНБГТ наблюдалась стабилизация клубочковой фильтрации и предотвращение развития почечной дисфункции.

**Ключевые слова:** хронический мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, артериальная гипертензия, генетическая предрасположенность, системная энзимотерапия, интервальная нормобарическая гипоксистерия.

*Г.А. Ignatenko, I.V. Mukhin*

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

## **APPLICATION OF INTERVAL NORMOBARIC HYPOXYTHERAPY AND SYSTEMIC ENZYMOTERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC MESANGIAL PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS WITH GENETIC PREDISPOSITION**

The aim of the work was to compare the effect of systemic enzyme therapy (SET) and interval normobaric hypoxic therapy (INBHT) on the parameters of diurnal variability of blood pressure (BP), the frequency of achieving optimal BP numbers and kidney function in hypertensive patients with mesangial proliferative glomerulonephritis with a genetic predisposition.

The study included 72 patients with primary mesangial proliferative glomerulonephritis with a genetic predisposition and arterial hypertension (AH). Patients were randomly divided into 3 comparable observation groups. Group 1 patients (n=25) received only standard antihypertensive and renoprotective therapy. Group 2 patients received SET in addition to the specified complex. Group 3 patients underwent INBHT sessions in addition to this

therapy. The control group consisted of 25 practically healthy people of both sexes.

Statistical processing of the results was carried out using the program "Statistica 6.0".

It turned out that the course of the hypertensive syndrome in hypertensive patients with mesangial proliferative glomerulonephritis with a genetic predisposition was characterized by dominance among male patients, the advance in time of the renal syndrome over hypertensive and dominance of grade 2 AH. A complex of genetic disorders of the renin-angiotensin-aldosterone system and nitric oxide synthase has been established. Conventional therapy and similar treatment with SET preparations had no significant effect on the frequency of diurnal BP variability. The treatment program with SET prep-

arations contributed to a statistically significant increase in the frequency of achieving optimal (target) blood pressure values (up to 66.7%). The inclusion of SET and IN-BHT sessions in the standard renoprotective treatment program led to a highly significant increase in the frequency of optimal (target) BP values (up to 86.9%) and a change in daily variability in the form of a significant increase in the frequency of Dipper and Non-dipper types, a significant reduction in Night-peaker and the emergence of Over (hyper)-dipper. Against the background of standard treatment, there was an increase in proteinuria, while the addition of SET, on the contrary, significantly reduced it. The maximum antiproteinuric effect was obtained with the combined use of renoprotective therapy

with SET and INBHT sessions. Conventional renoprotective therapy a year after the start of the study led to a statistically significant decrease in the filtration capacity of the kidneys. To a lesser extent, deterioration in renal filtration was observed against the background of standard treatment with SET. When using renoprotective drug treatment with SET and INBHT, stabilization of glomerular filtration and prevention of renal dysfunction was observed.

**Key words:** chronic mesangial proliferative glomerulonephritis, arterial hypertension, genetic predisposition, systemic enzyme therapy, interval normobaric hypoxic therapy.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г., Чистяков В.А. IgM-нефропатия Клиническая нефрология. 2014; 2: 64-69.
2. Велижанина И.А., Гапон Л.И., Евдокимова О.В. и др. Оценка эффективности прерывистой нормобарической гипокситерапии в лечении артериальной гипертонии по данным суточного мониторирования артериального давления. Клиническая практика. 2017; 4: 51-54.
3. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Николенко В.Ю. Изменение почечного функционального резерва под влиянием системной энзимотерапии у больных хроническим гломерулонефритом. Нефрология. 2003; 2: 38-40.
4. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Пилипенко В.В., Субботина Е.А., Кошелева Е.Н. Суточная вариабельность артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом. Нефрология. 2003; 2: 50-54.
5. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Туманова С.В. Антигипертензивная эффективность интервальной нормобарической гипокситерапии у больных хроническим гломерулонефритом и стенокардией. Нефрология. 2007; 3: 64-69.
6. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Джоджуа Р.А. Влияние разных режимов терапии на частоту гипертензивных кризов и суточные профили артериального давления у молодых больных генетически индуцированной гипертонической болезнью. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020; 2: 159-163.
7. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности лечения коморбидной патологии. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2021; 4: 73-80.
8. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. Нефрология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 816.
9. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Роль полиморфизма генов белков ренин-ангиотензинового каскада в возникновении и прогрессировании первичной артериальной гипертонии у подростков и взрослых. Российский кардиологический журнал. 2022; 6: 8-9.
10. Новакова О.Н., Юшина И.А., Некипелова Е.В., Чурносоев М.И., Батлутская И.В., Жернакова Н.И. Роль генов хемокинов в развитии артериальной гипертонии у больных хроническим гломерулонефритом. Медицинский вестник Юга России. 2017; 8 (3): 71-77.
11. Hansen T.W., Jeppesen J., Rasmussen S. et al. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. Am. J. Hypertension. 2006; 19 (3): 243-250.
12. Haas M., Verhave J.C., Liu Z.H. et al. A Multicenter Study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. J. Am. Soc. Nephrology. 2017; 28 (2): 691-701.
13. Mahmoodi K. Association of nitric oxide levels and endothelial nitric oxide synthase G894T polymorphism with coronary artery disease in the Iranian population. Vasc. Specialist Internal. 2016; 3: 105-112.

## REFERENCES

1. Batyushin M.M., Pasechnik D.G., Chistyakov V.A. IgM-nephropatiya Klinicheskaya nefrologiya. 2014; 2: 64-69 (in Russian).
2. Velizhanina I.A., Gapon L.I., Evdokimova O.V. i dr. Otsenka effektivnosti preryvistoi normobaricheskoi gipoksiterapii v lechenii arterial'noi gipertonii po dannym sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya. Klinicheskaya praktika. 2017; 4: 51-54 (in Russian).
3. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Nikolenko V.Yu. Izmene-nie pochechnogo funktsional'nogo rezerva pod vliyaniem sistemnoi enzimoterapii u bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom. Nefrologiya. 2003; 2: 38-40 (in Russian).
4. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Pilipenko V.V., Subbotina E.A., Kosheleva E.N. Sutochnaya variabel'nost' arterial'nogo davleniya u bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom. Nefrologiya. 2003; 2: 50-54 (in Russian).
5. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Tumanova S.V. Antigipertenzivnaya effektivnost' interval'noi normobaricheskoi gipoksiterapii u bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom i stenokardiei. Nefrologiya. 2007; 3: 64-69 (in Russian).
6. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Dzhodzhuia R.A. Vliyanie raznykh rezhimov terapii na chastotu gipertenzivnykh krizov i sutochnye profili arterial'nogo davleniya u molodykh bol'nykh geneticheskii indutsirovannoi gipertonicheskoi bolezni'yu. Vestnik gigeny i epidemiologii. 2020; 2: 159-163 (in Russian).
7. Ignatenko G.A., Denisova E.M., Sergienko N.V. Gipoksiterapiya kak perspektivnyi metod povysheniya effektivnosti lecheniya komorbidnoi patologii. Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii. 2021; 4: 73-80 (in Russian).
8. Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. Nefrologiya: klinicheskie rekomendatsii. M.: GEOTAR-Media; 2016. 816 (in Russian).
9. Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Rol' polimorfizma genov belkov renin-angiotenzinovogo kaskada v vzniknovenii i progressirovanii pervichnoi arterial'noi gipertenzii u podrostkov i vzroslykh. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2022; 6: 8-9 (in Russian).
10. Novakova O.N., Yushina I.A., Nekipelova E.V., Churnosov M.I., Batlutskaya I.V., Zhernakova N.I. Rol' genov khemokinov v razvitii arterial'noi gipertonii u bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom. Meditsinskii vestnik Yuga Rossii. 2017; 8 (3): 71-77 (in Russian).
11. Hansen T.W., Jeppesen J., Rasmussen S. et al. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. Am. J. Hypertension. 2006; 19 (3): 243-250.
12. Haas M., Verhave J.C., Liu Z.H. et al. A Multicenter Study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. J. Am. Soc. Nephrology. 2017; 28 (2): 691-701.
13. Mahmoodi K. Association of nitric oxide levels and endothelial nitric oxide synthase G894T polymorphism with coronary artery disease in the Iranian population. Vasc. Specialist Internal. 2016; 3: 105-112.

УДК 519.443:[613.648.4+613.37

**В.В. Бибик, В.И. Лузин**

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

## **ВЛИЯНИЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ НА ПРОЧНОСТЬ КОМПЛЕКСА НИЖНИЙ РЕЗЕЦ/НИЖНЯЯ ЧЕЛЮСТЬ У БЕЛЫХ КРЫС**

Пищевые добавки используются в производстве и обработке практически всех видов пищевых продуктов для консервации, усиления вкуса, либо как пищевые красители. Имеются сведения о том, что синтетические химические вещества, используемые в качестве пищевых добавок, могут оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье человека. Доказано, что астма, синдром дефицита внимания и гиперактивности, некоторые кардиологические и онкологические заболевания, ожирение и многие другие, могут быть вызваны использованием пищевых красителей и консервантов. Одним из самых широко используемых пищевых консервантов является, в частности, натрия бензоат, который может присутствовать в пищевых продуктах в концентрации до 0,1% [1]. Имеются сведения также о том, что избыточное употребление натрия бензоата может нарушать гормональный баланс и влиять на рост и развитие организма [2].

Избыточное употребление натрия бензоата также негативно сказывается на состоянии костной системы и является фактором риска низкоэнергетических переломов [3]. При этом на повреждение даже одной из костей с целью обеспечения заживления перелома организм отвечает целым комплексом реакций со стороны практически всех органов и систем [4]. В частности, морфологические реакции со стороны зубочелюстной системы в ответ на перелом изучены достаточно подробно [5]. Однако сведений о морфологической реакции зубо-челюстной системы в ответ на повреждение одной из костей скелета у биологических объектов, длительно употреблявших высокие дозы натрия бензоата в доступной литературе нет.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Установить изменения прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть у белых крыс на фоне нанесения дефек-

та в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата и обосновать возможности коррекции выявленных изменений мексидолом либо тиотриазолином.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Исследование было проведено на 240 белых лабораторных крысах-самцах с исходной массой тела 200-210 г, распределенных на группы: группу КПК составили контрольные животные; группу БН1000 – крысы, которым внутривенно вводили 1 мл натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки; группу ДБК – крысы, которым в срок, соответствующий окончанию 60-суточной затравки наносили сквозной дырчатый дефект в проксимальном отделе диафиза обеих большеберцовых костей [4]. Группу БН1000Д составили крысы, которым по окончании 60-суточной затравки бензоатом натрия наносили дефект большеберцовых костей, а группы БН1000ДМ, БН1000ДТ, БН1000М и БН1000Т – крысы с повреждением (или без него) большеберцовых костей, которым одновременно с затравкой бензоатом натрия внутривенно вводили мексидол в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолин в дозе 117,4 мг/кг/сутки.

Сроки эксперимента составили 3, 10, 15, 24 и 45 суток после окончания затравки, что соответствует стадиям формирования костного регенерата [6]. По окончании сроков эксперимента крыс эвтаназировали под эфирным наркозом, выделяли комплекс нижний резец/нижняя челюсть. Биомеханический анализ комплекса нижний резец/нижняя челюсть выполняли с использованием техники трехточечного изгиба при скорости нагружения 10 мкм/мин, по критическому смещению нагрузки рассчитывали прочностные характеристики (минимальную рабо-

ту разрушения, разрушающий момент, удельную стрелу прогиба, модуль упругости и предел прочности) [4].

Полученные цифровые результаты обрабатывались с применением пакета прикладных программ Statistica 10. Для каждой группы рассчитывались средние значения и стандартные ошибки. Полученные значения проверялись при помощи критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка на нормальность распределения. Для установления статистической значимости отклонений при нормальном распределении применялся параметрический критерий Стьюдента-Фишера. В случае ненормального распределения использовали непараметрический метод сравнения двух независимых выборок – критерий Манна-Уитни. Достоверными считались отклонения при вероятности ошибки менее 5%.

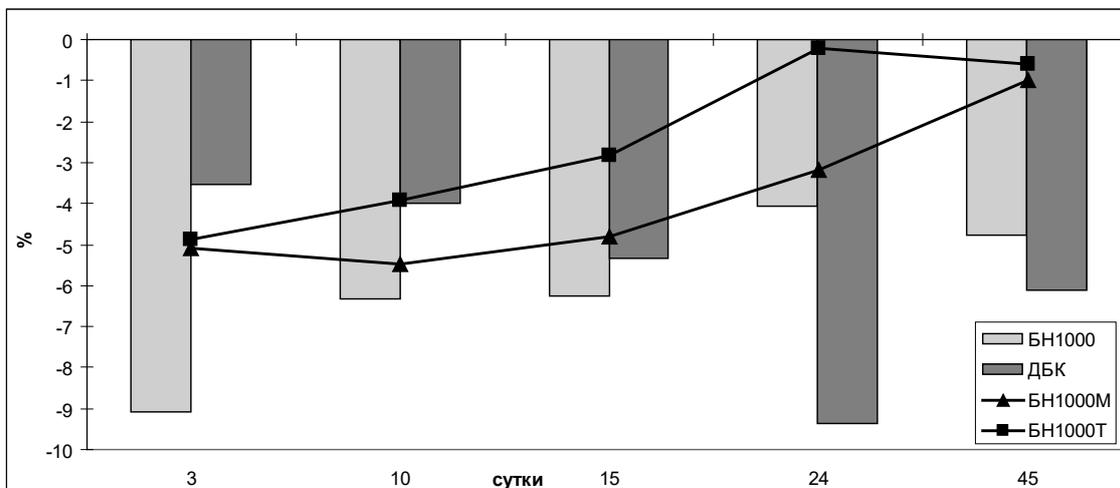
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У животных группы КПК с 1 по 60 сутки мониторинга удельная стрела прогиба комплекса нижний резец/нижняя челюсть уменьшилась с  $6,32 \pm 0,09$  Н/мкМ до  $6,05 \pm 0,10$  Н/мкМ, что свидетельствует об увеличении ее жесткости. Остальные показатели механической прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть в ходе мониторинга увеличивались: разрушающий момент – с  $117,45 \pm 1,64$  НмкМ до  $128,27 \pm 1,85$  НмкМ, предел прочности – с  $471,70 \pm 7,10$  до  $431,63 \pm 6,27$  ГПа, а минимальная работа разрушения – с  $77,85 \pm 0,94$  мДж до  $86,26 \pm 1,47$  мДж. Модуль упругости комплекса нижний резец/нижняя челюсть при этом уменьшился с  $21,34 \pm 0,26$  ГПа до  $19,31 \pm 0,30$  ГПа.

Внутрижелудочное введение подопытным животных натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождалось нарушением прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть.

В группе БН1000 разрушающий момент комплекса нижний резец/нижняя челюсть был меньше значений группы КПК с 3 по 45 сутки эксперимента на 7,04%, 8,25%, 6,67%, 4,84% и 5,52%, а предел прочности с 3 по 24 сутки – на 6,88%, 5,61%, 4,23% и 4,73%. Также, минимальная работа разрушения комплекса нижний резец/нижняя челюсть была меньше значений группы КПК с 3 по 15 сутки эксперимента на 8,09%, 6,34% и 6,24%, а модуль упругости к 3 суткам – на 5,40% (рис. 1). При этом удельная стрела прогиба комплекса нижний резец/нижняя челюсть с 3 по 15 сутки эксперимента превышала значения группы КПК на 6,12%, 5,76% и 4,85%.

Нанесение дефекта в большеберцовых костях (группа ДБК) также сопровождалось нарушением прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть. Разрушающий момент комплекса нижний резец/нижняя челюсть у животных группы ДБК с 10 по 45 сутки после операции был меньше значений группы КПК на 6,08%, 7,29%, 10,55% и 4,70%, а значение удельной стрелы прогиба превосходило их на 5,57%, 7,82%, 9,53% и 7,68%. При этом предел прочности и минимальная работа разрушения комплекса нижний резец/нижняя челюсть с 15 по 45 сутки после операции отставала от значений группы КПК на 5,12%, 8,43% и 6,18%, и на 5,33%, 9,38% и 6,10% соответственно, а модуль упругости к 24 и 45 суткам – на 8,49% и 5,01%.



**Рис. 1.** Динамика изменения минимальной работы разрушения комплекса нижний резец/нижняя челюсть у подопытных животных групп БН1000, ДБК, БН1000М и БН1000Т, в % процентах по отношению к группе КПК. \* – статистически значимое отличие от показателей группы КПК ( $p < 0,05$ ).

Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточной затравки бензоатом натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением нарушения прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть.

В группе НБ1000Д в сравнении с показателями группы НБ1000 предел прочности, модуль упругости и минимальная работа разрушения комплекса нижний резец/нижняя челюсть с 10 по 45 сутки после операции были меньше на 4,87%, 7,60%, 10,56% и 7,49%, на 6,59%, 7,47%, 7,92% и 5,43%, и на 4,38%, 5,39%, 11,50% и 7,34% соответственно (рис. 2). Предел прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть также отставал от значений группы НБ1000 с 15 по 45 сутки после операции на 7,48%, 13,63% и 4,97%. Удельная стрела прогиба комплекса нижний резец/нижняя челюсть при этом с 10 по 45 сутки превышала значения группы НБ1000 на 5,64%, 9,10%, 12,83% и 9,14%.

Внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой бензоатом натрия как без повреждения большеберцовых костей так и после нанесения в них дефектов сопровождалось тенденцией к восстановлению прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть.

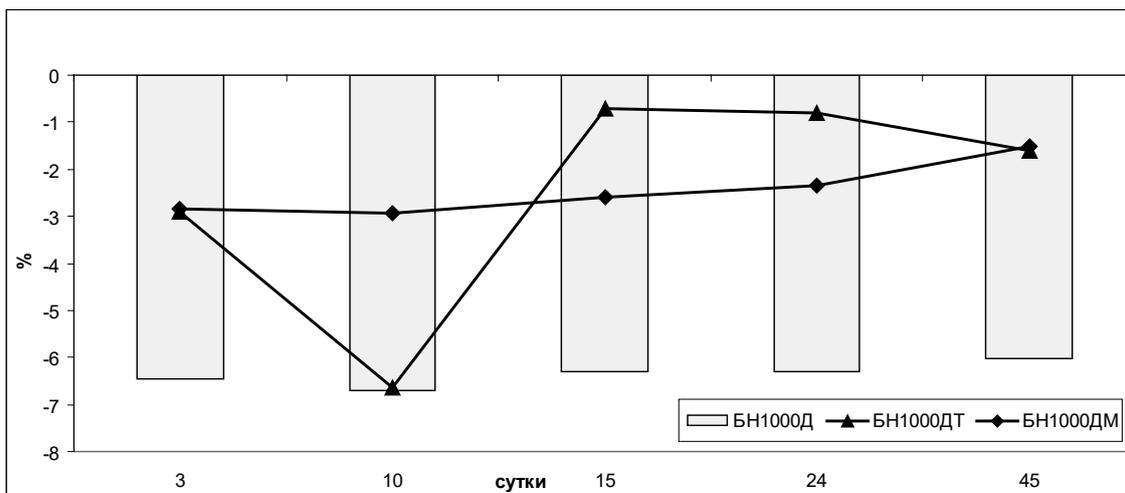
В группе НБ1000М в сравнении с группой НБ1000 статистически значимые отличия исследуемых показателей наблюдались лишь к 24 и 45 суткам периода реадaptации. При этом, к 24 суткам удельная стрела прогиба отставала от значений группы НБ1000 на 6,01%, а разрушающий момент к 45 суткам превышал их на 4,55%.

В группе НБ1000Т статистически значимые отличия показателей прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть от значений группы НБ1000 регистрировались с 10 суток периода реадaptации. При этом предел прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть у животных группы НБ1000Т превышал значения группы НБ1000 с 10 по 45 сутки периода реадaptации на 4,83%, 4,14%, 4,54% и 4,87%, а удельная стрела прогиба к 10 суткам была меньше значеный сравнения на 4,54%.

При сравнении результатов биомеханических испытаний в группе НБ1000ДМ с показателями группы НБ1000Д установили, что статистически значимые отличия наблюдались к 24 и 45 суткам периода реадaptации. В этом случае разрушающий момент комплекса нижний резец/нижняя челюсть животных группы НБ1000ДМ к 24 суткам периода реадaptации был больше значений группы НБ1000Д на 4,76%, а минимальная работа разрушения к 45 суткам – на 4,78%.

При этом в группе НБ1000ДТ статистически значимые отличия с показателями группы НБ1000Д наблюдались с 10 по 45 сутки периода реадaptации. В этом случае предел прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть превышал значения группы НБ1000Д с 10 по 45 сутки периода реадaptации на 4,40%, 4,27%, 5,81% и 5,52%, а разрушающий момент и минимальная работа разрушения с 15 по 45 сутки – на 5,52%, 5,84% и 4,61%, и на 5,95%, 5,86% и 4,69% соответственно.

Таким образом, внутрижелудочное введение половозрелым крысам бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровожда-



**Рис. 2.** Динамика изменения минимальной работы разрушения комплекса нижний резец/нижняя челюсть у подопытных животных групп НБ1000Д, НБ1000ДМ и НБ1000ДТ, в % процентах по отношению к группе КПК. \* – статистически значимое отличие от показателей группы ДБК ( $p \leq 0,05$ ); ^ – статистически значимое отличие от показателей аналогичной группы без применения корректора ДБК ( $p \leq 0,05$ ).

ется нарушением прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть, наиболее выраженным сразу по окончании периода затравки. Нарушения прочности были максимальными на 3-и сутки после окончания затравки и к 45-м суткам периода реадaptации практически полностью восстанавливались.

Бензоат натрия вызывает прямое повреждение молекулы ДНК митохондрий, что ведет к развитию явлений окислительного стресса, к нарушению синтеза АТФ в клетках организма [7] и, вероятно, в одонтоблaстах нижнего резца, остеоблaстах надкостницы и хондроблaстах мышечных хрящей нижней челюсти. В итоге это сопровождается нарушением прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть. Однако, как следует из полученных результатов, после прекращения воздействия агента прочность комплекса нижний резец/нижняя челюсть восстанавливается.

В то же время повреждение одной из костей скелета запускает комплекс реакций, направленных на обеспечение процессов репаративной регенерации кости и мобилизации кальция и фосфора из всех минерализованных тканей организма [4]. Поэтому нанесение дефекта большеберцовых костей после 60-суточной затравки бензоатом натрия также сопровождается усугублением нарушения прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть. Эти явления наблюдаются с 10 суток после операции, достигают максимума к 24 суткам

после операции, а затем постепенно восстанавливаются. Но и к 45 суткам после операции сохраняется статистически значимое отставание исследуемых прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть от значимой группы КПК.

В таком случае профилактическое корригирующее влияние мексидола на прочностные характеристики комплекса нижний резец/нижняя челюсть может быть объяснено его мембранопротекторными, антиоксидантными и антигипоксическими свойствами [8]. При этом аналогичные свойства тиотриазолина являлись более выраженными [9].

## Выводы

Избыточное употребление подопытными животными бензоата натрия сопровождается снижением прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть, которое постепенно восстанавливается в период реадaptации. Хирургическое повреждение большеберцовых костей в момент окончания затравки бензоатом натрия приводит к усугублению нарушения прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть и замедлению его восстановления в период реадaptации. Одновременное применение вместе с бензоатом натрия мексидола либо тиотриазолина сглаживает изменения прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть. Применение тиотриазолина является более эффективным.

**В.В. Бибик, В.И. Лузин**

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

### **ВЛИЯНИЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ НА ПРОЧНОСТЬ КОМПЛЕКСА НИЖНИЙ РЕЗЕЦ/НИЖНЯЯ ЧЕЛЮСТЬ У БЕЛЫХ КРЫС**

Цель исследования: установить изменения прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть у белых крыс после нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения бензоата натрия и обосновать возможности коррекции выявленных изменений мексидолом либо тиотриазолином

Материал и методы. Исследование проведено на 240 белых крысах массой 200-210 г. Натрия бензоат вводили внутривенно в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60 суток, части животных по окончании 60-суточной затравки бензоатом натрия наносили дефект большеберцовых костей. В качестве корректора у крысы с повреждением (или без него) большеберцовых костей использовали мексидол в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолин в дозе 117,4 мг/кг/сутки. Биомеханический анализ комплекса нижний резец/нижняя челюсть выполняли с использованием техники трехточечного изгиба при скорости нагружения

10 мкм/мин, по кривым смещения нагрузки рассчитывали прочностные характеристики (минимальную работу разрушения, разрушающий момент, удельную стрелу прогиба, модуль упругости и предел прочности). Полученные цифровые результаты обрабатывались с применением пакета прикладных программ Statistica 10.

Результаты. Внутривенное введение бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождалось нарушением прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть, наиболее выраженным сразу по окончании периода затравки. К 45-м суткам периода реадaptации выявленные изменения практически полностью восстанавливались. Нанесение дефекта большеберцовых костей после 60-суточной затравки бензоатом натрия в дозе 1000 мг/кг/массы сопровождалось усугублением нарушения прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть. Эти явления наблюдались с 10

суток после операции, достигали максимума к 24 суткам после операции, а лишь затем постепенно восстанавливаются. Внутривенное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной загрузкой бензоатом натрия после нанесения дефектов большеберцовых костей сопровождалось тенденцией к восстановлению прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть в период реадaptации. Применение тиотриазолина являлось более эффективным.

**Выводы:** Избыточное употребление подопытными животными бензоата натрия сопровождается снижением прочности комплекса нижний резец/ниж-

няя челюсть, которое постепенно восстанавливается в период реадaptации. Хирургическое повреждение большеберцовых костей в момент окончания загрузки бензоатом натрия приводит к усугублению нарушения прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть и замедлению его восстановления в период реадaptации. Одновременное применение вместе с бензоатом натрия мексидола либо тиотриазолина сглаживает изменения прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть. Применение тиотриазолина является более эффективным.

**Ключевые слова:** крысы, бензоат натрия, костный дефект, комплекс нижний резец/нижняя челюсть, прочность, мексидол, тиотриазолин.

V.V. Bibik, V.I. Luzin

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

### THE EFFECTS OF A DEFECT IN THE TIBIA AFTER 60-DAY SODIUM BENZOATE INTAKE ON STRENGTH OF INCISOR/MANDIBLE COMPLEX IN RATS

The study is aimed at testing of strength features of incisor/mandible complex in rats after formation of a defect in the tibia and 60-day sodium benzoate intake and at finding of possibility of medication of the state with mexidol or thiotriazoline.

**Material and methods.** The study involved 240 rats with body weight of 200-210 grams. Sodium benzoate was administered intragastrically for 60 days in dosage of 1000 mg per kg of body weight; several animals of this group underwent tibia surgery for the purpose of fracture modeling. The drugs administered to both groups were mexidol (50 mg per kg of body weight) and thiotriazoline (117.4 mg per kg of body weight). Strength testing involved three-point bending technique; loading speed was 10 μm per minute. From the dislocation curves obtained we calculated strength parameters (minimum fracture energy, breaking moment, specific sag, elasticity modulus, and breaking point). The data obtained were analyzed with the use of Statistica 10 software.

**Results.** Intragastric administration of sodium benzoate affected strength of the incisor/mandible complex. Peak of alterations was observed immediately after sodi-

um benzoate discontinue. On the 45th day of readaptation, state of the complex restored. Fracture of the tibia after sodium benzoate discontinue resulted in aggravation of state beginning from the 10th day of observation. Aggravation peak was observed on the 24th day. Intraperitoneal mexidol or thiotriazoline in the animals with fracture and exposure to sodium benzoate lead to improvement of strength of incisor/mandible complex in readaptation period. Thiotriazoline appeared to be more effective than mexidol.

**Conclusions.** Excessive sodium benzoate intake results in decrease of strength of incisor/mandible complex. In readaptation period strength of the complex restores. Fracture of the tibia after sodium benzoate discontinue results in aggravation of strength derangement and slower restoration of strength in readaptation period. Administration of thiotriazoline or mexidol improves strength restoration process. Thiotriazoline showed higher efficacy than mexidol.

**Key words:** rats, sodium benzoate, bone defect, incisor/mandible complex, strength, mexidol, thiotriazoline.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Lennerz B.S., Vafai S.B., Delaney N.F. et al. Effects of sodium benzoate, a widely used food preservative, on glucose homeostasis and metabolic profiles in humans. *Mol Genet Metab.* 2015; 114 (1): 73-79. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.11.010
2. Raposa B., Pónusz R., Gerencsér G., Budán F., Gyöngyi Z., Tibold A., Hegyi D., Kiss I., Koller Á., Varjas T. Food additives: Sodium benzoate, potassium sorbate, azorubine, and tartrazine modify the expression of NFκB, GADD45α, and MAPK8 genes. *Physiol. Int.* 2016; 103 (3): 334-343. doi: 10.1556/2060.103.2016.3.6
3. Лукьянцева Г.В., Лузин В.И., Морозов В.Н. Влияние 60-дневного введения бензоата натрия на прочностные характеристики костей скелета белых крыс в период реадaptации. *Травма.* 2014; 15 (3): 30-32.
4. Лузин В.И., Ивченко В.К., Ивченко Д.В., Skorobogatov A.N., Lubenets A.A. Прочность плечевой кости при им-

### REFERENCES

1. Lennerz B.S., Vafai S.B., Delaney N.F. et al. Effects of sodium benzoate, a widely used food preservative, on glucose homeostasis and metabolic profiles in humans. *Mol Genet Metab.* 2015; 114 (1): 73-79. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.11.010
2. Raposa B., Pónusz R., Gerencsér G., Budán F., Gyöngyi Z., Tibold A., Hegyi D., Kiss I., Koller Á., Varjas T. Food additives: Sodium benzoate, potassium sorbate, azorubine, and tartrazine modify the expression of NFκB, GADD45α, and MAPK8 genes. *Physiol. Int.* 2016; 103 (3): 334-343. doi: 10.1556/2060.103.2016.3.6
3. Luk'yantseva G.V., Luzin V.I., Morozov V.N. Vliyanie 60-dnevnogo vvedeniya benzoata natriya na prochnostnye kharakteristiki kostei skeleta belykh krysh v period readaptatsii. *Travma.* 2014; 15 (3): 30-32 (in Russian).
4. Luzin V.I., Ivchenko V.K., Ivchenko D.V., Skorobogatov A.N., Lubenets A.A. Prochnost' plechevoi kosti pri implan-

- плантации в большеберцовую кость гидроксиапатитного материала ОК-015. Травма. 2007; 8 (4): 387.
5. Лузин В.И., Морозов В.Н. Макро- и микроэлементный состав нижней челюсти половозрелых крыс при имплантации в большеберцовую кость биогенного гидроксилапатита, насыщенного солями железа в различных концентрациях. Вестник проблем биологии и медицины. 2012; 3 (94):145-149.
  6. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации. Ортопедия, травматология и протезирование. 2006; 1: 77-84.
  7. Zengin N., Yüzbaşıoğlu D., Unal F., Yılmaz S., Aksoy H. The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate. Food Chem. Toxicol. 2011; 49 (4): 763-769. doi: 10.1016/j.fct.2010.11.040
  8. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009; 6: 28-31.
  9. Пороховська Н.В., Регеда М.С. Мембранопротекторна та антиоксидантна властивість тіотриазоліну за умов гострого імунотоксичного процесу. Експериментальна фізіологія та біохімія. 2007; 3: 35-39.
  5. Luzin V.I., Morozov V.N. Makro- i mikroelementnyi sostav nizhnei chelyusti polovozrelykh krys pri implantatsii v bol'shebertsovuyu kost' biogennoho gidroksilapatita, nasyshchennogo solyami zheleza v razlichnykh kontsentratsiyakh. Vestnik problem biologii i meditsiny. 2012; 3 (94):145-149 (in Russian).
  6. Korzh N.A., Dedukh N.V. Reparativnaya regeneratsiya kosti: sovremennyy vzglyad na problemu. Stadii regeneratsii. Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie. 2006; 1: 77-84 (in Russian).
  7. Zengin N., Yüzbaşıoğlu D., Unal F., Yılmaz S., Aksoy H. The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate. Food Chem. Toxicol. 2011; 49 (4): 763-769. doi: 10.1016/j.fct.2010.11.040
  8. Voronina T.A. Meksidol: osnovnye neiropsikhotropnye efekty i mekhanizm deistviya. Farmateka. 2009; 6: 28-31 (in Russian).
  9. Porokhov's'ka N.V., Regeda M.S. Membranoprotektorna ta antioksidantna vlastivist' tiotriazolinu za umov gostrogo imunokompleksnogo protsesu. Eksperimental'na fiziologiya ta biokhimiya. 2007; 3: 35-39 (in Ukrainian).

УДК 612.119:616-092.9

И.В. Соловьева

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

## СООТНОШЕНИЕ РАЗМЕРОВ Фолликулов Щитовидной ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ АЛЛОГЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ФОРМИРОВАНИЯ КОСТНО-КЕРАМИЧЕСКОГО РЕГЕНЕРАТА

От 5% до 10% переломов костей во всем мире приводят к замедленному сращению или несращению [1]. Факторами риска несросшихся переломов костей могут являться курение, инфекция, политравма и высокая степень начального смещения перелома [2]. Причиной несращения также может быть отсутствие послеоперационной механической стабильности или, наоборот, чрезмерно жесткая фиксация материала для остеосинтеза. Кроме того, местные условия в области перелома – недостаточное кровоснабжение и повреждение мягких тканей могут также влиять на заживление костей [3].

С целью оптимизации заживления крупных костных дефектов в тканевой инженерии используются новые остеокондуктивные и остеоиндуктивные биоматериалы/каркасы, стволовые клетки и факторы роста [4]. Аллогенные мезенхимальные стволовые клетки (АМСК) характеризуются мультипотентностью, устойчивым самообновлением и экспансией, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, в дополнение к секреции молекул, которые могут запускать или поддерживать регенерацию и замещение тканей [5]. В частности, АМСК использовались для восстановления поврежденных тканей и органов, включая кости, связки и сердце [6, 4].

Следует учитывать, что заживление переломов костей сопровождаются сложнейшими гормональными, метаболическими и иммунологическими изменениями в организме [7]. В доступной литературе достаточно подробно описаны изменения иммунного ответа организма после переломов костей и костно-пластических вмешательств [8], но изменения гормонального фона в этих условиях описаны только на самых ранних этапах после травмы скелета [9]. Изменения морфогенеза эндокринных желез при использовании для лечения повреждений скелета АМСК не описаны вообще.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить изменения фолликулярного строения щитовидной железы у крыс после внутривенного введения АМСК на разных стадиях формирования регенерата большеберцовых костей.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент был проведен на 192 белых лабораторных крысах-самцах с исходной массой тела 190-225 г, распределенных на 8 групп: К-группа – интактные животные (виварный контроль), Д-группа – крысы, которым наносили сквозной дефект диаметром 2,0 мм на границе проксимального метафиза и диафиза обеих большеберцовых костей, ОК-группа – крысы, которым в дефект большеберцовых костей имплантировали гидроксилатапатитный материал ОК-015. В АМСКОК3-АМСКОК45- группах животным после костно-пластической операции на 3-и, 10-е, 15-е, 24-е и 45-сутки вводили по 5×10<sup>6</sup> АМСК в хвостовое венозное сплетение. Клетки костного мозга получали из полостей большеберцовых и бедренных костей крыс после их декапитации под эфирным наркозом, клетки помещали в питательную среду «Игла-МЕМ» («Биолот», Россия) с L-глутамином, 10% эмбриональной телячьей сывороткой и антибиотиками, культивировали 14 суток при температуре 37°, в условиях CO<sub>2</sub>-инкубатора со сменой среды 1 раз в неделю. Культуру фенотипировали непрямым иммунофлюоресцентным методом с помощью специфических маркеров к МСК [10].

Через 7, 15, 30, 60 и 90 суток после нанесения дефекта большеберцовых костей животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Щитовидную железу выделяли, фиксировали в 5% нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологиче-

ские срезы на уровне ворот толщиной 4-6 мкм, окрашенные гематоксилином-эозином, исследовали и фотографировали на цифровом морфометрическом комплексе на базе микроскопа Olympus BX 41. Анализ цифровых данных проводили с помощью компьютерной программы для морфометрических исследований «Master of Morphology» («Свідощтво про реєстрацію авторського права № 9604», авторы; В.В. Овчаренко, В.В. Маврич, 2004). Определялось процентное соотношение крупных (диаметром более 60 мкм), средних (диаметром 40-60 мкм) и мелких фолликулов (до 40 мкм) путём подсчёта не менее 100 подобных структур в различных полях зрения микроскопа [11].

Полученные цифровые данные обрабатывали с применением пакета прикладных программ Statistica 10. Для каждой группы рассчитывались средние значения и стандартные ошибки. Полученные значения проверялись при помощи критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка на нормальность распределения. Для установления статистической значимости отклонений при нормальном распределении применялся параметрический критерий Стьюдента-Фишера. В случае ненормального распределения использовали непараметрический метод сравнения двух независимых выборок – критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На микроскопических срезах щитовидной железы животных К-группы во все сроки наблюдения её структура была органотипической и характеризовалась наличием слабо выраженной возрастной динамики гистоморфометрических показателей.

В толще ткани щитовидной железы наблюдаются фолликулы, которые распределены неравномерно: более крупные и неправильной формы фолликулы располагаются в периферических отделах органа, а более мелкие, в основном округлые фолликулы находятся в центральных участках. Доля крупных фолликулов за временной период с 7 по 90 сутки наблюдения увеличилась с  $20,92 \pm 0,29\%$  до  $23,22 \pm 0,30\%$ , доля средних – с  $43,11 \pm 0,45\%$  до  $44,11 \pm 0,50\%$ , а количество мелких фолликулов уменьшилось с  $35,97 \pm 0,54\%$  до  $32,67\%$  (см. табл.).

После нанесения сквозного дефекта в проксимальных отделах диафизов большеберцовых костей на микроскопических срезах щитовидной железы с 7 по 60 сутки наблюдения количество мелких фолликулов было меньше, чем в К-группе на 5,17%, 13,12%, 13,84% и 10,08%. Доля средних фолликулов с 15 по 60 сутки экс-

перимента была больше значений К-группы на 7,25%, 7,16% и 5,95%, а доля крупных фолликулов к 15 и 30 суткам после операции – на 6,82% и 7,18%.

На микроскопических срезах щитовидной железы подопытных животных ОК-группы в сравнении с Д-группой динамика изменения соотношения фолликулов разных групп была двухфазной. К 7 и 15 суткам после операции количество крупных фолликулов было больше значений Д-группы на 4,01% и 5,90%, а количество средних фолликулов к 15 суткам – на 4,21%. Также, количество мелких фолликулов к 7 и 15 суткам после операции было меньше значений сравнения на 6,92% и 10,83%.

Явления снижения морфофункциональной активности щитовидной железы после пластики дефектов большеберцовых костей требуют поиска путей их профилактики и коррекции. С этой целью нами были исследовано внутривенное введение АМСК костномозгового происхождения. В предшествующих исследованиях нами доказана эффективность данной клеточной терапии для восстановления морфофункционального состояния надпочечников после нанесения сквозного дефекта большеберцовых костей и его пластики материалом ОК-015 [12].

В АМСКОК3-группе количество мелких фолликулов к 15 и 30 суткам после операции превышало значения ОК-группы на 8,16% и 7,37%, а количество крупных фолликулов к 15 суткам и количество средних фолликулов к 30 суткам – меньше на 4,06% и 3,76%. В более поздние сроки после операции статистически значимые отличия от показателей ОК-группы не наблюдались.

После введения АМСК на 10-е сутки после имплантации в дефект большеберцовых костей материала ОК-015 (АМСКОК10-группа) к 15 и 30 суткам после операции на микроскопических срезах щитовидной железы количество мелких фолликулов превышало показатели ОК-группы на 15,92% и 7,11%. Доля средних фолликулов к 15 и 30 суткам после операции была меньше значений 3-й группы на 5,35% и 4,00%, а доля крупных фолликулов к 15 суткам – на 7,19%.

В АМСКОК15-АМСКОК45-группах статистически значимые отличия исследуемых показателей от показателей ОК-группы не были выявлены.

Полученные нами данные о фолликулярном строении щитовидной железы у животных К-группы в целом соответствуют возрастной динамике структуры щитовидной железы у интактных самцов крыс половозрелого возраста, описанной в доступной литературе [13].

Нанесение сквозного хирургического дефекта большеберцовых костей на микроскопиче-

Таблица.

Процентное соотношение фолликулов различного размера в щитовидной железе у белых крыс после пластики дефектов большеберцовых костей материалом ОК-015 (X±Sx)

Группа	Сроки	Крупные (≥ 60 мкм), %	Средние (40-60 мкм),%	Мелкие (< 40 мкм),%
К-группа	7	20,92±0,29	43,11±0,45	35,97±0,54
	15	21,17±0,27	43,69±0,45	35,14±0,51
	30	21,67±0,27	44,22±0,51	34,11±0,58
	60	22,22±0,33	43,89±0,53	33,89±0,64
	90	23,22±0,30	44,11±0,50	32,67±0,54
Д-группа	7	21,50±0,24	44,39±0,48	34,11±0,55*
	15	22,61±0,25*	46,86±0,52*	30,53±0,56*
	30	23,22±0,28*	47,39±0,49*	29,39±0,53*
	60	23,03±0,28	46,5±0,54*	30,47±0,59*
	90	23,42±0,28	45,67±0,54	30,92±0,63
ОК-группа	7	22,36±0,26*^	45,89±0,56*	31,75±0,66*^
	15	23,94±0,29*^	48,83±0,54*^	27,22±0,61*^
	30	22,14±0,24^	45,81±0,48*^	32,06±0,57*^
	60	22,14±0,28^	44,72±0,50^	33,14±0,61^
	90	22,94±0,28	43,86±0,53^	33,19±0,60^
АМСКОК 3-группа	7	22,64±0,30*	46,08±0,40*	31,28±0,50*
	15	22,97±0,30*#	47,58±0,43*	29,44±0,56*#
	30	21,50±0,29	44,08±0,38#	34,42±0,48#
	60	21,94±0,28	44,00±0,48	34,06±0,58
	90	23,36±0,27	44,31±0,48	32,33±0,54
АМСКОК 10-группа	15	22,22±0,30*#	46,22±0,48*#	31,56±0,61±*#
	30	21,69±0,32	43,97±0,45#	34,33±0,56#
	60	22,06±0,30	43,72±0,53	34,22±0,63
	90	23,11±0,32	43,97±0,46	32,92±0,55
АМСКОК 15-группа	30	21,75±0,34	44,36±0,59	33,89±0,69
	60	22,36±0,36	43,92±0,61	33,72±0,67
	90	23,25±0,33	44,11±0,62	32,64±0,72
АМСКОК 24-группа	30	22,06±0,31	44,19±0,65	33,75±0,74
	60	22,19±0,32	44,03±0,58	33,78±0,62
	90	23,11±0,31	44,00±0,58	32,89±0,69
АМСКОК 45-группа	60	22,39±0,34	43,86±0,56	33,75±0,64
	90	23,25±0,33	44,44±0,60	32,31±0,68

Примечание: \* – статистически значимое отличие с показателями К-группы (p≤0,05); ^ – статистически значимое отличие с показателями Д-группы (p≤0,05); # – статистически значимое отличие с показателями ОК-группы (p≤0,05).

ском уровне сопровождается снижением числа мелких фолликулов и увеличением числа средних и крупных фолликулов в щитовидной желе-

зе. Данные алгоритмы реализуются с 7 по 60 суток после операции, а максимальные отклонения исследуемых показателей регистрируются к 15-

30 суткам после операции. Выявленные изменения следует рассматривать как явления снижения результирующей функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-щитовидной оси, что подтверждается результатами наших исследований функционального состояния щитовидных желез после пластики костных дефектов в эксперименте [14].

Имплантация в дефект большеберцовых костей гидроксилapatитного материала ОК-015 к 7 и 15 суткам после операции сопровождается в сравнении с Д-группой усилением признаков гипофункции щитовидных желез, а с 30 суток после операции наблюдается более быстрое восстановление исследуемых показателей.

Следует полагать, что заполнение дефекта большеберцовых костей гидроксилapatитным материалом ОК-015 в ранние сроки после костно-пластической операции приводит к повышению уровня активности резорбтивных процессов в локусе повреждения. Это и приводит к манифестации морфологических признаков гипофункции щитовидной железы [1].

Введение АМСК на ранних стадиях формирования костно-керамического регенерата большеберцовых костей сопровождается восстановлением фолликулярного строения щитовидной железы. При этом более предпочтительным является введение АМСК на 10-е сутки после операции (стадия формирования клеточной бластемы) [15].

В то же время, введение АМСК на 15-е, 24-е и 45-е сутки после костнопластической операции не сопровождается статистически значимыми отличиями фолликулярного строения щитовидной железы в сравнении с ОК-группой.

Доказано, что АМСК обеспечивают восстановление поврежденных тканей и клеток путем реализации нескольких механизмов, а именно:

обладают паракринной активностью, связанной с секрецией белков/пептидов и гормонов; обеспечивают перенос митохондрий путем туннелирования нанотрубочек или микровезикул; и обеспечивают перенос экзосом или микровезикул, содержащих РНК и другие молекулы [9].

В результате внутривенная инъекция АМСК в стадию формирования клеточной бластемы (на 10-е сутки после костно-пластической операции) – фазу наиболее активных преобразований костно-керамического регенерата, в наибольшей степени оптимизирует структурно-функциональное состояние органов эндокринной системы, а значит, и щитовидной железы, в этих условиях.

## ВЫВОДЫ

1. Нанесение дефектов в большеберцовых костях сопровождается снижением числа мелких фолликулов и увеличением числа средних и крупных фолликулов щитовидной железы с 7 по 60 сутки эксперимента с максимальными проявлениями к 15-30 суткам после операции.

2. Заполнение дефекта большеберцовых костей материалом ОК-015 к 7 и 15 суткам после операции сопровождается усилением признаков гипофункции щитовидных желез, а с 30 суток после операции наблюдается более быстрое восстановление исследуемых показателей.

3. Внутривенное введение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на ранних стадиях формирования костно-керамического регенерата большеберцовых костей сопровождается восстановлением фолликулярного строения щитовидной железы. Оптимальным является введение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на 10-е сутки после операции (стадия формирования клеточной бластемы).

*И.В. Соловьева*

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

### **СООТНОШЕНИЕ РАЗМЕРОВ Фолликулов Щитовидной Железы у Крыс После Внутривенного Введения Аллогенных Мезенхимальных Стволовых Клеток на Разных Стадиях Формирования Костно-Керамического Регенерата**

Цель исследования – установить изменения фолликулярного строения щитовидной железы у крыс после внутривенного введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (АМСК) на разных стадиях формирования регенерата после пластики дефекта большеберцовых костей гидроксилapatитом.

Эксперимент проведен на 192 белых крысах-самцах с исходной массой 190-225 г, распределенных на 7 групп: 1-я группа – контроль, 2-я группа – кры-

сы, которым наносили дефект диаметром 2,0 мм на границе проксимального метафиза и диафиза обеих большеберцовых костей, в 3-й группе в костный дефект имплантировали гидроксилapatитный материал ОК-015. После пластики костного дефекта (4-8-я группы) животным вводили по 5×10<sup>6</sup> АМСК в венозное сплетение на 3-й, 10-й, 15-й, 24-й и 45-й сутки после операции. Сроки эксперимента составили 7, 15, 30, 60 и 90 суток от момента нанесения дефек-

та. Гистологические срезы щитовидных желез окрашивали гематоксилином-эозином и определяли процентное отношение фолликулов разных размеров.

Нанесение дефектов в большеберцовых костях с 7 по 60 сутки после операции сопровождалось снижением количества мелких фолликулов на 5,17%, 13,12%, 13,84% и 10,08% и увеличением доли крупных фолликулов к 15 и 30 суткам на 6,82% и 7,18%. После имплантации в костный дефект материала ОК-015 к 7 и 15 суткам после операции количество крупных фолликулов было больше значений 2-й группы на 4,01% и 5,90%, а количество мелких фолликулов к 7 и 15 суткам – меньше на 6,92% и 10,83%. Введение АМСК на разных стадиях формирования костно-керамического регенерата сопровождается восстановлением фолликулярного строения щитовидной железы. Динамика восстановления зависит от стадии формирования регенерата, на которой АМСК вводилась. Оптимальным является введение АМСК на 10-е сутки после костно-пластической операции (стадия формирования клеточной бластемы). При введении

АМСК на 15-е, 24-е и 45-е сутки признаки восстановления не наблюдались.

Нанесение дефектов в большеберцовых костях сопровождается снижением числа мелких фолликулов и увеличением числа средних и крупных фолликулов щитовидной железы с 7 по 60 сутки эксперимента с максимальными проявлениями к 15-30 суткам после операции. Имплантация в костный дефект гидроксилапатитного материала ОК-015 к 7 и 15 суткам после операции сопровождается усилением признаков гипопункции щитовидных желез, а с 30 суток после операции наблюдается более быстрое восстановление исследуемых показателей. Внутривенное введение АМСК на разных стадиях формирования регенерата большеберцовых костей сопровождается восстановлением фолликулярного строения щитовидной железы. Оптимальным является введение АМСК на 10-е сутки после костно-пластической операции.

**Ключевые слова:** крысы, костный дефект, пластика, аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, щитовидная железа, фолликулярное строение.

#### I.V. Soloviova

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

#### SIZE RATIO OF THYROID FOLLICLES IN RATS AFTER INTRAVENOUS INJECTION OF ALLOGENIC MESENCHYMAL STEM CELLS AT DIFFERENT STAGES OF BONE-CERAMIC REGENERATE FORMATION

The aim of the study is to establish changes in the follicular structure of the thyroid gland in rats after intravenous injection of allogenic mesenchymal stem cells (AMSC) at different stages of regenerate formation after tibial defect repair with hydroxylapatite.

The experiment was carried out on 192 white male rats with an initial weight of 190-225 g, divided into 7 groups: group 1 – control, group 2 – rats, which were inflicted with a defect 2.0 mm in diameter at the border of the proximal metaphysis and diaphysis of both tibias; in the 3rd group, OC-015 hydroxylapatite material was implanted into the bone defect. After filling of a bone defect (groups 4-8), the animals were injected with  $5 \times 10^6$  AMSC into the caudal venous plexus on the 3rd, 10th, 15th, 24th, and 45th days after surgery. The terms of the experiment were 7, 15, 30, 60, and 90 days from the moment the defect was applied. Histological sections of the thyroid glands were HE stained and the percentage of follicles of different sizes was determined.

Defect in the tibia in the period from the 7th to the 60th day after surgery were accompanied by a decrease in the number of small follicles by 5.17%, 13.12%, 13.84% and 10.08% and an increase in the proportion of large follicles by the 15th and the 30th day by 6, 82% and 7.18%. After implantation of the ОК-015 material into the bone defect, by the 7th and the 15th days after the operation, the number of large follicles was 4.01% and 5.90% larger than the values of the 2nd group, and the number of small follicles by the 7th and the 15th days decreased by

6.92% and 10.83%. The introduction of AMSC at different stages of the formation of bone-ceramic regenerate is accompanied by the restoration of the follicular structure of the thyroid gland. The dynamics of recovery depends on the stage of regenerate formation at which AMSC was introduced. The optimal is the introduction of AMSC on the 10th day after osteoplastic surgery (the stage of formation of cellular blastema). With the introduction of AMSC on the 15th, 24th and 45th days, no signs of recovery were observed.

Defects in the tibia result in a decrease in the number of small follicles and an increase in the number of medium and large follicles of the thyroid gland from the 7th to the 60th days of the experiment with maximum manifestations on the 15th and the 30th days after surgery. Implantation of the ОК-015 hydroxylapatite material into the bone defect by the 7th and 15th days after the operation is accompanied by an increase in the signs of thyroid hypofunction, and from the 30th day after the operation, a more rapid recovery of the studied parameters is observed. Intravenous administration of AMSC at different stages of tibial regenerate formation is accompanied by restoration of the follicular structure of the thyroid gland. The optimal is the introduction of AMSC on the 10th day after osteoplastic surgery.

**Key words:** rats, bone defect, plastic surgery, allogenic mesenchymal stem cells, thyroid gland, follicular structure.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Santolini E., West R., Giannoudis P.V. Risk factors for long bone fracture nonunion: a stratification approach based on the level of the existing scientific evidence. *Injury*. 2015; 46 (Suppl. 8): S8-19. doi: 10.1016/S0020-1383-(15)30049-8
2. Mills L.A., Simpson A.H.R.W. The relative incidence of fracture non-union in the Scottish population (5.17 million): a 5-year epidemiological study. *BMJ Open*. 2013; 3 (2): e002276. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002276
3. Stanovici J., Le Nail L.-R., Brennan M.A., Vidal L., Trichet V., Rosset P., Layrolle P. Bone regeneration strategies with bone marrow stromal cells in orthopaedic surgery. *Curr Res Transl Med*. 2016; 64 (2): 83-90. doi: 10.1016/j.retram.2016.04.006
4. Iaquinta M., Mazzoni E., Manfrini M., D'Agostino A., Trevisiol L., Nocini R., Trombelli L., Barbanti-Brodano G., Martini F., Tognon M. Innovative biomaterials for bone regrowth. *Int. J. f Mol. Sci*. 2019; 20: E618. doi: 10.3390/ijms20030618
5. Caplan A.I., Dennis J.E. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J. Cell. Biochem*. 2006; 98: 1076-1084. doi: 10.1002/jcb.20886
6. Зинченко Е.В., Лузин В.И. Оценка влияния введения мезенхимальных стволовых клеток на разных этапах формирования регенерата костной ткани на фоне нанесения дефекта большеберцовых костей на химический состав плечевых костей крыс. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2020; 3: 3-10.
7. Ben-Menachem E., Cooper D.J. Hormonal and metabolic response to trauma. *Anaesthesia and intensive care medicine*. 2011; 12 (9): 409-411. doi: 10.1016/j.mpaic.2011.06.002
8. Osipov B, Emami AJ, Christiansen BA. Systemic Bone Loss After Fracture. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab*. 2018; 16 (4): 116-30. doi: 10.1007/s12018-018-9253-0
9. Свешников А.А., Офицерова Н.В. Радиоиммунологический метод в познании гормональной регуляции репаративного костеобразования. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 1986; 2: 67-70.
10. Демьяненко Е.В., Соловьева И.В., Бибик В.В., Василенко Д.А., Головченко В.В., Исмаилова К.Р., Оберемок С.Е., Панкратьев А.А., Пашченко Н.А., Пилавов А.М., Провизион Ю.А., Серкина А.Н., Труфанов С.Ю., Труфанова М.С., Фролов И.Р., Шевчук Я.В. Характеристика культуры мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения, ее идентификация, оценка жизнеспособности и пролиферативной активности. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2021; 3: 57-61.
11. Хмельницкий О.К., Третьякова М.С. Щитовидная железа как объект морфометрического исследования. *Архив патологии*. 1998; 4: 47-49.
12. Соловьева И.В., Оберемок С.Е. Некоторые показатели органометрии надпочечных желез при введении мезенхимальных стволовых клеток в дефект большеберцовых костей на 1-й стадии формирования регенерата. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2020; 2: 89-93.
13. Зяблицкая Е.Ю., Степанова О.В., Зима Д.В., Макалиш Т.П. Морфологическое исследование щитовидной железы (разнообразие методов и их интерпретация). *Gevher Nesibe Journal of Medical And Health Sciences*. 2022; 4 (4): 6-19.
14. Соловьева И.В., Панкратьев А.А., Демьяненко Е.В., Бибик В.В., Пашченко Н.А., Оберемок С.Е., Фролов И.Р. Функциональное состояние аденогипофиза, щитовидных и надпочечных желез после введения мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования костно-керамического регенерата. *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии*. 2022; 1 (169): 93-102.
15. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. *Стадии регенерации. Ортопедия, травматология и протезирование*. 2006; 1: 77-84.

**REFERENCES**

1. Santolini E., West R., Giannoudis P.V. Risk factors for long bone fracture nonunion: a stratification approach based on the level of the existing scientific evidence. *Injury*. 2015; 46 (Suppl. 8): S8-19. doi: 10.1016/S0020-1383-(15)30049-8
2. Mills L.A., Simpson A.H.R.W. The relative incidence of fracture non-union in the Scottish population (5.17 million): a 5-year epidemiological study. *BMJ Open*. 2013; 3 (2): e002276. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002276
3. Stanovici J., Le Nail L.-R., Brennan M.A., Vidal L., Trichet V., Rosset P., Layrolle P. Bone regeneration strategies with bone marrow stromal cells in orthopaedic surgery. *Curr Res Transl Med*. 2016; 64 (2): 83-90. doi: 10.1016/j.retram.2016.04.006
4. Iaquinta M., Mazzoni E., Manfrini M., D'Agostino A., Trevisiol L., Nocini R., Trombelli L., Barbanti-Brodano G., Martini F., Tognon M. Innovative biomaterials for bone regrowth. *Int. J. f Mol. Sci*. 2019; 20: E618. doi: 10.3390/ijms20030618
5. Caplan A.I., Dennis J.E. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J. Cell. Biochem*. 2006; 98: 1076-1084. doi: 10.1002/jcb.20886
6. Zinchenko E.V., Luzin V.I. Otsenka vliyaniya vvedeniya mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok na raznykh etapakh formirovaniya regenerata kostnoi tkani na fone naneseniya defekta bol'shebertsovykh kostei na khimicheskii sostav plechevykh kostei krys. *Morfologicheskii al'manakh imeni V.G. Koveshnikova*. 2020; 3: 3-10 (in Russian).
7. Ben-Menachem E., Cooper D.J. Hormonal and metabolic response to trauma. *Anaesthesia and intensive care medicine*. 2011; 12 (9): 409-411. doi: 10.1016/j.mpaic.2011.06.002
8. Osipov B, Emami AJ, Christiansen BA. Systemic Bone Loss After Fracture. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab*. 2018; 16 (4): 116-30 (in Russian). doi: 10.1007/s12018-018-9253-0
9. Sveshnikov A.A., Ofitserova N.V. Radioimmunologicheskii metod v poznanii gormonal'noi regulyatsii reпаративного костеобразования. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. 1986; 2: 67-70.
10. Dem'yanenko E.V., Solov'eva I.V., Bibik V.V., Vasilenko D.A., Golovchenko V.V., Ismailova K.R., Oberemok S.E., Pankrat'ev A.A., Pashchenko N.A., Pilavov A.M., Provizion Yu.A., Serkina A.N., Trufanov S.Yu., Trufanova M.S., Frolov I.R., Shevchuk Ya.V. Kharakteristika kul'tury mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok kostnomozgovogo proiskhozhdeniya, ee identifikatsiya, otsenka zhiznesposobnosti i proliferativnoi aktivnosti. *Morfologicheskii al'manakh imeni V.G. Koveshnikova*. 2021; 3: 57-61 (in Russian).
11. Khmel'nitskii O.K., Tret'yakova M.S. Shchitovidnaya zheleza kak ob'ekt morfometricheskogo issledovaniya. *Arkhiv patologii*. 1998; 4: 47-49 (in Russian).
12. Solov'eva I.V., Oberemok S.E. Nekotorye pokazateli organometrii nadpochechnykh zhelez pri vvedenii mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok v defekt bol'shebertsovykh kostei na 1-i stadii formirovaniya regenerata. *Morfologicheskii al'manakh imeni V.G. Koveshnikova*. 2020; 2: 89-93 (in Russian).
13. Zyablitskaya E.Yu., Stepanova O.V., Zima D.V., Makalish T.P. Morfoloicheskoe issledovanie shchitovidnoi zhelezy (raznoobrazie metodov i ikh interpretatsiya). *Gevher Nesibe Journal of Medical And Health Sciences*. 2022; 4 (4): 6-19 (in Russian).
14. Solov'eva I.V., Pankrat'ev A.A., Dem'yanenko E.V., Bibik V.V., Pashchenko N.A., Oberemok S.E., Frolov I.R. Funktsional'noe sostoyanie adenogipofiza, shchitovidnykh i nadpochechnykh zhelez posle vvedeniya mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok na raznykh stadiyakh formirovaniya kostno-keramicheskogo regenerata. *Problemy ekologicheskoi i meditsinskoi genetiki i klinicheskoi immunologii*. 2022; 1 (169): 93-102 (in Russian).
15. Korzh N.A., Dedukh N.V. Rепаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. *Стадии регенерации. Ортопедия, травматология и протезирование*. 2006; 1: 77-84 (in Russian).

УДК 616.379-008.64+615.245]-006+616.34-002-008.6

Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, О.Е. Супрун, Е.А. Андреева

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

## ВОЗМОЖНОСТИ ВЫБОРА САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Сахарный диабет (СД) 2 типа характеризуется высокой распространенностью, значительным риском развития макро- и микрососудистых осложнений, существенным неблагоприятным влиянием на прогноз [1-4, 5]. Среди ассоциированных с СД 2 типа нарушений функциональные изменения со стороны кишечника (синдром раздраженного кишечника – СРК) являются недостаточно изученной проблемой [6-10]. Сообщается, что до 15-35% больных с СД 2 типа могут иметь различные варианты СРК [2, 8]. При этом лечебная тактика у лиц с сочетанием СД 2 типа и СРК остается неразработанной; соответствующие разделы пока не представлены в международных рекомендациях, касающихся как СД 2 типа, так и СРК [1, 4, 11-14]. Весьма немногочисленны и фрагментарны сообщения литературы о возможности использования у больных с СД 2 типа с клиническими проявлениями СРК различных классов сахароснижающих препаратов [2, 16]. Для многих из них, включая бигуаниды (метформин), производные сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1 (арГПП-1), описаны желудочно-кишечные побочные эффекты, нередко достаточно частые, которые в том числе могут маскировать усиление симптоматики СРК [1, 2, 17-19]. Для иДПП-4 представлены данные о возможности положительного влияния на клинические проявления болезни Крона и неспецифического язвенного колита [9, 21, 22]. Показано также, что применение представителя арГПП-1 лираглутида благодаря снижению абсорбции жирных кислот способно уменьшать выраженность хронической диареи [23]. Однако в целом необходимо констатировать, что данные о сравнительном изучении эффектов различных классов сахароснижающих препаратов при сочетании СД 2 типа и СРК весьма ограничены.

В этой связи, **целью** данной работы явилось проспективное исследование переносимости и

клинико-лабораторных эффектов представителей иДПП-4 и арГПП-1 у лиц с сочетанием СД 2 типа и СРК.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 86 больных (38 – 44,2% мужчин и 48 – 55,8% женщин в возрасте от 38 до 65 лет, средний возраст – 48,9±9,4 лет) с СД 2 типа и наличием клинических проявлений СРК. Давность диабета составила 6,9±2,6 лет, уровни гликированного гемоглобина (HbA1C) – 7,93±0,51%. Артериальная гипертония имела у 14 (16,3%) больных, диабетические макро- и микрососудистые осложнения – у 29 (33,7%), в т.ч. ретинопатия – у 9 (10,5%), нефропатия – у 11 (12,8%), ишемическая болезнь сердца – у 17 (19,8%). Диагноз СРК у всех больных устанавливали на основании Римских критериев III-IV; особое внимание в процессе диагностики уделяли исключению органических поражений кишечника, для чего учитывали стандартные «симптомы тревоги» и проводили клинико-лабораторные и инструментальные исследования, в соответствии с отечественными и международными Рекомендациями (общий анализ крови, С-реактивный белок, общий анализ кала, тест на скрытую кровь, колоноскопия с биопсией и др.) [11, 24, 25]. В соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России, выделяли следующие варианты СРК: с диареей, с запорами, недифференцированный и смешанный [11]. Степень выраженности клинических проявлений СРК устанавливали по опроснику GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), в котором 1 балл соответствует полному отсутствию соответствующего симптома, а 7 баллов – их максимальной выраженности (максимальное количество баллов для 15 видов клинических

проявлений составляет 105) [18]. У всех обследованных лиц выполняли стандартные общеклинические и биохимические исследования, в т.ч. оценивали уровни индекса массы тела, гликированного гемоглобина, содержание в сыворотке крови фруктозамина (кинетический метод, тест-система "Фруктозамин-UTS", ООО «Эйлитон», Россия), С-пептида (непрямой 2-ступенчатый хемилюминесцентный иммуноанализ – CLIA, DiaSorin, Италия), инсулина (иммунохимический метод с электрохемилюминесцентной детекцией – ECLIA, Roche Diagnostics, Швейцария), глюкагоно-подобного пептида-1 (иммуноферментный анализ, Peninsula Laboratories, США). С помощью метода НОМА (homeostasis model assessment) по общепринятым методикам подсчитывали индексы инсулинорезистентности НОМА-IR и глюкозотоксичности НОМА-B.

Все больные получали терапию, соответствующую действующим Рекомендациям по лечению СД 2 типа (сахароснижающие, гипотензивные и органопротекторные препараты) и по лечению СРК (включая рекомендации по диете, дозированным физическим нагрузкам, применению спазмолитических средств) [1, 4, 11, 13-15]. В процессе проспективного наблюдения были выделены 3 группы больных. Группу А составили 36 (41,9%) лиц, исходно имевших уровни гликированного гемоглобина <8,0%, у них с сахароснижающей целью использовали метформин в дозах 1000-2000 мг/сут. В группу Б вошли 28 (32,6%) больных с начальным уровнем

гликированного гемоглобина ≥8,0%, им назначали комбинацию метформина (в той же дозе) с представителем иДПП-4 саксаглиптином в стандартной дозе 5 мг/сут. Группу В составили 22 больных (25,6%) с начальным уровнем гликированного гемоглобина ≥8,0%, которым назначали комбинацию метформина (в той же дозе) с представителями арГПП-1 лираглутидом (14 больных, доза 1,2 мг/сут под кожу) или эксенатидом (8 больных, доза по 5-10 мкг 2 раза в сутки под кожу).

Целевым уровнем HbA1C в процессе лечения считали величину 6,5-7,0% [1, 4]. Продолжительность наблюдения во всех случаях составила 3 месяца. До его начала и при завершении оценивали клинико-лабораторные особенности больных, уровни инсулина в плазме крови. Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе Microsoft Excel 2007. Использовали параметрические и непараметрические математические методы [26]. Данные представляли в виде средних (M)±стандартное отклонение (для описательных характеристик) или в виде процентов (%), для категориальных характеристик). Различия считали статистически достоверными при значениях p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди наблюдавшихся больных СРК с диареей был диагностирован в 44 (51,2%) случаях, СРК с запорами – в 29 (33,7%), смешанный тип – в 8 (9,3%), недифференцированный – в 5 (5,8%).

Таблица 1.

Характеристика выделенных групп в начале наблюдения (M±стандартное отклонение).

Показатели	Группа А (n=36)	Группа Б (n=28)	Группа А (n=22)
Возраст, лет	47,6±3,7	49,8±4,7	48,4±4,1
Пол, М : Ж	16 : 20	12 : 16	10 : 12
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,2±2,3	32,4±1,8	31,4±2,0
Суммарный балл GSRS	33,91±8,74	31,89±7,49	32,83±8,16
Давность диабета, лет	6,8±2,4	7,0±2,6	7,3±2,4
HbA1C, %	7,71±0,35	8,32±0,24*	8,24±0,27*
Фруктозамин, мкмоль/л	347,3±77,6	384,1±75,2*	378,9±74,5*
Инсулин, мкЕд/мл	17,6±8,3	21,2±8,7*	20,9±8,3*
С-пептид, нг/мл	4,9±1,9	4,8±2,1	5,0±2,1
ГПП-1, пг/мл	5,85±2,39	4,31±1,92*	4,49±1,84*
Индекс НОМА-IR	3,65±0,59	4,07±0,22*	4,09±0,18*
Индекс НОМА-B	71,2±16,3	55,9±18,2*	53,7±15,7*

Примечание: \* – различия в сравнении с группой А достоверны, p<0,05; НД/С – недифференцированная / смешанная форма; HbA1C – гликированный гемоглобин; ГПП-1 – глюкагоно-подобный пептид.

В таблице 1 представлена клинико-лабораторная характеристика выделенных групп. Как видно из этой таблицы, распределение больных по полу, а также средние величины возраста, индекса массы тела, суммарного балла клинических проявлений СРК по шкале GSRS, давности диабета и уровней С-пептида между группами статистически значимо не различались,  $p > 0,05$ . В то же время, у лиц групп Б и В в сравнении с группой А были статистически значимо более высокими средние значения гликированного гемоглобина (соответственно  $8,32 \pm 0,24$  и  $8,24 \pm 0,27$  против  $7,71 \pm 0,35$  %), фруктозамина ( $384,1 \pm 75,2$  и  $378,9 \pm 74,5$  против  $347,3 \pm 77,6$  мкмоль/л), инсулина ( $21,2 \pm 8,7$  и  $20,9 \pm 8,3$  против  $17,6 \pm 8,3$  мкЕд/мл) и индекса НОМА-IR ( $4,07 \pm 0,22$  и  $4,09 \pm 0,18$  против  $3,65 \pm 0,59$ ), но достоверно ниже уровни глюкагоно-подобного пептида ( $4,31 \pm 1,92$  и  $4,49 \pm 1,84$  против  $5,85 \pm 2,39$  пг/мл) и индекса НОМА-В ( $55,9 \pm 18,2$  и  $53,7 \pm 15,7$  против  $71,2 \pm 16,3$ ), все  $p < 0,05$ .

Все указанные различия между группами явились вполне ожидаемыми и были обусловлены исходным включением в группы Б и В больных, имевших более неудовлетворительный контроль гликемии в сравнении с группой А; это приводило к тому, что и уровни других анализируемых показателей между группами могли значимо различаться. Следует указать, что несмотря на наличие отчетливых различий в уровнях гликемии, другие важные параметры, включая демографические, индекс массы тела, балл GSRS и давность диабета между группами были вполне сравнимы, что позволяет говорить о валидности проведения сравнения влияния лекарственных препаратов на клинико-лабораторные показатели больных.

При рассмотрении результатов применения различных режимов сахароснижающей терапии у больных с СД 2 типа в сочетании с СРК следует принять во внимание тот факт, что для метформина, использовавшегося во всех трех группах, для представителя иДПП-4 саксаглиптина (в группе Б) и для представителей арГПП-1 лираглутида и эксенатида (в группе В) в числе побочных эффектов лечения имеются желудочно-кишечные, причем в т.ч. именно такие, которые совпадают с клиническими проявлениями СРК (диарея, абдоминальная боль, запор, диспепсия) [1-2, 17-19]. Это может осложнять назначение адекватного сахароснижающего лечения, в особенности применение арГПП-1 при сочетании СД 2 типа и СРК [23]. Для арГПП-1 подобные побочные эффекты рассматриваются как такие, которые в наибольшей степени ограничивают применение данного класса сахароснижающих средств [4]. Среди наблюдавшихся в настоящей работе больных на начальном этапе лечения (в течение первых 2 недель) умеренное нарастание имевшихся ранее клинических проявлений СРК было отмечено в 8 случаях в группе А (22,2%), в 6 в группе Б (21,4%) и в 7 – в группе В (31,8%),  $p < 0,05$  для сравнений групп А и Б с группой В. При этом на фоне соблюдения стандартных диетических рекомендаций и использования спазмолитических средств у всех этих больных удалось уменьшить выраженность таких нежелательных эффектов, что позволило продолжить прием назначенных сахароснижающих средств без их отмены. В части случаев в качестве временной меры использовали сниженные дозы препаратов, также применяли перевод больных с лекарственной формы метформина с

**Таблица 2.**

Динамика гликированного гемоглобина, некоторых клинических проявлений СРК и суммарного балла по шкале GSRS (в баллах) у лиц выделенных групп в процессе лечения ( $M \pm$  стандартное отклонение)

Показатели	Группа А			Группа Б			Группа В		
	До лечения	После лечения	$\Delta$ #	До лечения	После лечения	$\Delta$ #	До лечения	После лечения	$\Delta$ #
Н <sub>б</sub> A1C, %	7,71 $\pm 0,35$	6,87 $\pm 0,33^*$	-0,82 $\pm 0,19$	8,32 $\pm 0,24$	6,85 $\pm 0,33^{*\&}$	-1,41 $\pm 0,26^{\&}$	8,24 $\pm 0,27$	6,53 $\pm 0,29^{*\&}$	-1,68 $\pm 0,33^{\&}$
Абдоминальная боль	3,79 $\pm 0,54$	2,63 $\pm 0,41^*$	-1,16 $\pm 0,12$	3,86 $\pm 0,52$	2,21 $\pm 0,38^{*\&}$	-1,65 $\pm 0,14^{\&}$	3,86 $\pm 0,52$	2,21 $\pm 0,38^{*\&}$	-1,65 $\pm 0,14^{\&}$
Диарея	3,66 $\pm 0,48$	2,32 $\pm 0,33^*$	-1,30 $\pm 0,19$	3,51 $\pm 0,43$	1,78 $\pm 0,35^{*\&}$	-1,74 $\pm 0,26^{\&}$	3,51 $\pm 0,43$	1,78 $\pm 0,35^{*\&}$	-1,74 $\pm 0,26^{\&}$
Запор	3,35 $\pm 0,37$	1,94 $\pm 0,20^*$	-1,39 $\pm 0,24$	3,49 $\pm 0,41$	1,66 $\pm 0,17^{*\&}$	-1,84 $\pm 0,26^{\&}$	3,49 $\pm 0,41$	1,66 $\pm 0,17^{*\&}$	-1,84 $\pm 0,26^{\&}$
Диспепсия	2,71 $\pm 0,43$	2,14 $\pm 0,49$	-0,59 $\pm 0,19$	2,68 $\pm 0,41$	1,98 $\pm 0,53$	-0,67 $\pm 0,23$	2,68 $\pm 0,41$	1,98 $\pm 0,53$	-0,67 $\pm 0,23$
Суммарный балл §	33,91 $\pm 8,74$	24,18 $\pm 5,88^*$	-9,67 $\pm 2,15$	31,89 $\pm 7,43$	17,32 $\pm 5,20^{*\&}$	-14,29 $\pm 2,31^{\&}$	31,89 $\pm 7,43$	17,32 $\pm 5,20^{*\&}$	-14,29 $\pm 2,31^{\&}$

Примечание: # – разница между уровнями показателей до и после лечения; § – суммарно для всех 15 входящих в шкалу GSRS признаков; \* – различия средних величин показателя до и после лечения достоверны,  $p < 0,05$ ; & – различия значений соответствующих показателей в группах Б и В в сравнении с группой А достоверны,  $p < 0,05$ .

немедленным высвобождением на форму с пролонгированным высвобождением препарата. При последующем наблюдении, по мере развертывания и стабилизации сахароснижающего (а возможно, и благоприятных плейотропных эффектов препаратов) степень выраженности клинических проявлений СРК уже демонстрировала достаточно выраженную тенденцию к уменьшению даже в тех случаях, когда в начале лечения его переносимость казалась сомнительной.

В таблице 2 представлены данные динамики уровней гликированного гемоглобина и клинических проявлений СРК в выделенных группах за 3 месяца лечения. Как видно из этой таблицы, степень снижения гликированного гемоглобина оказалась достоверно более значимой в группах Б (на  $-1,41 \pm 0,26\%$ ) и В (на  $-1,68 \pm 0,33\%$ ), чем в группе А (на  $-0,82 \pm 0,19\%$ ),  $p < 0,05$ . На фоне лечения во всех группах была достигнута благоприятная динамика клинических проявлений СРК, причем она была более выраженной в группах Б и В в сравнении с группой А. Среди представленных в таблице 2 показателей, различий между группами не оказалось лишь по динамике степени выраженности диспепсии – она снизилась на  $-0,59 \pm 0,19$  балла в группе А, на  $-0,67 \pm 0,23$  балла в группе Б и на  $-0,63 \pm 0,24$  балла в группе В, различия не достоверны,  $p > 0,05$ . В то же время, средние значения показателя  $\Delta$  (разница между уровнем баллов после и до лечения) для абдоминальной боли в группе Б составили  $-1,65 \pm 0,14$ , в группе В  $-1,69 \pm 0,21$ , а в группе А  $-1,16 \pm 0,12$  баллов; для диареи соответственно  $-1,74 \pm 0,26$ ,  $-1,32 \pm 0,18$  и  $-1,30 \pm 0,19$  баллов; для запора соответственно  $-1,84 \pm 0,26$ ,  $-1,92 \pm 0,31$  и  $-1,39 \pm 0,24$ ,  $p < 0,05$  для всех сравнений групп А и Б, а также для А и В (кроме выраженности диареи). Важно также, что динамика суммарного балла по шкале GSRS демонстрировала подобную закономерность:  $\Delta$  этого показателя за время лечения составила в группе Б  $-14,29 \pm 2,31$ , в группе В  $-16,13 \pm 2,34$ ; в группе А  $-9,67 \pm 2,15$ , все  $p < 0,05$ .

Представленные выше данные о благоприятных эффектах представителей нескольких классов сахароснижающих препаратов на клинические проявления сопутствующего СД 2 типа такого функционального расстройства кишечника, которым является СРК, с точки зрения авторов работы являются весьма показательными. Эти результаты можно интерпретировать как свидетельство важной роли устойчивой ги-

пергликемии в развитии симптоматики СРК, по крайней мере у части больных [6-8, 19, 20]. Устранение такой гипергликемии в сочетании с возможными дополнительными благоприятными эффектами сахароснижающих препаратов (например, для арГПП-1 описана способность снижать абсорбцию жирных кислот и тем самым уменьшать выраженность хронической диареи) может позитивно влиять на клинические проявления функциональных кишечных расстройств [10, 23]. Как иДПП-4, так и арГПП-1 являются лекарственными средствами, воздействующими на систему инсулиноподобных постпрандиальных пептидных гормонов (инкретинов), вырабатываемых в кишечнике в ответ на пероральный прием пищи и в числе прочих биологических эффектов участвующих в регуляции моторной активности желудочно-кишечного тракта [4]. Эффекты этих и других неинсулиновых сахароснижающих препаратов при функциональных расстройствах кишечника требуют дополнительного изучения и проведения более крупных и продолжительных исследований.

Полученные в настоящей работе данные позволяют сделать следующие **выводы**:

1. В проспективном исследовании показана возможность достаточно безопасного применения у больных с СРК в сочетании с СД 2 типа различных классов сахароснижающих средств. Умеренное нарастание симптоматики СРК у 21,4-31,2% больных в течение первых 2 недель лечения было транзиторным и не потребовало отмены назначенных препаратов.

2. Лечение в течение 3 месяцев во всех группах обеспечивало значимое снижение гликемии и благоприятное воздействие на клинические проявления СРК, включая уменьшение выраженности абдоминальной боли, диареи и запоров.

3. Степень положительного влияния на симптоматику СРК была более значимой в группах, получавших комбинации иДПП-4 с метформином и арГПП-1 с метформином в сравнении с изолированным применением метформина.

4. Использование сочетаний иДПП-4 с метформином и арГПП-1 с метформином оправдано у лиц с СД 2 типа и СРК, поскольку они обеспечивают адекватный контроль гликемии и благоприятно влияют на функциональные кишечные проявления.

*Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, Е.В. Шукина, О.Е. Супрун, Е.А. Андреева*

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

### **ВОЗМОЖНОСТИ ВЫБОРА САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ С СА-ХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА**

Сахарный диабет (СД) 2 типа имеет высокую распространенность, весомую опасность в развитии заболевания представляет формирование осложнений на микро- и макрососудистом уровне. Указанные осложнения отрицательно влияют на прогноз пациента, значительно снижая эффективность терапии. Кроме нарушений микро- и макроциркуляции выделяют и функциональные нарушения, которые ассоциированы с СД 2 типа, в частности, синдром раздраженного кишечника (СРК), который отмечается у 15-35% пациентов. Вопрос остается неизученным, в связи с чем высокую актуальность приобретают исследования переносимости и клинико-лабораторных эффектов препаратов групп иДПП-4 и арГПП-1 у лиц с сочетанием СД 2 типа и СРК. В исследование вошли 86 больных (38 – 44,2% мужчин и 48 – 55,8% женщин в возрасте от 38 до 65 лет, средний возраст – 48,9±9,4 лет) с СД 2 типа и наличием клинических проявлений СРК. Давность диабета составила 6,9±2,6 лет, уровни гликированного гемоглобина (HbA1C) – 7,93±0,51%. Артериальная гипертония имела у 14 (16,3%) больных, диабетические макро- и микрососудистые осложнения – у 29 (33,7%), в т.ч. ретинопатия – у 9 (10,5%), не-

фропатия – у 11 (12,8%), ишемическая болезнь сердца – у 17 (19,8%). У всех больных был установлен диагноз СРК. Пациенты были разделены на три группы (А, В, С) в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина. Среди наблюдавшихся больных СРК с диареей был диагностирован в 44 (51,2%) случаях, СРК с запорами – в 29 (33,7%), смешанный тип – в 8 (9,3%), недифференцированный – в 5 (5,8%). Проспективное исследование показало, что существует возможность безопасно использовать сахароснижающие средства у пациентов с СРК в сочетании с СД 2 типа. Во всех исследуемых группах гликемия значительно снизилась, было оказано положительное воздействие на клинические симптомы СРК. У пациентов, применяющих комбинацию иДПП-4 с метформином и арГПП-1 с метформином в сравнении с изолированным применением метформина степень благоприятного влияния была выше, что одновременно позволяло как контролировать гликемию, так и положительным образом повлиять на симптомы СРК.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, синдром раздраженного кишечника, сахароснижающая терапия, гликемия, метформин, иДПП-4, арГПП-1.

*Г.А. Ignatenko, A.E.Bagriy, E.V. Shchukina, O.E.Suprun, E.A.Andreeva*

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

### **THE POSSIBILITIES OF CHOOSING HYPOGLYCEMIC DRUGS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME**

Type 2 diabetes mellitus (DM) has a high prevalence, a significant danger in the development of the disease is the formation of complications at the micro- and macrovascular level. These complications negatively affect the patient's prognosis, significantly reducing the effectiveness of therapy. In addition to micro- and macrocirculation disorders, there are also functional disorders that are associated with type 2 diabetes, in particular, irritable bowel syndrome (IBS), which is noted in 15-35% of patients. The issue remains unexplored, and therefore studies of the tolerability and clinical and laboratory effects of drugs of the iDPP-4 and arGLP-1 groups in people with a combination of type 2 diabetes and IBS are becoming highly relevant. The study included 86 patients (38 – 44.2% of men and 48 – 55.8% of women aged 38 to 65 years, average age – 48.9±9.4 years) with type 2 diabetes with clinical manifestations of IBS. The prescription of diabetes was 6.9±2.6 years, the levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c) – 7.93±0.51%. Arterial hypertension was present in 14 (16.3%) patients, diabetic macro- and microvascular complications – in 29 (33.7%), in-

cluding retinopathy – in 9 (10.5%), nephropathy – in 11 (12.8%), coronary heart disease – in 17 (19.8%). The IBS was diagnosed in All patients. The patients were divided into three groups (A, B, C) depending on the initial level of glycosylated hemoglobin. Among the observed patients, IBS with diarrhea was diagnosed in 44 (51.2%) cases, IBS with constipation – in 29 (33.7%), mixed type – in 8 (9.3%), undifferentiated – in 5 (5.8%). A prospective study has shown that it is possible safely using of hypoglycemic agents in patients with IBS in combination with type 2 diabetes. In all the studied groups, glycemia significantly decreased, and there was a positive effect on the clinical symptoms of IBS. In patients using a combination of iDPP-4 with metformin and arGLP-1 with metformin, in comparison with the isolated using of metformin, the degree of beneficial effect was higher, which at the same time allowed both to control glycemia and to positively affect the symptoms of IBS.

**Key words:** diabetes mellitus, irritable bowel syndrome, hypoglycemic therapy, glycemia, metformin, iDPP-4, arGLP-1.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические Рекомендации. Сахарный диабет. 2020; 23 (S2): 4-102.
2. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. Сахарный диабет: руководство для врачей. Донецк: РБ Позитив; 2022. 640.
3. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019; 91 (10): 4-13.
4. American Diabetes Association. ADA Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021; 44 (Suppl.1): S1-232. doi: 10.2337/dc21-S001
5. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Зубрицкий К.С., Паламарчук Ю.С., Белевцова Э.Л. Влияние разных режимов терапии на проявления аритмического синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа. Медико-социальные проблемы семьи. 2021; Т. 26, 4: 49-56.
6. Осипенко М.Ф., Воронцова Е.С., Жук Е.А. и др. Гастроэнтерологические симптомы при сахарном диабете 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 115 (3): 84-89.
7. Рунова А.А., Жулина Л.И., Калинин Л.А. и др. Особенности терапии синдрома раздраженного кишечника у больных сахарным диабетом 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 117 (5): 105-106.
8. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016; 150: 1393-1407.
9. Guangyao Li, Crjwley M.J., Tang H., Yang J.Y. et al. Dipeptidyl peptidase inhibitors and risk of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomizes controlled trials. Diabetes Care. 2019; 42: e119-e121. doi: 10.2337/dcl8-1578
10. Perry P., Kapur N., Barrett T.A. DPP-4 as a novel biomarker for inflammatory bowel disease: is it ready for clinical use? Inflamm. Bowel Dis. 2020; 26: 1720-1721.
11. Ивашкин И.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колонопроктोल. 2021; 31 (5): 76-93.
12. Vasant D.H., Paine P.A., Black C.J., Houghton L.A. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. Gut. 2021; 79: 1-27. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598
13. Wlodarchuk J., Waeniewska A., Fichina J., Dziki A. et al. Current overview on clinical management of chronic constipation. J Clin Med. 2021; 10 (8): 1738. doi: 10.3390/jcm10081738
14. Arasaradnam R.P., Brown S., Forbes A., Fox M.R. et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. Gut. 2018; 67: 1380-1399. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315909
15. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Сабельникова Я.С., Аршавская И.А., Голодников И.А., Андрусак А.Ю. Выбор гипотензивной терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа. Практическая медицина. 2022; Т. 20, 5: 7-12.
16. Багрий А.Э., Шукина Е.В., Михайличенко Е.С. и др. Современные медикаментозные подходы к контролю гликемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов. Фарматека. 2021; 28 (4): 74-95.
17. Маев И.В., Самсонов А.А., Дичева Д.Т. и др. Клинико-функциональные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта у больных сахарным диабетом 2-го типа. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (18): 10-14.
18. Шкляев А.Е., Пантюхина А.С., Бендерская Е.Ю. Качество жизни больных с синдромом раздраженного кишечника в процессе лечения. Здоровье и образование.

**REFERENCES**

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. i dr. Sakharnyi diabet 2 tipa u vzroslykh. Klinicheskie Rekomendatsii. Sakharnyi diabet. 2020; 23 (S2): 4-102 (in Russian).
2. Ignatenko G.A., Bagrii A.E., Oprishchenko A.A. Sakharnyi diabet: rukovodstvo dlya vrachei. Donetsk: RB Pozitiv; 2022. 640 (in Russian).
3. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. i dr. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: chto izmenilos' za poslednee desyatiletie? Terapevticheskii arkhiv. 2019; 91 (10): 4-13 (in Russian).
4. American Diabetes Association. ADA Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021; 44 (Suppl.1): S1-232. doi: 10.2337/dc21-S001
5. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Zubritskii K.S., Palamarchuk Yu.S., Belevtsova E.L. Vliyanie raznykh rezhimov terapii na proyavleniya aritmicheskogo sindroma u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. Mediko-sotsial'nye problemy sem'i. 2021; T. 26, 4: 49-56 (in Russian).
6. Osipenko M.F., Vorontsova E.S., Zhuk E.A. i dr. Gastroenterologicheskie simptomy pri sakharnom diabete 2 tipa. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015; 115 (3): 84-89 (in Russian).
7. Runova A.A., Zhulina L.I., Kalinnikova L.A. i dr. Osobennosti terapii sindroma razdrzhennogo kishechnika u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015; 117 (5): 105-106 (in Russian).
8. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016; 150: 1393-1407.
9. Guangyao Li, Crjwley M.J., Tang H., Yang J.Y. et al. Dipeptidyl peptidase inhibitors and risk of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomizes controlled trials. Diabetes Care. 2019; 42: e119-e121. doi: 10.2337/dcl8-1578
10. Perry P., Kapur N., Barrett T.A. DPP-4 as a novel biomarker for inflammatory bowel disease: is it ready for clinical use? Inflamm. Bowel Dis. 2020; 26: 1720-1721.
11. Ivashkin I.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S. i dr. Diagnostika i lechenie sindroma razdrzhennogo kishechnika (Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i Assotsiatsii koloproktologov Rossii). Ros. Zhurn. Gastroenterol. Gepatol. Kolonoproktol. 2021; 31 (5): 76-93 (in Russian).
12. Vasant D.H., Paine P.A., Black C.J., Houghton L.A. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. Gut. 2021; 79: 1-27. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598
13. Wlodarchuk J., Waeniewska A., Fichina J., Dziki A. et al. Current overview on clinical management of chronic constipation. J Clin Med. 2021; 10 (8): 1738. doi: 10.3390/jcm10081738
14. Arasaradnam R.P., Brown S., Forbes A., Fox M.R. et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. Gut. 2018; 67: 1380-1399. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315909
15. Ignatenko G.A., Bagrii A.E., Sabel'nikova Ya.S., Arshavskaya I.A., Golodnikov I.A., Andrusyak A.Yu. Vybora gipotenzivnoi terapii u bol'nykh s sakharnym diabetom 2 tipa. Prakticheskaya meditsina. 2022; T. 20, 5: 7-12 (in Russian).
16. Bagrii A.E., Shchukina E.V., Mikhailichenko E.S. i dr. Sovremennye medikamentoznye podkhody k kontrolyu glikemii u bol'nykh sakharnym diabetom 1 i 2 tipov. Farmateka. 2021; 28 (4): 74-95 (in Russian).
17. Maev I.V., Samsonov A.A., Dicheva D.T. i dr. Kliniko-funktsional'nye narusheniya verkhnikh otdelov pishchevaritel'nogo trakta u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. Effektivnaya farmakoterapiya. 2019; 15 (18): 10-14 (in Russian).
18. Shklyayev A.E., Pantyukhina A.S., Benderskaya E.Yu. Kachestvo zhizni bol'nykh s sindromom razdrzhennogo kishechnika v protsesse lecheniya. Zdorov'e i obrazovanie. 2017; 10: 143-145 (in Russian).

- 2017; 10: 143-145.
19. Bajaj A. The variable portability – irritable bowel syndrome. *EC Gastroenterology and Digestive system*. 2020; 7 (2): 1-9.
  20. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Приколота О.А., Приколота А.В., Могилевская К.Э. Сахароснижающая терапия и течение постковидного синдрома, есть ли связь? *Архивъ внутренней медицины*. 2023; Т. 13, 2 (70): 129-135.
  21. Abrahami D., Douros A., Yin H., Hoi Yun Yu O et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *British Medical Journal*. 2018; 360: k872. doi: 10.1136/bmj.k872
  22. Yazbeck R., Howarth G.S., Geier M.S., Demuth H.U., Abbott C.A. Inhibiting dipeptidyl peptidase activity partially ameliorates colitis in mice. *Front Biosci*. 2008; 13: 6850-6858. doi: 10.2741/3193
  23. Karhus M.L., Bronden A., Roder M.E. et al. Remission of bile acid malabsorption symptoms following treatment with the glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide. *Gastroenterology*. 2019; 157: 569-571.
  24. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376: 2566-2578.
  25. Ford A.C., Moayyedi P., Chey W.D., Harris L.A., Lacy B.E. et al. American College of Gastroenterology monograph on management of irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol*. 2018; 113: 1-18. doi: 10.1038/s41395-018-0084-x
  26. Петри А., Сабин К. Наглядная медицинская статистика. М: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 224.
  19. Bajaj A. The variable portability – irritable bowel syndrome. *EC Gastroenterology and Digestive system*. 2020; 7 (2): 1-9.
  20. Ignatenko G.A., Bagrii A.E., Prikolota O.A., Prikolota A.V., Mogilevskaya K.E. Sakharosnizhayushchaya terapiya i techenie postkovidnogo sindroma, est' li svyaz'? *Arkhivъ vnutrennei meditsiny*. 2023; T. 13, 2 (70): 129-135 (in Russian).
  21. Abrahami D., Douros A., Yin H., Hoi Yun Yu O et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *British Medical Journal*. 2018; 360: k872. doi: 10.1136/bmj.k872
  22. Yazbeck R., Howarth G.S., Geier M.S., Demuth H.U., Abbott C.A. Inhibiting dipeptidyl peptidase activity partially ameliorates colitis in mice. *Front Biosci*. 2008; 13: 6850-6858. doi: 10.2741/3193
  23. Karhus M.L., Bronden A., Roder M.E. et al. Remission of bile acid malabsorption symptoms following treatment with the glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide. *Gastroenterology*. 2019; 157: 569-571.
  24. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376: 2566-2578.
  25. Ford A.C., Moayyedi P., Chey W.D., Harris L.A., Lacy B.E. et al. American College of Gastroenterology monograph on management of irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol*. 2018; 113: 1-18. doi: 10.1038/s41395-018-0084-x
  26. Petri A., Sabin K. Naglyadnaya meditsinskaya statistika. M: GEOTAR-Media; 2021. 224 (in Russian).

УДК [616.36-002-003.826+616.366-002]-07-08

Ю.И. Бровко, Я.А. Соцкая

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

## СОСТОЯНИЕ МАКРОФАГАЛЬНОЙ ФАГОЦИТИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И ОЖИРЕНИЕМ

Последняя четверть столетия характеризуется пристальным вниманием медицинской общественности к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), имеющей уже не только медицинский характер, но и социальный, что обусловлено, прежде всего, четко выраженной тенденцией к увеличению количества пациентов с данной патологией. Для жителей экологически неблагоприятного, крупного промышленного региона Донбасса, ситуация усложняется тем, что воздействие ксенобиотиков, пестицидов на здоровье взрослого населения способствует увеличению частоты заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, печени и желчного пузыря [1, 2].

Не менее актуальной патологией гепатобилиарной системы является хронический некалькулезный холецистит (ХНХ). По данным различных авторов, больные ХНХ составляют 17-19%, в индустриально развитых странах – до 20% [3, 4]. Устойчивая тенденция к росту заболеваемости хроническим холециститом во многом связана с особенностями питания и пищевого поведения. Питание играет важную роль не только в поддержании жизнедеятельности организма, но и может становиться пусковым фактором формирования патологических типов пищевого поведения, которые нередко приводят как к абдоминальному ожирению (Ож) [5].

По определению ВОЗ, ожирением считается «ненормальное или чрезмерное скопление жира, которое может негативно повлиять на здоровье». Ряд зарубежных исследователей относят избыточную массу тела и ожирение к сложным, многофакторным, мультигенным расстройствам, которые тесно связаны с особенностями психо-социально-культурной среды. Ранее считалось, что проблема ожирения актуальна для стран с высоким уровнем жизни, однако в настоящее время количество детей, страдающих от избыточного веса и ожирения, растет в странах с низким и средним уровнем доходов, осо-

бенно в городских условиях. В настоящее время более 30 миллионов людей с избыточным весом живут в развивающихся странах и 10 миллионов – в развитых странах [6].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить состояние макрофагальной фагоцитирующей системы у больных неалкогольным стеатогепатитом с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом и ожирением при проведении общепринятой терапии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением 62 больных в возрасте от 35 до 59 лет с диагнозом НАСГ с сопутствующим ХНХ и Ож. Все обследованные пациенты постоянно проживали в условиях крупного промышленного региона Донбасса с высоким уровнем загрязнения окружающей среды, что отрицательно сказывалось на состоянии их здоровья.

Диагноз заболеваний органов пищеварения выставлялся на основании данных анамнеза, клинико-инструментального (УЗИ органов брюшной полости, ФГДС) [7, 8] и биохимического (функциональные пробы печени) обследования [9]. Одновременно у всех обследованных больных выявлено наличие ожирения в соответствии с существующими критериями [10].

Все больные получали общепринятое лечение, то есть холеретики, спазмолитики, фитосборы с противовоспалительным и желчегонным действием, физиотерапевтические процедуры, антибиотики по показаниям [11-13]. Для реализации цели исследования наряду с общепринятым обследованием всем больным осуществляли иммунологическое исследование, направленное на анализ функционального состояния системы фагоцитирующих макрофагов (СФМ). При этом для оценки способностей макрофагального/моноцитарного звена иммунного ответа при-

меняли метод фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) периферической крови как наиболее подходящий для проведения исследований в клинической практике. Использовали чашечный метод изучения ФАМ с анализом следующих фагоцитарных показателей: фагоцитарного индекса (ФИ), фагоцитарного числа (ФЧ), индекса аттракции (ИА) и индекса переваривания (ИП). При этом считали, что ФИ – это количество фагоцитирующих моноцитов на 100 моноцитов, выделенных из периферической крови больного (в %), ФЧ – это среднее количество микробных тел, поглощенных 1 фагоцитирующим моноцитом, ИА – количество микробов, находящихся в фазе прилипания (адгезии) к 1 моноциту (средний показатель в %) и ИП – количество микробов в фазе переваривания на 100 моноцитов [14]. В качестве объекта фагоцитоза использовали живую суточную культуру тест-штамма *Staph. aureus* (штамм 505). Исследование показателей ФАМ осуществляли до и после завершения общепринятого лечения.

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с вычислением средних величин ( $M \pm m$ ) с использованием критерия достоверности по Стьюденту (статистически достоверными считались результаты при значении  $P < 0,05$ , а высоко достоверными при  $P < 0,01$ ). Результаты исследования обработаны с помощью программного обеспечения Microsoft Excel и PAST [15].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении иммунологического обследования до начала лечения было установлено, что имеет место вероятное снижение изученных показателей ФАМ по отношению к соответствующим значениям данных показателей в норме (см. табл.).

Как отражено в таблице, ФИ к началу проведения лечения больных НАСГ с сопутству-

ющим ХНХ и Ож был снижен в среднем в 1,59 раза относительно нормы (норма –  $26,5 \pm 1,8\%$ ) и составлял  $16,7 \pm 0,8\%$  ( $P < 0,001$ ), ФЧ в этот период исследования было снижено до  $2,4 \pm 0,15$ , что в среднем было в 1,67 раза ( $P < 0,01$ ) ниже по отношению к норме (норма –  $4,0 \pm 0,05$ ), показатель ИА был в среднем в 1,44 раза ниже нормы ( $14,8 \pm 0,2\%$ ) и составлял  $10,3 \pm 0,13\%$  ( $P < 0,01$ ), показатель ИП снижался до  $12,2 \pm 0,3\%$ , что было в среднем в 2,05 раза ниже соответствующего показателя нормы ( $25,0 \pm 1,2\%$ ;  $P < 0,001$ ).

Следовательно, полученные данные о состоянии ФАМ у обследованных больных НАСГ с сопутствующим ХНХ и Ож дают основание для вывода, что до начала проведения лечения имеет место существенное угнетение всех проанализированных показателей ФАМ, особенно ФЧ и ИП, что свидетельствует как о значительном уменьшении способностей моноцитов/макрофагов обследованных пациентов к фагоцитозу, так и о незавершенности фагоцитарной реакции, а в целом – о падении функциональной активности СФМ. Поскольку известна значимость клеток СФМ не только в процессах фагоцитоза, то также и продуцировании лизоцима, цитокинов, интерферонов и других биологически активных факторов, можно считать, что угнетение СФМ негативно влияет на патогенетические механизмы у больных НАСГ с сопутствующим ХНХ и Ож.

Повторное исследование ФАМ было проведено после завершения основного курса лечения, то есть перед выпиской больных из стационара. После завершения общепринятого лечения у наших больных отмечено определенное повышение значений изученных показателей ФАМ, но в целом показатели функциональной активности СФМ оставались достоверно ниже нормы. Так, ФИ повысился по сравнению с исходным уровнем в 1,3 раза и составлял  $21,5 \pm 0,9\%$ , что, однако, было в 1,23 раза меньше соответствующего

**Таблица.**

Показатели фагоцитарной активности моноцитов у больных неалкогольным стеатогепатитом с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом и ожирением в динамике общепринятого лечения ( $M \pm m$ )

Показатели ФАМ	Норма	Период проведения обследования		P
		до начала лечения	после завершения лечения	
ФИ, %	$26,5 \pm 1,8$	$16,7 \pm 0,8^{\#}$	$21,5 \pm 0,9^*$	$< 0,05$
ФЧ	$4,0 \pm 0,05$	$2,4 \pm 0,15^{\Delta}$	$3,0 \pm 0,15^*$	$< 0,05$
ИА, %	$14,8 \pm 0,2$	$10,3 \pm 0,13^{\Delta}$	$12,4 \pm 0,15^*$	$< 0,05$
ИП, %	$25,0 \pm 1,2$	$12,2 \pm 0,3^{\#}$	$18,5 \pm 0,4^*$	$< 0,01$

*Примечание:* достоверность разницы относительно нормы \* – при  $P < 0,05$ ,  $\Delta$  –  $P < 0,01$ ,  $\#$  –  $P < 0,001$ ; столбец P – достоверность разницы между значениями показателей до и после лечения.

показателя нормы; ФЧ у этих больных повысилось по отношению к исходному его значению в 1,25 раза и составляло  $3,0 \pm 0,15$ , что однако было в 1,33 раза меньше нормы ( $P < 0,05$ ). ИА у пациентов НАСГ с сопутствующим ХНХ и Ож повысился до  $12,4 \pm 0,15\%$ , что все же было меньше нормы в среднем в 1,19 раза ( $P < 0,05$ ). ИП на момент завершения общепринятого лечения составлял  $18,5 \pm 0,4\%$ , что было ниже нормы в 1,35 раза ( $P < 0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следовательно, проведение общепринятой терапии у больных НАСГ с сопутствующим ХНХ и Ож оказывает определенное положительное

влияние на изученные иммунологические показатели, в частности на функциональную активность СФМ, но не обеспечивает полной нормализации изученных показателей. Поэтому можно считать перспективным изучение эффективности применения в комплексе терапевтических мероприятий у больных НАСГ с сопутствующим ХНХ и Ож дополнительных лекарственных средств, обладающих иммуноактивными свойствами, что в патогенетическом плане может способствовать восстановлению иммунологического гомеостаза, и прежде всего восстановлению функциональной активности СФМ, а в клиническом отношении – достижению устойчивой ремиссии НАСГ с сопутствующим ХНХ и Ож.

*Ю.И. Бровко, Я.А. Соцкая*

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

### СОСТОЯНИЕ МАКРОФАГАЛЬНОЙ ФАГОЦИТИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И ОЖИРЕНИЕМ

Цель работы – изучить состояние макрофагальной фагоцитирующей системы у больных неалкогольным стеатогепатитом с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом и ожирением при проведении общепринятой терапии.

Под наблюдением 62 больных в возрасте от 35 до 59 лет с диагнозом неалкогольный стеатогепат с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом и ожирением. Все больные получали общепринятое лечение, то есть холеретики, спазмолитики, фитосборы с противовоспалительным и желчегонным действием, физиотерапевтические процедуры, антибиотики по показаниям. Для реализации цели исследования наряду с общепринятым обследованием всем больным осуществляли иммунологическое исследование, направленное на анализ функционального состояния системы фагоцитирующих макрофагов. При этом для оценки способностей макрофагального/моноцитарного звена иммунного ответа применяли метод фагоцитарной активности моноцитов периферической крови как наиболее подходящий для проведения исследований в клинической практике. Использовали чашечный метод изучения с анализом следующих фагоцитарных показателей: фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, индекса аттракции и индекса переваривания.

При проведении иммунологического обследования до начала лечения было установлено, что имеет место вероятное снижение изученных показателей фагоцитарной активности моноцитов по отношению

к соответствующим значениям данных показателей в норме. Полученные данные у обследованных больных дают основание для вывода, что до начала проведения лечения имеет место существенное угнетение всех проанализированных показателей, что свидетельствует как о значительном уменьшении способностей моноцитов/макрофагов обследованных пациентов к фагоцитозу, так и о незавершенности фагоцитарной реакции, а в целом – о падении функциональной активности системы фагоцитирующих моноцитов. Повторное исследование фагоцитарной активности моноцитов было проведено после завершения основного курса лечения, то есть перед выпиской больных из стационара. После завершения общепринятого лечения у наших больных отмечено определенное повышение значений изученных показателей, но в целом показатели функциональной активности системы фагоцитирующих макрофагов остались достоверно ниже нормы.

Проведение общепринятой терапии у больных неалкогольным стеатогепатитом с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом и ожирением оказывает определенное положительное влияние на изученные иммунологические показатели, в частности на функциональную активность системы фагоцитирующих моноцитов, но не обеспечивает полной нормализации изученных показателей.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, хронический неалкогольный стеатогепатит, ожирение, макрофаги.

Yu.I. Brovko, Ya.A. Sotskaya

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

## THE STATE OF THE MACROPHAGAL PHAGOCYTE SYSTEM IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS WITH CONCOMITANT CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS AND OBESITY

The purpose of the work is to study the state of the macrophage phagocytic system in patients with non-alcoholic steatohepatitis with concomitant chronic non-calculous cholecystitis and obesity during conventional therapy.

Under the supervision of 62 patients aged 35 to 59 years with a diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis with concomitant chronic non-calculous cholecystitis and obesity. All patients received conventional treatment, that is, choleric, antispasmodics, herbal teas with anti-inflammatory and choleric effects, physiotherapy, and antibiotics according to indications. To achieve the goal of the study, along with the generally accepted examination, all patients underwent an immunological study aimed at analyzing the functional state of the system of phagocytic macrophages. At the same time, to assess the abilities of the macrophage/monocyte part of the immune response, the method of phagocytic activity of peripheral blood monocytes was used as the most suitable for research in clinical practice. We used the plate method of study with the analysis of the following phagocytic parameters: phagocytic index, phagocytic number, attraction index and digestion index

When conducting an immunological examination before the start of treatment, it was found that there is a probable decrease in the studied indicators of the phagocytic activity of monocytes in relation to the correspond-

ing values of these indicators in the norm. The data obtained in the examined patients give grounds for the conclusion that before the start of treatment there is a significant inhibition of all the analyzed parameters, which indicates both a significant decrease in the ability of monocytes / macrophages of the examined patients to phagocytosis, and the incompleteness of the phagocytic reaction, and in general – about a decrease in the functional activity of the system of phagocytic monocytes. A second study of the phagocytic activity of monocytes was carried out after the completion of the main course of treatment, that is, before the discharge of patients from the hospital. After the completion of conventional treatment, our patients showed a certain increase in the values of the studied parameters, but in general, the indicators of the functional activity of the system of phagocytic macrophages remained significantly below the norm.

Conducting conventional therapy in patients with non-alcoholic steatohepatitis with concomitant chronic non-calculous cholecystitis and obesity has a certain positive effect on the studied immunological parameters, in particular on the functional activity of the phagocytic monocyte system, but does not provide a complete normalization of the studied parameters.

**Key words:** non-alcoholic steatohepatitis, chronic non-alcoholic steatohepatitis, obesity, macrophages.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лабезник Л.Б., Радченко В.Г., Джадхав С.Н., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 5 (165): 29-41. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41
2. Селиверстов П.В., Джадхав С.Н., Цурцумия Д.Б., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности диагностики. РМЖ. 2019; 27 (5): 36-40.
3. Agholi M., Heidarian H.R., Moghadami M., Hatam G.R. First detection of acalculous cholecystitis associated with Sarcocystis infection in a patient with AIDS. Acta Parasitol. 2014; 59 (2): 310-315. doi: 10.2478/s11686-014-0243-1
4. Ефремова Л.И., Печерских М.В., Казакова И.А., Шаверская Э.Ш. Нарушения функции печени у больных хроническим некалькулезным холециститом и их коррекция. Медицинский алфавит. 2018; 7 (344): 38-41.
5. Валинуров А.А., Королёв В.К. Особенности нутритивного поведения у пациентов хроническим бескаменным холециститом. Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы III Международной научно-практической конференции. Январь 2016. Москва; 2016: 32-34.
6. Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему. Ожирение и метаболизм. 2016; 13 (1): 3-8. doi: 10.14341/OMET201613-8
7. Никонов Е.Л., Аксенов В.А. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Профилактическая медицина. 2018; 21 (3): 62-69. doi: 10.17116/profmed201831262
8. Урясьев О.М., Дидигова Р.Т., Колоева Х.М. Неинвазивная диагностика поражения печени на ранних стадиях. Интернаука. 2019; 15-1 (97): 41-47.

## REFERENCES

1. Labeznik L.B., Radchenko V.G., Dzhadkhav S.N., Sitkin S.I., Seliverstov P.V. Sistemnoe vospalenie i nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2019; 5(165): 29-41 (in Russian). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41
2. Seliverstov P.V., Dzhadkhav S.N., Tsurtsumiya D.B., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: vozmozhnosti diagnostiki. RMZh. 2019; 27 (5): 36-40 (in Russian).
3. Agholi M., Heidarian H.R., Moghadami M., Hatam G.R. First detection of acalculous cholecystitis associated with Sarcocystis infection in a patient with AIDS. Acta Parasitol. 2014; 59 (2): 310-315. doi: 10.2478/s11686-014-0243-1
4. Efremova L.I., Pecherskikh M.V., Kazakova I.A., Shaverskaya E.Sh. Narusheniya funktsii pecheni u bol'nykh khronicheskim nekal'kuleznym kholetsistitom i ikh korrektsiya. Meditsinskii alfavit. 2018; 7 (344): 38-41 (in Russian).
5. Valinurov A.A., Korolev V.K. Osobennosti nutritivnogo povedeniya u patsientov khronicheskim beskamennym kholetsistitom. Meditsina: vyzovy segodnyashnego dnya: materialy III Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Yanvar' 2016. Moskva; 2016: 32-34 (in Russian).
6. Razina A.O., Achkasov E.E., Runenko S.D. Ozhirenie: sovremennyy vzglyad na problemu. Ozhirenie i metabolism. 2016; 13 (1): 3-8 (in Russian). doi: 10.14341/OMET201613-8
7. Nikonov E.L., Aksenov V.A. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu nealkogol'noi zhirovoy bolezn'i pecheni. Profilakticheskaya meditsina. 2018; 21 (3): 62-69 (in Russian).

9. Прищепенко В.А. Ферментативные активности сыворотки крови для диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2019; 18 (4): 46-59. doi: 10.22263/2312-4156.2019.4.46.
10. Шелькалина С.П., Николаев Д.В., Руднев С.Г., Ерюкова Т.А. Особенности диагностики избыточного веса и ожирения с использованием индекса массы тела. Наука и инновация. 2015; 1 (64): 275-280.
11. Ицкова Е.А., Крючкова О.Н., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю. Основные положения национальных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Крымский терапевтический журнал. 2018; 4: 5-11.
12. Андреева Е.А. Лечение заболеваний печени и желчного пузыря. М.: РИПОЛ классик, 2007. 1104.
13. Степанов Ю.М., Скирда И.Ю., Петишко О.П. Болезни органов пищеварения – актуальная проблема клинической медицины. Гастроэнтерология. 2019; 53 (1): 1-6.
14. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных. Лабораторное дело. 1990; 9: 27-29.
15. Лапач С.Н. Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. Киев: Морион; 2002. 160.
8. Uryas'ev O.M., Didigova R.T., Koloeva Kh.M. Neinvazivnaya diagnostika porazheniya pecheni na rannikh stadiyakh. Internauka. 2019; 15-1 (97): 41-47 (in Russian).
9. Prishchepenko V.A. Fermentativnye aktivnosti syvorotki krvi dlya diagnostiki i differentsial'noi diagnostiki khronicheskikh diffuznykh zabolevanii pecheni. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2019;18(4):46-59 (in Russian). doi: 10.22263/2312-4156.2019.4.46
10. Shelykalina S.P., Nikolaev D.V., Rudnev S.G., Eryukova T.A. Osobennosti diagnostiki izbytochnogo vesa i ozhireniya s ispol'zovaniem indeksa massy tela. Nauka i innovatsiya. 2015; 1 (64): 275-280 (in Russian).
11. Itskova E.A., Kryuchkova O.N., Lutai Yu.A., Turna E.Yu. Osnovnye polozheniya natsional'nykh klinicheskikh rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ozhireniya i assotsiirovannykh s nim zabolevanii. Krymskii terapevticheskii zhurnal. 2018; 4: 5-11 (in Russian).
12. Andreeva E.A. Lechenie zabolevanii pecheni i zhelchnogo puzyrya. M.: RIPOL klassik, 2007. 1104 (in Russian).
13. Stepanov Yu.M., Skirda I.Yu., Petishko O.P. Bolezni organov pishchevareniya – aktual'naya problema klinicheskoi meditsiny. Gastroenterologiya. 2019; 53 (1): 1-6 (in Russian).
14. Frolov V.M., Peresadin N.A., Gavrilova L.A. Opredelenie fagotsitarnoi aktivnosti monotsitov perifericheskoi krvi u bol'nykh. Laboratornoe delo. 1990; 9: 27-29 (in Russian).
15. Lapach S.N. Chubenko A.V., Babich P.N. Osnovnye printsiipy primeneniya statisticheskikh metodov v klinicheskikh ispytaniyakh. Kiev: Morion; 2002. 160 (in Russian).

УДК 591.431.4+591.21:599.323.4 -092.9

В.В. Глинкин, В.А. Клёмин, Т.О. Зайка

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

## ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА СООТНОШЕНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ Na, K, Mg В ТКАНЯХ ЗУБОВ КРЫС

Кариес является распространенным заболеванием, поражающим все слои населения. Достаточно продолжительное время стоматологи пытаются выявить причину возникновения кариеса [1]. С этой целью проводятся исследования как в самой стоматологии, так и в смежных с ней областях науки. Сегодня многие ученые склоняются к тому, что гипотеза Г. Селье верна [2]. Развитие кариеса зубов сопровождается изменением функционального состояния вегетативной нервной системы. При заболеваниях зубов кариозного происхождения наблюдаются вегетативные дистонии с некоторым преобладанием тонуса парасимпатического отдела ВНС. Выделив в качестве доминанта стрессовый фактор, мы исследовали происходящие изменения на микроэлементном уровне в тканях зубов крыс. Обычно уделяют внимание двум микроэлементам: кальцию и фосфору, основных составляющих кристаллической решетки эмали. Кристаллы эмали имеют гидратный слой связанных ионов на поверхности «кристалл-раствор», благодаря которому осуществляется ионный обмен, происходящий в виде гетероионного и изотопного обмена, когда ион кристалла замещается другим ионом среды [3]. Функции минерализации и удержания минеральной фазы эмали осуществляется через построение нерастворимой в нейтральной среде трехмерной белковой матрицы эмали, которая связана с кристаллами гидроксиапатита и кислоторастворимым белком эмали, образующими «скелет» этой ткани [4, 5]. Химические процессы активно протекают не только на поверхности зуба. Мы изучили и проанализировали процентно-весовое (%вес) соотношение трех микроэлементов: Na, Mg, K, обнаруженных в составе тканей зуба крысы, т.к. они играют важную роль в жизнедеятельности клетки. Избыток Na в организме может возникнуть при стрессе. Происходит нарушение энергетического обмена и связанное с этим понижение уровня активности АТФ-зависимых ферментов, в частности  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФаз, ответственных за поддержание мембранного потенциала клетки, а также инициация процессов свобод-

но радикального окисления липидов и белков, приводящих к развитию окислительного стресса [6]. Na может замещать Ca. Mg тесно взаимодействует с Ca, способствует лучшему усвоению фосфора. Высокая активация  $\text{Mg}^{2+}$ -,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы связана с конформационными изменениями кальциевого насоса, приводящими к переносу  $\text{Ca}^{2+}$  [7]. K и Mg выводятся из клеток при стрессе, а накапливается Na [8].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить изменения процентно-весового соотношения Na, Mg, K, происходящее в тканях зуба под влиянием различных стрессовых факторов.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании было использовано три группы крыс: 6 – получали R-86 с имипраминол по 5 мг/кг и вызвали стресс, 6 – вызывали воспаление и получали R-86 с имипраминол по 5 мг/кг, 6 крыс – контроль, здоровые. Всего 18 животных.

Самцы 1 группы получали имипрамин 5 мг/кг и R-86 (спиро-[индол-3,1'-пиррол [3,4-с пиррола]) 5 мг/кг внутрибрюшинно. Депрессивный синдром моделировали по методу Sun P. [9]. Для этого крыс ежедневно на протяжении пяти дней подвергали воздействию плавательного стресса, помещая животных в воду на протяжении 10 мин после определения исходных показателей плавательного теста Порсолта (ПТП). Уровень депрессивности крыс оценивали путем регистрации параметров показателей плавательного теста ПТП [10]. R-86 и имипрамин вводили внутрибрюшинно в дозе 5 мг/кг один раз в сутки, начиная с первого дня после прекращения пятидневной стрессогенной процедуры. У опытных животных через 24 часа и на 10-й и 20-й дни после прекращения стрессогенной процедуры

регистрировали изменения параметров ПТП и предпочтения потребления раствора сахарозы.

У самцов 2 группы для моделирования депрессии было вызвано хроническое асептическое воспаление, путем подкожного введения крысе в мягкие ткани спины флагогена (0,5 мл 9% раствора уксусной кислоты) с одновременным внутривнутрибрюшинным введением реополиглюкина (300 мг/кг). Уже на 1-е сутки в месте инъекции кислоты развивалась воспалительная реакция, а очаги некроза образовывались к концу 3 суток.

Контрольных животных никаким видам стресса не подвергали и медикаментозные препараты они не получали.

Для исследования использовали биоптаты зубов трупов самцов белых беспородных крыс 7-8 месяцев, весом 200-250 г, полученных в результате хирургического удаления фронтального зуба у трупа крысы. Срезы напыляли углеродом в вакуумной установке ВУП-5А. Исследования проводили с помощью сканирующего электронного микроскопа JSM-6490LV (JEOL, Япония) с энергодисперсионной приставкой INCA Penta FETx3 (OXFORD Instruments, Англия). Обработку результатов микрорентгеноспектрального анализа проводили при помощи программы Excel. Исследования проводили с согласия комиссии по биоэтике ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ (протокол от 15.11.2016 г. № 43/16).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В микроэлементном составе (МЭ) наружного слоя эмали вестибулярной поверхности декальцинированных зубов крыс контрольной и опытных групп отмечаются изменения в количественном составе микроэлементов, в частности: Mg – 1,2:1. Соотношение Mg/Na в наружном слое эмали зубов крыс, подвергшихся стрессу, составляет 0,08:1 в области экватора и 0,16:1 в области режущего края. Соотношение Mg/Na в базальном слое эмали зубов крыс, подвергшихся стрессу, составляет 0,16:1, как в области режущего края, так и в области экватора, а не подвергшихся стрессу составляет 0,15:1 в области экватора и 0,12:1 в области режущего края.

Соотношение Mg/Na в интертубулярном дентине зубов крыс, подвергшихся стрессу составляет 2,24:1, а в контрольной группе составляет 1,60:1 в области экватора зуба и 1,02:1 в области режущего края. Соотношение Mg/Na в перитубулярном дентине зубов контрольной группы крыс составляет 3,60:1.

Для представления о том, что происходит в тканях зуба, мы исследовали МЭ по сечению

зуба в области экватора. Содержание калия ( $K^+$ ) в зубах здоровых крыс значительно ниже во всех областях зуба, кроме эмали, где его содержание значительно превышает таковое как в опытных, так и в контрольной группах. Содержание  $K^+$  в зубах контрольной группы возрастает только в базальном слое эмали с язычной поверхности (~0,29%вес), а в опытных группах происходит падение до (~0,01-0,18%вес). Увеличение его количества в дентине и пульпе зуба (~0,10-0,29%вес) стрессированных крыс и стабильно низкое содержание (~0,11-0,19%вес) в здоровой группе. Уровень Mg, K в дентине зубов опытных групп стабильно возрастает по мере приближения к эмали зуба, в то время, как уровень Na не стабильно колеблется в разных %вес соотношениях в различных участках зуба, но стабильно низкий в базальном слое эмали зуба. Весовой состав МЭ Na, Mg, K уменьшается в околопульпарном дентине (~0,57-0,04%вес). Наблюдается уменьшение %вес содержания МЭ Na (~0,43-1,51%вес), K (~0,01-0,09%вес), Mg (~0,10-0,36%вес) в участках с неповрежденными твердыми тканями зуба по сравнению с участками, поврежденными кариозным процессом. В подлежащем слое дентина одного и того же зуба у крыс, подвергшихся стрессу, под неповрежденной эмалью уменьшается %вес содержание МЭ Mg, K+ и увеличивается под поврежденной эмалью. Наблюдается отличие в %вес содержания Na (~3,5-2,52%вес), Mg (~0,5-0,52%вес) с вестибулярной и язычной поверхностей эмали зубов крыс во всех группах. Оно превалирует в опытных группах. Количество Na намного превышает количество Mg.

## Выводы

В обеих группах эксперимента % вес состав МЭ Na, K, Mg на вестибулярной и язычной поверхностях эмали зубов крыс стабильно ниже таковой в контрольной группе. Изменения в %вес соотношении МЭ свидетельствуют о том, что, вероятно, происходит химическая реакция карбоната магния –  $MgCO_3$  с вымыванием части Mg из внутреннего слоя эмали, а также химические реакции с участием ионов Na. Можно предположить, что при определенных неблагоприятных условиях в зубах особей, подвергшихся стрессу, процесс декальцинации протекает быстрее и может иметь необратимые последствия, приводящие к развитию кариозного процесса в зубе. В обеих опытных группах крыс наблюдался недостаток Na, K, Mg в тканях зуба по сравнению с контрольной группой.

**В.В. Глинкин, В.А. Клёмин, Т.О. Зайка**

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

### ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА СООТНОШЕНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ Na, K, Mg В ТКАНЯХ ЗУБОВ КРЫС

Сегодня с полной уверенностью кариес можно назвать пандемией века. Ученые всего мира бьются над причиной возникновения данного заболевания. В последнее время рассматривается вопрос о влиянии стресса на развитие кариозного процесса. Мы поставили цель оценить влияние различных стрессовых факторов на изменения % весового соотношения Na, K, Mg, происходящее в тканях зуба. В результате проведенных исследований было выявлено, что в обеих опытных группах наблюдался избыток Na, K, Mg в тка-

нях зуба по сравнению с зубами крыс, не подвергавшихся стрессовому воздействию. Можно предположить, что при определенных неблагоприятных условиях в зубах особей, подвергшихся стрессу, процесс декальцинации протекает быстрее и может иметь необратимые последствия, приводящие к развитию кариозного процесса в зубе.

**Ключевые слова:** кариес, твердые ткани зуба, стресс, микроэлементы.

**V.V. Glinkin, V.A. Klyomin, T.O. Zaika**

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

### INFLUENCE OF STRESS ON THE RATIO OF MICROELEMENTS Na, K, Mg IN RATS DENTAL TISSUE

Today, with full confidence, caries can be called the pandemic of the century. Scientists all over the world are struggling with the cause of this disease. Recently, the issue of the influence of stress on the development of the carious process has been considered. We set a goal to evaluate the influence of various stress factors on changes in the % weight ratio of Na, K, Mg occurring in the tissues of the tooth. As a result of the studies, it was found that in both experimental groups there was an excess of Na,

K, Mg in the tissues of the tooth compared to the teeth of rats that were not exposed to stress. It can be assumed that under certain unfavorable conditions in the teeth of individuals subjected to stress, the process of decalcification proceeds faster and may have irreversible consequences leading to the development of a carious process in the tooth.

**Key words:** caries, dental hard tissues, stress, microelements.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кльомін В. А., Борисенко А. В., Іщенко П. В., Кльоміна В. В. Морфофункціональна та клінічна оцінка зубів з дефектами твердих тканин. Вінниця: Нова Книга; 2005. 128.
2. Selye H. The alarm reaction, the general adaptation syndrome, and the role of stress and of tu adaptive hormone sin dental medicine. Oral Surg., Oral Med. And Oral Pahol. 1954; 7 (4): 355-367.
3. Король М.Д., Силенко Ю.И., Makeev В.Ф. Пропедевтика ортопедической стоматологии: учебник для студ. стомат. ф-тов высших мед. учеб. заведений : перевод с укр. языка. Под ред. Короля М.Д. Винница: Нова Книга; 2012. 280.
4. Лукашевич И.К., Абрамян И.Р., Горбунова И.Л. Патент RU 2 639 478 C1. Способ оценки прогноза кариеса зубов путем анализа полиморфизма гена каллекреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A в сыворотке крови. 2017.
5. Stefanov C., Caraiane A., Ciupina V., Prodan G. et al. Comparative tem study of dental tissue hydroxyapatite with chemically obtained apatite. Romanian in Biotechnological Letters. 2010; Vol. 15, 3: 117-125.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001. 328.
7. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия. М.: Мир; 2000. 469.
8. Федин А.И., Румянцева С.А. Концепции инфузионной терапии с применением нейропротекторов в интенсивной терапии больных с инсультом. Актовегин. От традиции к новому. Алматы; 2000: 15-20.
9. Sun P., Wang F., Wang L., Zhang Y., Yamamoto R., Sugai

### REFERENCES

1. Kl'omin V. A., Borisenko A. V., Ishchenko P. V., Kl'omina V. V. Morfofunktsional'na ta klinichna otsinka zubiv z defektami tverdikh tkanin. Vinnitsya: Nova Kniga; 2005. 128 (in Ukrainian).
2. Selye H. The alarm reaction, the general adaptation syndrome, and the role of stress and of tu adaptive hormone sin dental medicine. Oral Surg., Oral Med. And Oral Pahol. 1954; 7 (4): 355-367.
3. Korol' M.D., Silenko Yu.I., Makeev V.F. Propedevtika ortopedicheskoi stomatologii: uchebnik dlya stud. stomat. f-tov vysshikh med. ucheb. zavedenii : perevod s ukr. yazyka. Pod red. Korolya M.D. Vinnitsa: Nova Kniga; 2012. 280 (in Russian).
4. Lukashevich I.K., Abramyan I.R., Gorbunova I.L. Patent RU 2 639 478 C1. Sposob otsenki prognoza kariеса zubov putem analiza polimorfizma gena kallekreina-4 v mutatsionnykh tochkakh G2664153A i G2142A v syvorotke krovi. 2017 (in Russian).
5. Stefanov C., Caraiane A., Ciupina V., Prodan G. et al. Comparative tem study of dental tissue hydroxyapatite with chemically obtained apatite. Romanian in Biotechnological Letters. 2010; Vol. 15, 3: 117-125.
6. Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiya golovного mozga. M.: Meditsina; 2001. 328 (in Russian).
7. Kol'man Ya., Rem K.G. Naglyadnaya biokhimiya. M.: Mir; 2000. 469 (in Russian).
8. Fedin A.I., Ruyantseva S.A. Kontseptsii infuzionnoi terapii s primeneniem neuroprotektorov v intensivnoi terapii bol'nykh s insul'tom. Aktovegin. Ot traditsii k novomu. Almaty; 2000: 15-20 (in Russian).
9. Sun P., Wang F., Wang L., Zhang Y., Yamamoto R., Sugai

- T. Increase in cortical pyramidal cell excitability accompanies depression-like behavior in mice: a transcranial magnetic stimulation study. *J. Neurosci.* 2011; 31 (45): 16464-16472.
10. Porsolt R.D., Bertin A., Jalfre M. Behavioural despair in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. *Eur J Pharmacol.* 1978; 51 (3): 291-294.
- T. Increase in cortical pyramidal cell excitability accompanies depression-like behavior in mice: a transcranial magnetic stimulation study. *J. Neurosci.* 2011; 31 (45): 16464-16472.
10. Porsolt R.D., Bertin A., Jalfre M. Behavioural despair in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. *Eur J Pharmacol.* 1978; 51 (3): 291-294.

УДК 616.12-009.3:616.379-008.61

И.В. Мухин, Т.С. Игнатенко, К.С. Зубрицкий

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

## РОЛЬ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА В РАЗВИТИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

В основе аритмического синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа) лежит комплекс специфических аритмогенных механизмов, к которым относятся глюкозотоксичность, гиперинсулинемия, инсулинрезистентность, торможение синтеза структурных миокардиальных протеинов, поглощение ионов калия и кальция в кардиомиоцитах, микроангиопатическая перестройка сосудистого русла, быстро прогрессирующий атеросклероз, лабильные показатели углеводного обмена, электрическая нестабильность («негомогенность») миокарда [2, 3, 9, 12]. Изучение патофизиологических механизмов аритмогенеза при такой распространенной патологии является приоритетным направлением современной кардиодиабетологии в контексте выявления возможных причин и профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) [1, 14].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выяснить роль безболевого ишемии миокарда в развитии желудочковых нарушений ритма у больных СД 2-го типа с желудочковыми нарушениями ритма.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 133 пациента СД 2-го типа в возрасте  $53,0 \pm 1,5$  года (74 мужчины и 59 женщин), которые были информированы о целях и задачах исследования и добровольно подписали информированное исследование об участии в проекте. Средний возраст включенных в исследование на момент диагностики или выявления заболевания составил  $48,4 \pm 1,5$  лет, а средняя длительность заболевания –  $5,3 \pm 0,2$  лет.

Критериями включения были: СД 2-го типа средней тяжести в стадии суб-/компенсации без инсулина, наличие желудочковых нарушений сердечного ритма III-V классов по Lown B. и Wolf M.

Критериями, исключающими участие в исследовании, были: документированный инфаркт миокарда в анамнезе и/или статусе, I-II классы желудочковых нарушений ритма.

Все пациенты получали двойную гипогликемическую терапию по Lown B. и Wolf M.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили при помощи кардиомонитора «Кардиотехника-04-АД-3», Россия.

Желудочковые нарушения ритма классифицировали по Lown B. и Wolf M. (1971).

Для статистической обработки применялся пакет статистических программ Statistica 6,0. Некоторые показатели в таблице 3 представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка среднего значения. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы был принят равным  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота классов желудочковых нарушений ритма представлена в таблице 1, из которой следует, что доминирующими нарушениями ритма были класс III (54,9%) и класс IVA (26,3%). Частота классов IVB и V классов была значительно меньше и составила 11,3 и 7,5% соответственно. Исходя из того, что классы IVB и V считаются наиболее жизнеугрожающими нарушениями ритма в плане развития желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и ВСС [1], можно считать, что 18,8% больных СД 2-го типа относятся к категории угрожающей жизни по причине высокой вероятности ВСС.

Изменения сегмента ST по данным суточного мониторирования ЭКГ характеризуется близкими, хотя и статистически различными ( $p < 0,05$ ) значениями косонисходящей и транзиторной депрессии сегмента ST у 21,8 и 18,7% больных соответственно (табл. 2.). Частота горизонтальной депрессии и патологической инверсии зубца T зафиксированы реже (у 10,5 и 12,8% больных соответственно).

В таблице 3 представлены частота возникновения и непосредственные величины частоты сердечных сокращений (ЧСС), изменения сег-

**Таблица 1.**

Классы нарушений ритма у больных СД 2-го типа по результатам суточного мониторирования ЭКГ (абс., %)

Классы	Больные (n=133)
III	73 (54,9%)
IVA	35 (26,3%)
IVB	15 (11,3%)
V	10 (7,5%)

**Таблица 2.**

Изменения сегмента ST и зубца T у больных желудочковыми нарушениями сердечного ритма на фоне СД 2-го типа по данным суточного мониторирования ЭКГ (абс., %)

Изменения сегмента ST и зубца T	Больные (n=133)
Горизонтальная депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм (0,10 мВ)	14(10,5%)
Косонисходящая депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм (0,10 мВ)	29(21,8%)
Транзиторная депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм (0,10 мВ)	25(18,7%)
Инверсия зубца T	17(12,8%)

мента ST и зубца T. Как оказалось, максимальная частота ЧСС за сутки равнялась  $129,9 \pm 2,1$  ударов в минуту у 30,8% больных, в то время, как средняя ЧСС на момент начала депрессии сегмента ST составила  $109,3 \pm 1,14$  ударов в минуту ( $p < 0,05$ ). Суточное количество болевых эпизодов в виде загрудинной боли или по типу стенокардитической или кардиалгической и изменений сегмента ST было не большим ( $1,3 \pm 0,06$ /сутки) и оно зарегистрировано лишь у 1,5% больных. Напротив, суточное количество безболевых ишемических эпизодов составило  $13,1 \pm 0,17$  у 29,3% больных при суммарной суточной продолжительности безболевых эпизодов  $25,8 \pm 1,77$  минут. Глубина негативного зубца T равнялась  $2,5 \pm 0,04$  мм у 8,3% больных, что является диагностически значимым изменением, указывающим на ишемическое происхождение.

Развитие устойчивой, слабо изменяющейся синусовой тахикардии при диабете является, с одной стороны, отображением вовлечения в процесс самого синусового узла, а, с другой, формирования необратимых дисмиелинизирующих процессов в нервной регуляции сердечного ритма [4].

Присутствие упорной тахикардии во многом определяет возникновение болевого или безболевого ишемического эпизода, лежащего в основе желудочковых нарушений ритма. Существенное сокращение продолжительности диастолы в условиях постоянного тахикардального синдрома на фоне существующего атероматозного процесса дистальных отделов венечных артерий [7] и, соответственно, ухудшения коронарного

кровотока в условиях диабетических микроциркуляторных нарушений, являются одной из главенствующих причин возникновения ишемических изменений на ЭКГ [5].

Несомненно, основным этиологическим фактором в развитии синдрома ВСС при диабете является ИБС, поскольку на ее долю приходится около 80% всех случаев внезапной смерти [6, 13]. По результатам нашего исследования, были установлены признаки доминирования безболевой ишемии миокарда. На втором месте среди причин жизнеопасных аритмий, находятся так называемая «электрическая негомогенность/некомпактность миокарда», миокардиальное ремоделирование и гипертрофия, а также диабетическая кардиомиопатия. Наиболее аритмогенными зонами сердца являются выходной тракт правого желудочка (до 49,5% желудочковых аритмий), множественные отделы выходного тракта левого желудочка (до 23,4%) и желудочковые тахикардии из разветвлений левой ножки пучка Гиса (до 16,2%) [8].

В основе некоронарогенных желудочковых нарушений ритма лежат три классических электрофизиологических феномена: re-entry, патологический автоматизм и триггерная активность [8]. Классическим подтверждением механизма re-entry является возможность индукции и купирования желудочковой аритмии методом программированной стимуляции при электрофизиологическом исследовании сердца. Характерным для желудочковой аритмии, протекающей по принципу патологического автоматизма, является запуск аритмии после внутривен-

Таблица 3.

Изменения ЧСС, сегмента ST и зубца Т у больных желудочковыми нарушениями ритма по данным суточного мониторирования ЭКГ

Изменения ЧСС, сегмента ST и зубца Т	Частота, %	Средняя величина и ошибка средней (M±m)
Среднесуточная ЧСС, уд/минуту		101,4±1,30
Максимальная ЧСС за сутки, уд/минуту	41(30,8%)	129,9±2,1
Средняя ЧСС в момент начала депрессии сегмента ST, уд/минуту	28(21,0%)	109,3±1,14
Частота и суточное количество болевых эпизодов депрессии сегмента ST	2(1,5%)	1,3±0,06
Частота и суточное количество безболевых эпизодов депрессии сегмента ST	39(29,3%)	13,1±0,17
Продолжительность одного безболевого эпизода депрессии сегмента ST, минуты		2,10±0,04
Суммарная продолжительность безболевых эпизодов депрессии сегмента ST, минуты (по данным анализа и сопоставления с дневником мониторирования)		25,8±1,77
Частота и глубина безболевого эпизода депрессии сегмента ST, мм	11(8,3%)	2,5±0,04

ного/ингаляционного/сублингвального введения симпатомиметиков либо провокация физической нагрузкой. Причем, триггерные желудочковая аритмия возникают при учащении синусового ритма, имеющем постоянный характер именно у диабетических пациентов [10].

Поскольку наиболее распространенной причиной ВСС является ИБС, логично предположить, что в ее предотвращении наибольший эффект может быть получен в результате коррекции ишемии и связанных с ней состояний, в том числе и «оглушенного» вследствие реперфузионного повреждения или «гибернированного» миокарда [8]. В этих случаях профилактика ВСС может рассматриваться в качестве комплекса мероприятий с использованием ингибиторов АПФ или сартанов, бета-адреноблокаторов, статинов, антиагрегантов, метаболитотропных средств [1]. Реваскуляризация позволяет не только улучшить функциональное состояние и качество жизни, но и уменьшить количество вероятности ВСС у диабетических больных с ИБС и множественными критическими стенозами коронарных артерий [11].

## ВЫВОДЫ

1. Доминирующими классами желудочковых нарушений ритма у больных СД 2-го типа были класс III (54,7%) и класса IVB (26,3%).

2. 18,8% больных СД 2-го типа относятся к жизнеугрожающей категории в контексте ВСС.

3. Присутствие косонисходящей (у 21,8%) и транзиторной (у 18,7%) депрессии сегмента ST, а также ишемической инверсии зубца Т (у 12,8%) свидетельствует о нестабильности коронарного кровотока и подтверждает гипотезу об ишемическом генезе желудочковых нарушений ритма у больных СД 2-го типа.

4. Доминирование тахикардии с появлением ишемических изменений на ЭКГ указывает на дизрегуляцию сердечного ритма и может являться одним из признаков диабетической кардиомиопатии.

5. Присутствие патологических изменений сегмента ST и зубца Т на ЭКГ является отражением ишемического происхождения аритмического синдрома на фоне безболевого ишемии миокарда, что и обуславливает чрезвычайно высокий риск жизнеопасных нарушений ритма.

*И.В. Мухин, Т.С. Игнатенко, К.С. Зубрицкий*

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

### РОЛЬ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА В РАЗВИТИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Цель исследования: выяснить роль безболевого ишемии миокарда в развитии желудочковых нарушений ритма у больных СД 2-го типа с желудочковыми

нарушениями ритма.

В исследование включено 133 пациента СД 2-го типа в возрасте 53,0±1,5 года (74 мужчины и 59 жен-

щины), которые были информированы о целях и задачах исследования и добровольно подписали информированное исследование об участии в проекте. Критериями включения были: СД 2-го типа средней тяжести в стадии суб-/компенсации без инсулина, наличие желудочковых нарушений сердечного ритма III-V классов. Суточное мониторирование ЭКГ проводили при помощи кардиомонитора «Кардиотехника-04-АД-3», Россия. Желудочковые нарушения ритма классифицировали по Lown B. и Wolf M. (1971). Для статистической обработки применялся пакет статистических программ Statistica 6,0.

Доминирующими классами желудочковых нарушений ритма были класс III (54,7%) и класса IVB (26,3%). 18,8% больных СД 2-го типа относятся к категории угрожающей жизни по неблагоприятным и жизнеопасным нарушениям ритма. Присутствие коснисходящей (у 21,8%) и транзиторной (у 18,7%) де-

прессии сегмента ST, а также инверсии зубца Т (у 12,8%) свидетельствует о нестабильности коронарного кровотока и подтверждает гипотезу об ишемическом генезе желудочковых нарушений ритма у больных СД 2-го типа. Доминирование тахикардии с появлением ишемических изменений на ЭКГ указывает на дизрегуляцию сердечного ритма и может являться одним из признаков диабетической кардиомиопатии. Присутствие патологических изменений сегмента ST и зубца Т на ЭКГ является показателем ишемического происхождения аритмического синдрома на фоне безболевого ишемии миокарда, что и обуславливает чрезвычайно высокий риск жизнеопасных нарушений ритма и внезапной сердечной смерти.

**Ключевые слова:** безболевая ишемия миокарда, желудочковые нарушения ритма, сахарный диабет 2-го типа.

*I.V. Mukhin, T.S. Ignatenko, K.S. Zubritsky*

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

#### THE ROLE OF PAINLESS MYOCARDIAL ISCHEMIA IN THE DEVELOPMENT OF VENTRICULAR RHYTHM DISORDERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The aim of the study: to elucidate the role of painless myocardial ischemia in the development of ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes with ventricular arrhythmias.

The study included 133 patients with type 2 diabetes aged 53.0±1.5 years (74 men and 59 women), who were informed about the goals and objectives of the study and voluntarily signed an informed study on participation in the project. Inclusion criteria were: type 2 DM of moderate severity in the stage of sub-/compensation without insulin, the presence of class III-V ventricular arrhythmias. 24-hour ECG monitoring was performed using a cardiac monitor "Kardiotechnika-04-AD-3", Russia. Ventricular arrhythmias were classified according to Lown B. and Wolf M. (1971). For statistical processing, the statistical software package Statistica 6.0 was used. The dominant classes of ventricular arrhythmias were class III (54.7%) and class IVB (26.3%). 18.8% of patients with

type 2 DM are classified as life-threatening due to unfavorable and life-threatening arrhythmias. The presence of down sloping (in 21.8%) and transient (in 18.7%) depression of the ST segment, as well as T wave inversion (in 12.8%) indicates instability of the coronary blood flow and confirms the hypothesis of ischemic genesis of ventricular arrhythmias in patients Type 2 diabetes.

The dominance of tachycardia with the appearance of ischemic changes on the ECG indicates dysregulation of the heart rhythm and may be one of the signs of diabetic cardiomyopathy. The presence of pathological changes in the ST segment and T wave on the ECG is an indicator of the ischemic origin of the arrhythmic syndrome against the background of painless myocardial ischemia, which causes an extremely high risk of life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death.

**Key words:** painless myocardial ischemia, ventricular arrhythmias, type 2 diabetes mellitus.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия О.Л., Биниашвили М.Б. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца. *Анналы аритмологии*. 2013; 10 (2): 69-79.
2. Гришаев С.Л. Электрическая нестабильность миокарда: причина, диагностика, лечение. СПб.: Агентство ВиТ-Принт; 2011. 128.
3. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Дубовик А.В., Игнатенко Т.С., Дзюбан А.С., Рыбалко Г.С., Туманова С.В., Колычева О.В., Джоджуа Р.А., Федорченко А.А., Алагос Ю.В. Влияние разных терапевтических режимов на клинические и электрокардиографические показатели у больных безболевого ишемией миокарда на фоне сахарного диабета 2-го типа. *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2019; 3: 210-218.
4. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Дзюбан А.С., Коваль С.А., Гавриляк В.Г., Паниева Н.Ю., Паниев Д.С., Чеботарева Е.Н. Кардиопротективная терапия у больных без-

#### REFERENCES

1. Bokeriya O.L., Biniashvili M.B. Vnezapnaya serdechnaya smert' i ishemicheskaya bolezny' serdtsa. *Annaly aritmologii*. 2013; 10 (2): 69-79 (in Russian).
2. Grishaev S.L. Elektricheskaya nestabil'nost' miokarda: prichina, diagnostika, lechenie. SPb.: Agentstvo ViT-Print; 2011. 128 (in Russian).
3. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Dubovik A.V., Ignatenko T.S., Dzyuban A.S., Rybalko G.S., Tumanova S.V., Kolycheva O.V., Dzhodzhuia R.A., Fedorchenko A.A., Alagos Yu.V. Vliyaniye raznykh terapevticheskikh rezhimov na klinicheskie i elektrokardiograficheskie pokazateli u bol'nykh bezbolevoy ishemiei miokarda na fone sakharnogo diabeta 2-go tipa. *Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny*. 2019; 3: 210-218 (in Russian).
4. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Dzyuban A.S., Koval' S.A., Gavrilyak V.G., Paniyeva N.Yu., Paniyev D.S., Chebotareva E.N. Kardioprotektivnaya terapiya u bol'nykh bezbolevoy

- болевой ишемией миокарда в условиях кардио-метаболической коморбидности. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2019; 1: 55-60.
5. Игнатенко А.А., Мухин И.В., Дубовик А.В., Дзюбан А.С., Туманова С.В., Колычева О.В., Чеботарева Е.Н., Джоджуа Р.А., Федорченко А.А., Алагос Ю.В., Коваль С.А. Функциональные нарушения сердца у больных безболевой ишемией миокарда. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2019; 4: 318-322.
  6. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Зубрицкий К.С., Паламарчук Ю.С., Белевцова Э.П. Влияние разных режимов терапии на проявления аритмического синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа. Медико-социальные проблемы семьи. 2021; 4: 49-56.
  7. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Шукина Е.В., Михайличенко Е.С., Приколота А.В., Андрусак А.Ю. Возможности комбинированной гиполлипидемической терапии у лиц с хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. Университетская клиника. 2022; 3 (44): 13-19.
  8. Мазур Н.А. Внезапная смерть (стратификация риска и профилактика). Сердце. 2006; 1: 24-32.
  9. Сорокина А.Г., Орлова Я.А. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции. Российский кардиологический журнал. 2019; 24 (11): 142-147.
  10. Субботин А.К., Тарловская Е.И., Мазалова М.Е. Результаты длительного мониторинга ЭКГ в зависимости от вида антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2019; 1: 526-531.
  11. Tse G. Molecular and Electrophysiological Mechanisms Underlying Cardiac Arrhythmogenesis in Diabetes Mellitus. Journal of Diabetes Research. 2016; 8: 1-8.
  12. Movahed M.R., Hashemzadeh M., Jamal M. Increased prevalence of ventricular fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus. Heart Vessels. 2007; 22: 251-253.
  13. Shah A. D. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 19 million people. Lancet. 2015; 3: 105-113.
  14. Walker A., Cubbon R. Sudden cardiac death in patients with diabetes mellitus and chronic heart failure. Diabetes and Vascular disease research. 2015; 12 (4): 228-233.
- ishemiei miokarda v usloviyakh kardio-metabolicheskoi komorbidnosti. Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii. 2019; 1: 55-60 (in Russian).
  5. Ignatenko A.A., Mukhin I.V., Dubovik A.V., Dzyuban A.S., Tumanova S.V., Kolycheva O.V., Chebotareva E.N., Dzhodzhuia R.A., Fedorchenko A.A., Alagos Yu.V., Koval' S.A. Funktsional'nye narusheniya serdtsa u bol'nykh bezbolevoi ishemiei miokarda. Vestnik gigieny i epidemiologii. 2019; 4: 318-322 (in Russian).
  6. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Zubritskii K.S., Palamarchuk Yu.S., Belevtsova E.P. Vliyanie raznykh rezhimov terapii na proyavleniya aritmicheskogo sindroma u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. Mediko-sotsial'nye problemy sem'i. 2021; 4: 49-56 (in Russian).
  7. Ignatenko G.A., Bagrii A.E., Shchukina E.V., Mikhailicheko E.S., Prikolota A.V., Andrusyak A.Yu. Vozmozhnosti kombinirovannoi gipolipidemicheskoi terapii u lits s khronicheskoi ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa i sakharnym diabetom 2-go tipa. Universitetskaya klinika. 2022; 3 (44): 13-19 (in Russian).
  8. Mazur N.A. Vnezapnaya smert' (stratifikatsiya riska i profilaktika). Serdtse. 2006; 1: 24-32 (in Russian).
  9. Sorokina A.G., Orlova Ya.A. Sovremennyy vzglyad na mekhanizmy razvitiya diabeticheskoi kardiomiopatii i vozmozhnosti ikh korrektsii. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2019; 24 (11): 142-147 (in Russian).
  10. Subbotin A.K., Tarlovskaya E.I., Mazalova M.E. Rezul'taty dlitel'nogo monitorirovaniya EKG v zavisimosti ot vida antigiperglikemicheskoi terapii u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa. Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski. 2019; 1: 526-531 (in Russian).
  11. Tse G. Molecular and Electrophysiological Mechanisms Underlying Cardiac Arrhythmogenesis in Diabetes Mellitus. Journal of Diabetes Research. 2016; 8: 1-8.
  12. Movahed M.R., Hashemzadeh M., Jamal M. Increased prevalence of ventricular fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus. Heart Vessels. 2007; 22: 251-253.
  13. Shah A. D. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 19 million people. Lancet. 2015; 3: 105-113.
  14. Walker A., Cubbon R. Sudden cardiac death in patients with diabetes mellitus and chronic heart failure. Diabetes and Vascular disease research. 2015; 12 (4): 228-233.

УДК 616-001-06-097+575:355

**М.С. Кишеня, Д.В. Соболев, А.В. Висягин, Е.В. Анчикова**

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

## ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА rs1800471 ГЕНА TGFB1 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ И ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИЕЙ

Проблема осложнений в отдаленном послеоперационном периоде при боевой травме, становится все более актуальной. Это связано с массивным применением высокоэнергетических систем вооружений в вооруженных конфликтах, обширным разрушением тканей при ранении, тяжелыми комбинированными и сочетанными повреждениями [1-3]. В частности, проблема формирования посттравматических патологических рубцов в отдаленном послеоперационном периоде занимает как хирургов, так и патофизиологов. Дисбаланс репаративных механизмов приводит к формированию атрофических, гипертрофических рубцов и келоидов.

По данным ВОЗ ежегодно во всем мире различные оперативные вмешательства проводятся у более 100 млн. человек, из которых у 4-10% формируются келоидные и гипертрофические рубцы [4]. Хирургическое лечение келоидных рубцов в 50-100% случаев приводит к еще более тяжелым рецидивам [5]. К факторам риска формирования посттравматических патологических рубцов (ПР) относят степень тяжести патологического процесса, длительность течения раневого процесса, длительность периода времени от появления раны до начала специализированного лечения, а также формирование ПР в анамнезе и развитие рецидивов ПР после лечения.

Проведено достаточно много исследований ПР, но механизмы их формирования еще окончательно не установлены, а стратегия профилактики и лечения не имеет эффективных результатов.

В последнее время доказана важная роль генетической предрасположенности в формировании гипертрофических и, особенно, келоидных рубцов, полиморфизмы таких генов как p53, TGF- $\beta$ , SMAD, HLA, которые выступают в качестве этиологических факторов, которые способствуют возникновению ПР [6].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить связь полиморфизма rs1800471 гена TGFB1 с развитием патологических рубцов,

а также связь с содержанием иммунорегуляторных цитокинов.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 72 пациента с ПР, находившихся под наблюдением в течение 9-12 месяцев в Институте неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака с 2015-2021 гг. по поводу ПР, развившихся после проведенных оперативных вмешательств по поводу огнестрельных и минно-взрывных ранений. В исследуемых группах средний возраст больных составил  $38,8 \pm 2,4$  лет. В контрольную группу были включены 100 человек соответствующего возрастного и гендерного распределения, которые после оперативных вмешательств не имели признаков ПР.

Анализ полиморфизма rs1800471 гена TGFB1 изучали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с дальнейшей электрофоретической разгонкой продуктов амплификации в 3% агарозном геле, приготовленном на TBE-буфере в горизонтальной камере при напряжении электрического поля 10 В/см от источника постоянного тока «Эльф-4» (ООО «ДНК-Технология», РФ). Детекцию фрагментов ДНК осуществляли после окрашивания 1% раствором бромистого этидия в проходящем ультрафиолетовом свете при длине волны 312 нм в трансиллюминаторе «TFX-20 M» («Vilber Lourmat», Франция).

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной венозной крови проводили с использованием комплекта реактивов «ДНК-экспресс-кровь» НПФ «Литех» (РФ). ПЦР осуществляли на амплификаторе «Терцик» (ДНК-технология, Россия). С каждым образцом выделенной ДНК проводили амплификацию с двумя аллель-специфическими праймерами, соответственно контекста SNP (Arg25Pro). Каждая проба ДНК за-

нимала в геле 2 лунки. В первую вводили амплифицированную реакционную смесь с праймерами, специфическими к G-аллели, в другую – к C-аллели. В результате анализа обнаруживали следующие варианты генотипов rs2010963: гомозиготы по предковой и минорной аллели G/G и C/C, соответственно, и гетерозиготу G/C. В качестве набора реагентов для амплификации применяли «SNP-экспресс, TGF-β1 (Arg25Pro)», НПФ «Литех» (РФ).

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета компьютерных программ Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Частоты распределения генотипов в исследуемых выборках проверяли на отклонение от равновесия Харди-Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона [7]. Достоверность различий в распределении частот генотипов и аллелей при сравнении групп «случай-контроль» оценивали с помощью анализа таблиц сопряженности 3×2 и 2×2, соответственно по критерию  $\chi^2$ . Степень ассоциации генотипов и аллелей с заболеванием определяли по величине отношения шансов (ОШ). Величина ОШ больше 1 указывала на повышение, а ниже 1 – на снижение риска, при условии попадания в 95% доверительный интервал (95%

ДИ). Все различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

В плазме, полученной после центрифугирования крови, взятой у больных утром натощак из кубитальной вены в объеме 4 мл с помощью вакуумной системы типа «Vacutainer», содержащей ЭДТА, исследовали содержание иммунорегуляторных цитокинов методом иммуноферментного анализа TNFα, IL6, IL10 и TGF-β1 (Вектор-Бест, Россия и Bender Medsystems, Австрия) на фотометре Multiscan EX, (Thermo Electron Corp., Финляндия).

Для статистического описания результатов вычисляли медиану (Me) и межквартильный интервал (Q1;Q3). Сравнение результатов между независимыми выборками осуществляли с помощью критерия Kruskal-Wallis (H), значимость различий учитывали при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение частот генотипов полиморфизма rs1800471 гена TGFB1 и оценку соответствия популяционного равновесия Харди-Вайнберга проводили в контрольной группе и группе больных с ПР. Отклонение от равновесия Харди-Вайнберга не было выявлено ни для одной из изученных выборок (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение генотипов полиморфизма rs1800471 гена TGFB1 в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга в группах больных с наличием и отсутствием ПР

Генотип	Группа сравнения n=72	Контрольная группа n=100
GG	55 (76,4%)	58 (58,0%)
GC	18 (22,2%)	40 (40,0%)
CC	1 (1,4%)	2 (2,0%)
	$\chi^2=2,74; p=0,266$	$\chi^2=0,19; p=1,035$

Таблица 2.

Распределение генотипов и аллелей rs1800471 гена TGFB1 в группах пациентов с наличием и отсутствием патологических рубцов и их связь с наличием групповых различий

Генотипы	Группа сравнения n=72 (%)	Контрольная группа n=100 (%)	$\chi^2$	p	ОШ	95% ДИ
GG	55 (0,764)	58 (0,580)	6,308	0,045	2,343	1,2-4,59
GC	16 (0,222)	40 (0,400)			0,429	0,22-0,85
CC	1 (0,014)	2 (0,020)			0,690	0,06-7,76
Аллели	n=144	n=200				
G	126 (0,875)	156 (0,78)	5,114	0,025	1,974	1,09-3,59
C	18 (0,125)	44 (0,22)			0,506	0,28-0,92

Примечания:  $\chi^2$ - критерий Пирсона; p – достоверность различий между группами; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал для ОШ.

**Таблица 3.**  
Влияние полиморфизма rs1800471 гена TGFB1 на содержание иммунорегуляторных цитокинов

Показатель	Me (QI-QIII)			H, P
	GG, n=55	GC, n=16	CC, n=1	
TNF $\alpha$ пг/мл 10,28 (9,83;10,77) min 5,78 max 16,75	10,12 (9,75;10,45) min 5,78 max 10,86	11,27 (11,06;11,46) min 10,54 max 14,15	16,75 -	H=37,8 p<0,001
IL6 пг/мл 63,78 (59,72;65,86) min 7,45 max 194,5	62,1 (57,86;64,43) min 7,45 max 66,78	72,42 (68,53;145,64) min 65,96 max 194,6	186,8 -	H=36,4 p<0,001
IL10 пг/мл 84,92 (43,99;91,39) min 4,74 max 127,65	89,28 (77,3;93,99) min 42,58;max 127,65	27,36 (23,54;32,76) min 4,74 max 40,34	22,12 -	H=40,2 p<0,001
TGF- $\beta$ 1 24398 (20849,5; 28518,3) min 15108 max 31234	26092,5 (23431,5; 29327,75) min 18386; max 31234	17384 (16191;19554) min 15753; max 22436	16357 -	H=33,29 p<0,001

Анализ распределения генотипов и аллелей rs1800471 гена TGFB1 между пациентами с ПР и лицами контрольной группы (табл. 2.) показал наличие связи генотипов с развитием ПР ( $\chi^2=6,31$ ;  $p=0,045$ ) и, в тоже время, наличие связи аллелей с развитием ПР ( $\chi^2=5,114$ ;  $p=0,025$ ).

Таким образом, установлено, что предковая аллель GG и аллель G rs1800471 увеличивали шансы развития ПР в 2,34 раза в 1,97 раза, соответственно, и являлись фактором риска развития фибропролиферативных заболеваний кожи.

Далее было изучено влияние полиморфизма rs1800471 гена TGFB1 на показатели иммунорегуляторных цитокинов, которые участвовали в про- и противовоспалительным эффектах при развитии ПР (табл. 3.).

Влияние генотипов полиморфизма rs1800471 гена TGFB1 на уровень иммунорегуляторных факторов выявлено при определении: TNF $\alpha$  (H=37,8;  $p<0,001$ ), IL6 (H=36,4;  $p<0,001$ ), IL10 (H=40,2;  $p<0,001$ ), TGF- $\beta$ 1 (H=33,29;  $p<0,001$ ). При этом уровни цитокинов TNF $\alpha$  и IL6 в крови были существенно повышены в 1,65 и в 3 раза ( $p<0,001$ ) при наличии минорного генотипа CC, соответственно, в сравнении с предковым генотипом GG. Выявленное влияние генотипов полиморфизма rs1800471 гена TGFB1 на уровень

IL10 и TGF- $\beta$ 1 показало, что у носителей минорного генотипа CC содержание цитокинов было снижено в 4 и 1,6 раза по сравнению с предковым генотипом GG.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод, что полиморфизм rs1800471 гена TGFB1 имел связь с развитием ПР. Проведенное исследование позволило установить общую патогенетическую закономерность: наличие генотипа GG и аллели G является патогенетическим фактором риска развития ПР, а одним из механизмов гиперпролиферации рубцов, вероятно, является избыточная экспрессия гена TGF- $\beta$ 1, что приводит к увеличению синтеза TGF- $\beta$ 1 – цитокина профиброгенного и иммуносупрессивного действия. Носительство генотипа GG способствовало увеличению концентрации цитокинов IL10 и TGF- $\beta$ 1, а также снижению TNF $\alpha$  и IL6, что, вероятно, связано с некоторым уменьшением синтеза коллагена и чрезмерного рубцевания, возможно, за счет увеличения соотношений MMP1/TIMP3, MMP2/TIMP3, снижением пролиферации фибробластов, отложения внеклеточного матрикса, ангиогенеза и реэпителизации.

*М.С. Кишеня, Д.В. Соболев, А.В. Висягин, Е.В. Анчикова*

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

### ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА rs1800471 ГЕНА TGFB1 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ И ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИЕЙ

Послеоперационные осложнения возникают после травматических повреждений, хирургических вмешательств, ожогов и др. приводят к функциональным нарушениям, косметическим дефектам, а также значительно влияют на качество жизни. Результаты исследований по определению генетической де-

терминированности и цитокиновой регуляции имеют противоречивый характер и требуют дальнейшего поиска. Цель исследования: определить связь полиморфизма rs1800471 гена TGFB1 с развитием патологических рубцов, а также связь с содержанием иммунорегуляторных цитокинов. В исследование включе-

ны 72 пациента с патологическими рубцами и 100 человек без патологических рубцов. В крови исследовали уровень цитокинов TNF $\alpha$ , IL6, IL10, TGF- $\beta$ 1. Полиморфизм rs1800471 гена TGF- $\beta$ 1 определяли методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией с помощью тест-системы производства НПФ Литех (Россия). Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). У пациентов с патологическими рубцами с развитием патологических рубцов были связаны распределение генотипов ( $\chi^2=6,38$ ;  $p=0,045$ ) и аллелей ( $\chi^2=5,11$ ;  $p=0,025$ ) rs1800471 гена TGF- $\beta$ 1. Предковый генотип GG увеличивал шансы развития

патологических рубцов (ВШ=2,34; 95% ДИ 1,2-4,59). Установлено влияние ( $p<0,001$ ) генотипов rs1800471 на уровень TNF $\alpha$ , IL6, IL10, TGF- $\beta$ 1. Значительное увеличение уровней TNF $\alpha$  и IL6 выявлено при наличии минорного генотипа CC, увеличение IL10 и TGF- $\beta$ 1 – при наличии предкового генотипа GG ( $p<0,001$ ). Полиморфизм rs1800471 гена TGF- $\beta$ 1 имел связь с развитием патологических рубцов, что было связано с предковым генотипом GG, увеличением синтеза IL10 и TGF- $\beta$ 1 и снижением – TNF $\alpha$ , IL6.

**Ключевые слова:** послеоперационные осложнения, патологические рубцы, полиморфизм rs1800471 гена TGF- $\beta$ 1, генотип, цитокины.

*M.S. Kishenya, D.V. Sobolev, A.V. Visyagin, E.V. Anchikova*

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

#### INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP OF rs1800471 POLYMORPHISM OF THE TGFB1 GENE WITH THE RISK OF POST-TRAUMATIC COMPLICATIONS IN COMBAT TRAUMA AND CYTOKINE REGULATION

Postoperative complications occur after traumatic injuries, surgical interventions, burns, etc. they lead to functional disorders, cosmetic defects, and also significantly affect the quality of life. The results of studies on the determination of genetic determinacy and cytokine regulation are contradictory and require further search. The aim of the study was to determine the relationship of the rs1800471 polymorphism of the TGFB1 gene with the development of pathological scars, as well as the relationship with the content of immunoregulatory cytokines. The study included 72 patients with pathological scars and 100 people without pathological scars. The blood levels of cytokines TNF $\alpha$ , IL6, IL10, TGF- $\beta$ 1 were studied. The polymorphism rs1800471 of the TGF- $\beta$ 1 gene was determined by polymerase chain reaction methods with electrophoretic detection using a test system manufactured by NPF Litech (Russia). The Statistica 10 program (StatSoft, Inc., USA) was used for statistical data processing. In patients with pathological scars, the

distribution of genotypes ( $\chi^2=6.38$ ;  $p=0.045$ ) and alleles ( $\chi^2=5.11$ ;  $p=0.025$ ) of rs1800471 of the TGF- $\beta$ 1 gene were associated with the development of pathological scars. The ancestral genotype GG increased the chances of developing pathological scars (HS=2.34; 95% CI 1.2-4.59). The influence of ( $p<0,001$ ) rs1800471 genotypes on the level of TNF $\alpha$ , IL6, IL10, TGF- $\beta$ 1 was established. A significant increase in TNF $\alpha$  and IL6 levels was detected in the presence of a minor CC genotype, an increase in IL10 and TGF- $\beta$ 1 – in the presence of an ancestral GG genotype ( $p<0,001$ ). The polymorphism rs1800471 of the TGF- $\beta$ 1 gene was associated with the development of pathological scars, which was associated with the ancestral genotype GG, an increase in the synthesis of IL10 and TGF- $\beta$ 1 and a decrease in TNF $\alpha$ , IL6.

**Key words:** postoperative complications, pathological scars, polymorphism rs1800471 of the TGF- $\beta$ 1 gene, genotype, cytokines.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гуманенко Е.К. Военно-полевая хирургия: учебник. М.; 2012. 768.
2. Фисталь Э.Я., Долгошапко О.Н. и др. Специализированная хирургическая помощь при боевой травме: учебное пособие. Донецк, 2019. 237.
3. Кеннет А. Коррекция рубцов. М.; 2009. 116.
4. Linjawi S., Tork E., Shaibah R. Genetic association of the COL1A1 gene promoter -1997 G/T (rs1107946) and Sp1 +1245 G/T (rs1800012) polymorphisms and keloid scars in a Jeddah population. Turk J Med Sci. 2016; 46.(2): 414-23.
5. Chike-Obi C.J., Cole P.D., Brissett A.E. Keloids: pathogenesis, clinical features, and management. Semin Plast Surg. 2009; 23 (3): 178-184. doi: 10.1055/s-0029-1224797
6. Shih B., Bayat A. Genetics of keloid scarring. Arch Dermatol Res 2010; 302(5): 319-339.
7. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение второе. Применение критерия Хи-квадрат Украинский медицинский часопис. 2004; 2 (40): 138-144.

#### REFERENCES

1. Gumanenko E.K. Voenno-polevaya khirurgiya: uchebnik. M.; 2012. 768 (in Russian).
2. Fistal' E.Ya., Dolgoshapko O.N. i dr. Spetsializirovannaya khirurgicheskaya pomoshch' pri boevoi travme: uchebnoe posobie. Donetsk, 2019. 237 (in Russian).
3. Kennet A. Korrektsiya rubtsov. M.; 2009. 116.
4. Linjawi S., Tork E., Shaibah R. Genetic association of the COL1A1 gene promoter -1997 G/T (rs1107946) and Sp1 +1245 G/T (rs1800012) polymorphisms and keloid scars in a Jeddah population. Turk J Med Sci. 2016; 46.(2): 414-23.
5. Chike-Obi C.J., Cole P.D., Brissett A.E. Keloids: pathogenesis, clinical features, and management. Semin Plast Surg. 2009; 23 (3): 178-184. doi: 10.1055/s-0029-1224797
6. Shih B., Bayat A. Genetics of keloid scarring. Arch Dermatol Res 2010; 302(5): 319-339.
7. Babich P.N., Chubenko A.V., Lapach S.N. Primeneniye sovremennykh statisticheskikh metodov v praktike klinicheskikh issledovaniy. Soobshcheniye vtoroe. Primeneniye kriteriya Khi-kvadrat Ukrainskii medichnii chasopis. 2004; 2 (40): 138-144 (in Russian).

УДК 616-002.5+616.98:578.828НIV-085-097

**Е.В. Корж<sup>1</sup>, Н.А. Подчос<sup>2</sup>, Л.В. Стрига<sup>2</sup>, Т.С. Извекова<sup>3</sup>, Н.А. Малявко<sup>4</sup>**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк<sup>2</sup>Республиканская клиническая туберкулезная больница, Донецк<sup>3</sup>Городской противотуберкулезный диспансер, Донецк<sup>4</sup>Городской противотуберкулезный диспансер, Макеевка

## РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ, НАЧАВШИМИ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ИММУНОСУПРЕССИИ

Внедрение антиретровирусной терапии (АРТ) в странах с высоким бременем ВИЧ-инфекции позволило существенно продлить жизнь больных и улучшить ее качество. По мере накопления клинического опыта все большее внимание стали привлекать вопросы оптимальных сроков начала лечения, продолжительности и качества жизни пациентов, эффективности восстановления иммунитета, профилактики ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний. Приоритетным направлением стало раннее назначение антиретровирусных препаратов независимо от исходного состояния иммунитета [1]. Факторами влияния на выживаемость больных, начавших АРТ, считают приверженность к лечению, уровень CD4-лимфоцитов, наличие оппортунистических заболеваний. [2-4]. Обращается внимание, что негативную роль играют тяжелые нарушения функционального статуса организма, низкая масса тела, наличие активного туберкулеза. Начало АРТ сопряжено с риском повышения смертности, по данным [2] из пациентов, впервые начавших АРТ, за 16 месяцев наблюдения умерли около 13,3%, при этом 56% случаев смерти произошли в первые три месяца, однако те, кто выжил и не прервал лечение, имели в дальнейшем более стабильное и благоприятное течение ВИЧ-инфекции. Начало АРТ у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ у 34,5% лиц сопровождалось развитием воспалительного синдрома восстановления иммунной системы, случаи смерти от которого повышали показатели госпитальной летальности и занимали в ее структуре 70,0%. [5].

Наиболее весомые факторы, влияющие на эффективность АРТ, окончательно не установлены, широко обсуждаются в научной литературе и в ряде случаев носят противоречивый характер. Так, в работах [6] обнаружена тесная корреляция положительного прогноза с каче-

ством восстановления иммунитета, при этом способность к восстановлению не лимитировалась низким уровнем CD4 перед началом терапии. В исследованиях [7] показано, что при низком содержании CD4 регистрировали повышенные показатели смертности, в том числе от ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний, а эффективность прироста CD4 после начала АРТ обратно зависела от степени иммуносупрессии. По мнению авторов, независимо от содержания CD4-лимфоцитов перед началом АРТ, их относительное увеличение не так существенно для клинической интерпретации, как абсолютное количество клеток через шесть месяцев лечения. Более выраженный рост CD4 наблюдался у больных с более высоким исходным уровнем, у пациентов, начавших АРТ с содержанием CD4 менее 200 кл/мкл, каждый прирост их количества на 50 кл/мкл снижал риск развития оппортунистических инфекций на 60%. Приведенные результаты согласуются с работами [8], замечено, что при длительной терапии в течение нескольких лет у пациентов с более высоким исходным уровнем CD4 восстановление иммунитета происходило эффективнее. Вместе с тем, наблюдение за больными, начавшими АРТ с высоким содержанием CD4 и достигшими уровня вирусной нагрузки ниже 400 РНК-копий/мл, показало менее интенсивные темпы роста CD4-лимфоцитов после трех месяцев лечения [9].

Прогрессирование иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных лиц, особенно в странах с высоким удельным весом инфицированного МБТ населения, способствует трансформации латентной туберкулезной инфекции в активный туберкулез, что, в свою очередь, ускоряет ре-

© Е.В. Корж, Н.А. Подчос, Л.В. Стрига, Т.С. Извекова, Н.А. Малявко, 2023

© Университетская Клиника, 2023

пликацию ВИЧ из-за выработки провоспалительных цитокинов, повышая степень иммуносупрессии и уменьшая количество CD4 клеток более чем в два раза [10, 11]. По современным представлениям, развитие туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц является показанием для назначения АРТ вне зависимости от уровня CD4-лимфоцитов. Оценка роста CD4 в течение первых шести месяцев АРТ у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, получающих антимикобактериальную химиотерапию, в сравнении с просто ВИЧ-инфицированными больными, сопоставимыми по степени иммуносупрессии и срокам начала АРТ, показала более значимое увеличение количества клеток у больных ко-инфекцией с изначально низким уровнем (менее 100 кл/мкл), что позволило говорить об угнетающем воздействии активной туберкулезной инфекции на количество CD4 [12]. В других работах [10] установлено, что по сравнению с ВИЧ-инфицированными лицами, имеющими другие оппортунистическими заболеваниями, у ВИЧ-инфицированных лиц, больных туберкулезом, эффективного восстановления иммунной системы не наблюдалось даже спустя три года после начала АРТ

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить отдаленные последствия динамического наблюдения за больными ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ с различной степенью иммуносупрессии, начавших АРТ в условиях специализированных противотуберкулезных отделений

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования были отобраны 103 пациента с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, находившихся на лечении в Республиканской клинической туберкулезной больнице г. Донецка в период с 2010 г. по 2018 г., которые успешно закончили стационарный этап лечения туберкулеза и были выписаны для продолжения специфической химиотерапии в амбулаторных условиях. Все больные на момент выписки находились в стабильном удовлетворительном состоянии, имели высокую приверженность к лечению и хорошо переносили препараты. В исследовании не включали больных, умерших в стационаре, имеющих прогностически неблагоприятные сопутствующие заболевания, выписанных за нарушение больничного режима. Пациенты были разделены на группы в зависимости от исходного уровня CD4: 59 человек с количеством CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл (1-я группа) и 44 человека – с уровнем CD4 более 100 кл/мкл (2-я группа). Обследованные группы достоверно различались по степени иммуносупрес-

сии перед началом АРТ: медианы содержания в крови CD4 в процентном отношении составляли 5,0% и 17,6%, абсолютных значениях – 38,0 кл/мкл и 236,0 кл/мкл соответственно,  $p < 0,001$ . В 1-й группе у 46 (78,0%) человек количество CD4 было менее 50 кл/мкл, во 2-й группе у 28 (63,6%) лиц показатели превышали 200,0 кл/мкл. Несмотря на существенную разницу в содержании CD4-лимфоцитов, уровень вирусной нагрузки в группах достоверно не различался: 339136 РНК-копий/мл (медиана, обследовано 34 больных) и 325342 РНК-копий/мл (медиана, обследованы 30 больных),  $p > 0,05$ . Средний возраст больных составлял  $(39,1 \pm 2,7)$  и  $(37,7 \pm 3,2)$  лет, преобладали мужчины – 39 (66,1%) и 26 (60,5%), медианы продолжительности стационарного этапа лечения составили 119 и 111 к/дней,  $p > 0,05$ .

При поступлении всем больным начинали противотуберкулезную химиотерапию в интенсивной фазе четырьмя препаратами 1-го ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол), при выявлении химиорезистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) назначали препараты 2-го ряда (фторхинолоны, аминогликозиды/капреомицин, протионамид/этионамид, циклосерин, парааминосалициловая кислота). Всем пациентам проводили рутинное лабораторное и лучевое обследование, для выявления бактериовыделения выполняли микроскопию мазков мокроты на наличие кислотоустойчивых бактерий, посев на жидкую среду Миддлбрук на аппарате ВАСТЕС 960 MGIT и твердую среду Левенштейна-Йенсена, при росте культуры МБТ проводили тест лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам.

Пациенты с глубокой иммуносупрессией по сравнению с больными 2-й группы представляли собой более тяжелый контингент больных с частым развитием диссеминированного туберкулеза легких: 41 (73,2%) и 20 (45,5%),  $p = 0,010$ , нарушений состава периферической крови в виде анемии: гемоглобин  $(113,8 \pm 2,0)$  и  $(122,3 \pm 2,9)$  г/л,  $p < 0,01$ , лейкопении:  $(3,57 \pm 0,25)$  и  $(4,64 \pm 0,27)$  Т/л,  $p < 0,05$ , абсолютной лимфопении:  $(746,1 \pm 50,0)$  и  $(1383,0 \pm 102,5)$  кл/мкл соответственно,  $p < 0,001$ . Не было установлено статистически значимых различий по частоте бактериовыделения (все методы): 30 (50,8%) и 29 (65,9%), мультирезистентности МБТ (одновременная устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину) – 4 (15,4%) и 2 (7,7%), развитию генерализованных форм туберкулеза с поражением более двух органов: 25 (42,4%) и 15 (34,1%),  $p > 0,05$ . После стабилизации состояния, уменьшения интоксикации, достижения хорошей переносимости препаратов и высокой приверженности к лечению присоеди-

няли АРТ, включающую 2 нуклеотидных/нуклеозидных и 1 ненуклеозидный ингибиторы обратной транскриптазы. Медианы количества доз противотуберкулезных препаратов, принятых до ее начала, составляли соответственно 35 и 45. Начало АРТ у пациентов 1-й и 2-й групп сопровождалось развитием синдрома восстановления иммунной системы у 14 (23,7%) и 5 (11,4%) больных, медиана сроков появления первых симптомов составила 25 и 43 дней, в структуре проявлений преобладало обострение туберкулеза: 12 и 4 случая соответственно,  $p > 0,05$ .

На момент выписки из отделения в 1-й группе 38 (64,4%) человек завершили интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии и перешли на лечение в поддерживающую фазу (этап долечивания), 16 (27,1%) больных продолжили интенсивное лечение в амбулаторных условиях, 5 (8,5%) человек успешно закончили весь курс специфической химиотерапии и были переведены в категорию диспансерного наблюдения. Среди пациентов 2-й группы 28 (63,6%) человек были переведены в поддерживающую фазу, 14 (31,8%) продолжили лечение в интенсивной фазе по месту жительства и двое (4,5%) полностью закончили лечение. По представленным показателям статистически значимых различий между группами не было.

Оценку динамики восстановления иммунитета проводили у больных, регулярно принимающих АРТ: 45 человек из 1-й группы и 28 – из 2-й, вирусную нагрузку в процессе лечения контролировали у 34 и 24 пациентов соответственно. Изучали относительное и абсолютное содержание CD4 в различные сроки от начала АРТ: в течение первых 12 месяцев, в период от 1 года до 3-х лет и при длительности лечения 3 года и более. Период наблюдения длился с 2011 г. по 2019 г.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Med-Stat (лицензионный № MS 000029) [13]. При нормальном распределении вычисляли значения средней арифметической и стандартной погрешности, различия определяли при помощи критерия Стьюдента. При отклонении распределения от нормального полученные данные представляли в виде медианы, различия между группами определяли с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Качественные характеристики представляли в виде частоты встречаемости признака (%), различия выявляли с помощью точного метода Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После выписки из стационара прервали АРТ 14 (23,7%) человек из 1-й группы и 16 (36,4%) из

2-й,  $p > 0,05$ , подавляющее большинство пациентов прекратило прием препаратов в течение первого года: 11 (78,6%) и 12 (75,0%),  $p > 0,05$ . Несмотря на различную степень иммуносупрессии перед началом лечения и отказ части больных от АРТ в обеих группах регистрировали достаточно высокую эффективность противотуберкулезной химиотерапии: завершили лечение и были переведены в категорию диспансерного наблюдения 45 (76,3%) человек 1-й группы и 40 (90,9%) человек 2-й группы. Умерли до окончания полного курса противотуберкулезного лечения 14 (23,7%) и 4 (9,1%) человек соответственно. Статистически значимых различий между группами по представленным показателям выявлено не было. Среди причин смерти основное место занимало прогрессирование туберкулеза, расцененное как «неудача лечения»: семь случаев в 1-й группе (из них 3 – мультирезистентный туберкулез (МРТБ), 2 – изониазид-устойчивый) и два – во 2-й (в т.ч. 1 – изониазид-устойчивый). Из других причин смерти в 1-й группе было зафиксировано 3 случая патологии, не связанной с ВИЧ, и по 2 – ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний и бытовых инцидентов. Во 2-й группе от двух последних причин погибло по 1 больному.

Всего за весь период наблюдения из 59 больных 1-й группы умерло 25 (42,4%) человек (14 – до окончания основного курса противотуберкулезной химиотерапии, и 11 – после перевода в категорию наблюдения). Основной причиной смерти после завершения курса лечения стало развитие рецидивов туберкулеза – 5 случаев, из которых все были мультирезистентными, от ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний погибло 2-е больных, от бытовых инцидентов – 4. Частота рецидивов туберкулеза в 1-й группе составила 11,1%. Во 2-й группе из 44 пациентов на конец периода наблюдения умерли 15 (34,1%) человек (4 – до завершения основного курса противотуберкулезного лечения и 11 – после). Причинами смерти больных, переведенных в категорию наблюдения после успешного лечения туберкулеза, стали его рецидивы (4 случая, из которых 3 – мультирезистентные), ВИЧ/СПИД-ассоциированные заболевания (4 случая) и сопутствующая патология, не связанная с ВИЧ (3 случая). Частота рецидивов составила 10,0%. По представленным показателям статистически значимых различий между группами не наблюдалось. Оставшиеся в живых пациенты на момент завершения наблюдения признаков активного туберкулеза и других оппортунистических заболеваний не имели.

Мы оценили состояние пациентов после выписки из стационара с учетом приверженности

к АРТ. Из 1-й группы продолжили принимать антиретровирусные препараты 45 человек, из них до окончания периода наблюдения умерло 14 (31,1%), чаще всего с погибшими происходили бытовые инциденты – 6 случаев, а туберкулез и ВИЧ/СПИД-ассоциированные заболеваний составили по 3 случая. Из 14 больных, прервавших АРТ, умерло 11, основной причиной смерти было прогрессирование туберкулеза (8 случаев), различия достигали статистической значимости при сравнении с больными, продолжившими лечение,  $p=0,036$ . Практически все случаи туберкулеза, приведшие к смерти, были мультирезистентными (7 из 8, в оставшемся случае имела место изониазид-устойчивость).

В группе больных, начавших АРТ при исходном уровне CD4 более 100 кл/мкл, количество лиц, умерших за период наблюдения, также было больше среди тех, кто прервал лечение: 10 из 16 (62,5%) против 5 из 28 (17,6%), однако по указанным показателям, равно как и по структуре смертности, статистически значимых различий между больными, прервавшими АРТ и больными, продолжившими лечение, выявлено не было: у первых от ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний и туберкулеза умерло по 4 пациента (туберкулез в 3-х случаях был мультирезистентным), у продолживших – 2 случая составил туберкулез и один – ВИЧ/СПИД-ассоциированная патология,  $p>0,05$ .

При оценке эффективности АРТ по показателям вирусной нагрузки установлено, что из больных 1-й группы, продолживших регулярный прием АРТ, целевого уровня (менее 40 РНК-копий/мл) достигли 29 (85,3%) человек, медиана

времени наблюдения – 2,7 лет, из больных 2-й группы – 19 (95,0%) человек, медиана наблюдения – 2,5 лет. Неполный охват исследованием и большие цифры наблюдения были обусловлены ограниченными техническими возможностями.

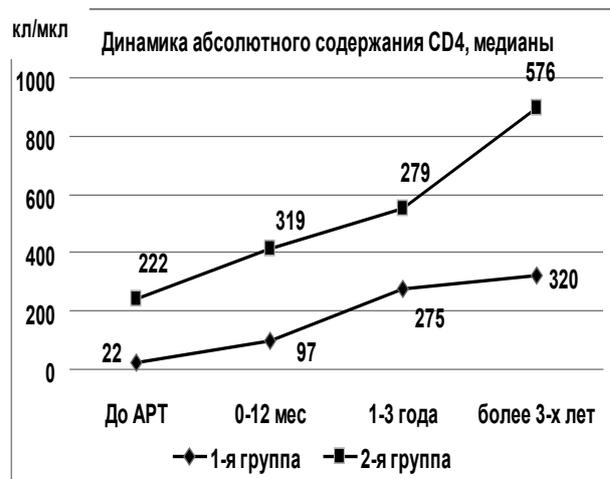
У больных, начавших АРТ при уровне CD4 менее 100 кл/мкл за первые 12 месяцев (медиана – 6 месяцев, обследованы 39 человек) произошло увеличение содержания CD4-лимфоцитов в процентном и в абсолютном содержании, у 19 (48,7%) больных уровень CD4 превысил 100 кл/мкл. Медианы содержания CD4 составили 8,9% и 97 кл/мкл, абсолютные цифровые значения оставались крайне низкими (рис.1).

В этой же группе при длительности АРТ от года до 3-х лет (медиана – 2,2 года, обследованы 27 человек) наблюдалась дальнейшая положительная динамика, медианы содержания CD4 достигали 275 кл/мкл – 16,1%, их количество превысило 100 кл/мкл у 21 (77,8%) больных. После 3-х лет лечения (медиана 4 года, обследован 21 человек), медианы CD4 составляли 320 кл/мкл (22,6%), у 20 (95,2%) человек уровень CD4 превысил 100 кл/мкл.

Во 2-й группе в первый года приема АРТ (медиана – 7 месяцев, обследован 21 человек) зафиксирован менее выраженный прирост процентного и абсолютного содержания CD4, медианы составили 319 кл/мкл – 20,0%, однако абсолютные цифровые значения оставались значительно выше, чем в 1-й группе. В период 1-3 года (медиана – 2,3 лет, обследованы 20 человек) темпы роста CD4 несколько замедлялись, медианы составляли 279 кл/мкл и 22,5%, по цифровым значениям приближаясь к показателям



а



б

Рис. 1. Динамика относительного (а) и абсолютного (б) содержания CD4 в группах пациентов, не прерывавших АРТ.

1-й группы. У лиц, находившихся на АРТ более 3-х лет (медиана – 4,5 лет, обследованы 16 человек), наблюдались уже более высокие показатели CD4 (медианы – 576 кл/мкл и 34,8%), которые заметно превышали соответствующие значения в другой группе,  $p < 0,05$ .

Таким образом, в течение первых трех лет АРТ в результате относительно быстрого прироста CD4 в 1-й группе и замедленного восстановления иммунитета у пациентов 2-й группы происходило некоторое выравнивание процентного и абсолютного содержания CD4-лимфоцитов, однако при длительном лечении увеличение числа клеток было эффективнее пациентов с изначально более высоким их содержанием. Мы проанализировали динамику восстановлению уровня CD4 до значений физиологической нормы (500 кл/мкл и более), результаты представлены на рисунке 2.

В 1-й группе уровень CD4 достигал 566 кл/мкл (18,5%) только через 2,5 года АРТ у одного из 27 (3,7%) обследованных больных. С увеличением длительности лечения до 3-х лет и более удельный вес пациентов с нормальными показателями увеличивался до 23,8% (5 из 21 обследованного). Во 2-й группе в течение первых 12 месяцев не было зафиксировано существенного прироста CD4-лимфоцитов по сравнению с исходными показателями. Так, перед началом АРТ содержание CD4 более 500 кл/мкл имели 3-е больных из 28 (10,7%), через 12 месяцев – 1 из 21 (4,8%). Прием АРТ от 1 года до 3-х лет сопровождался более заметной положительной динамикой, количество таких пациентов увеличилось до 30,0% (6 из 20 обследованных), при длительности АРТ более 3-х лет нормальный уровень CD4 определялся уже у 62,5% (10 из 16 обследованных). Различия между группами по количеству лиц с нормальным содержанием CD4

при длительном (более 3-х лет) приеме АРТ достигали статистической значимости ( $p = 0,047$ ).

Отсутствие роста CD4 на фоне постоянного приема антиретровирусных препаратов сопровождалось определяемой вирусной нагрузкой, что позволило выставить неудачу лечения (иммунологическую, вирусологическую) АРТ с заменой схемы в 1-й группе – у 4-х человек, и во 2-й группе – у 1-го человека.

Таким образом, несмотря на различный, в том числе крайне низкий, уровень CD4 перед началом АРТ и отказ части больных от АРТ после выписки из стационара, 45 (76,3%) пациентов из 1-й группы из 40 (90,9%) из 2-й успешно завершили основной курс противотуберкулезной химиотерапии и были переведены в группу диспансерного наблюдения. Полученные результаты согласуются с работами [14, 15], в которых авторы сообщают об отсутствии зависимости между исходом ко-инфекции туберкулез/ВИЧ и уровнем CD4, и в качестве основных причин неудач в лечении называют тяжелое течение туберкулезного процесса, низкую приверженность, отсутствие или позднее начало АРТ. На основании проведенных исследований мы можем добавить, что при условии своевременной диагностики, адаптации больного к интенсивной медикаментозной нагрузке, формировании высокой приверженности к лечению эффективность химиотерапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных в большой степени зависит от адекватной схемы с учетом профиля медикаментозной чувствительности МБТ. Так, основной причиной смерти больных после выписки из стационара было прогрессирование туберкулеза, который в подавляющем большинстве случаев был представлен мультирезистентными формами: в 1-й группе из категории «неудачи лечения» – в 3-х случаях из 7, из категории

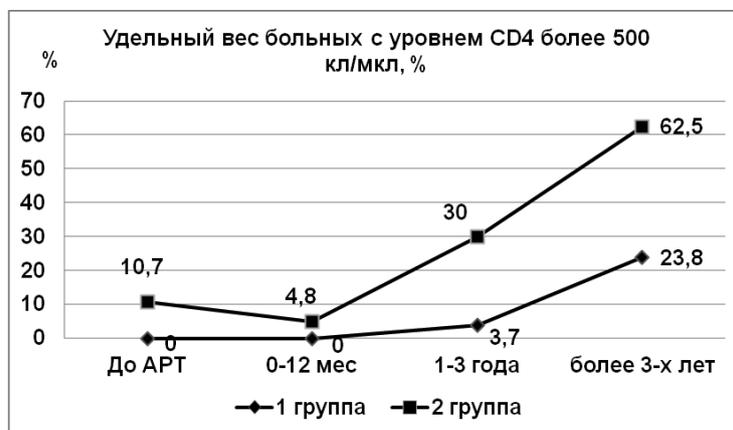


Рис. 2. Динамика удельного веса пациентов, достигших содержания CD4-лимфоцитов 500 и более кл/мкл на фоне непрерывной АРТ, %.

«рецидивы» – все 5 случаев, во 2-й группе – в 3-х случаях рецидивов из 4. Традиционными причинами рецидивов туберкулеза считаются большие остаточные изменения в легочной ткани, отрыв от лечения, преждевременное прекращение противотуберкулезной терапии, особенно у лиц с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, хронические сопутствующие заболевания [16]. В отношении ВИЧ-инфицированных лиц в работах [17, 18] сообщается о более высоких показателях заболеваемости и смертности от МРТБ, в связи с чем данную категорию пациентов предлагается отнести к соответствующей группе повышенного риска. Есть основания полагать, что одной из основных причин рецидивов туберкулеза у них может быть своевременно не диагностированная химиорезистентность МБТ.

Ранее в работах [19] было показано, что снижение смертности от туберкулеза наиболее тесно связано с количеством CD4, при этом показатели значительно хуже среди ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих АРТ. Прерывание АРТ четко ассоциировалось с неблагоприятным исходом в результате прогрессирования ВИЧ/СПИД-ассоциированных заболеваний, в том числе туберкулеза. [20, 21]. Подобные результаты были получены в наших исследованиях, особенно это касалось лиц, начавших АРТ при крайне низком уровне CD4: из 45 больных продолживших АРТ после выписки из стационара, на момент завершения наблюдения оставался жив и не имел признаков активных оппортунистических инфекций 31 пациент (68,9%), тогда как из 14 лиц, прервавших АРТ, оставались в живых 3 человека (21,4%),  $p=0,005$ . Больные, прервавшие АРТ, чаще умирали от туберкулеза и ВИЧ-СПИД-ассоциированных заболеваний,  $p=0,036$ . В группе пациентов, начавших АРТ при более высоком уровне CD4 (100 кл/мкл и выше) из 28 больных, продолживших АРТ, до конца периода наблюдения оставались живы 23 (82,1%), из 16 прервавших – 6 (62,5%), однако в отличие от 1-й группы, достоверных различий по частоте смертельных исходов и причинам смерти между прервавшими и продолжившими АРТ в данной группе не было. Очевидно, при тяжелом иммунодефиците начало АРТ и связанный с ней пусть даже умеренный в цифровом выражении рост количества CD4 играет более заметную роль в снижении частоты развития оппортунистических заболеваний и, соответственно, летальных исходов от них.

Небольшой объем выборки не позволяет сделать окончательный вывод о влиянии степени иммуносупрессии перед началом АРТ на эффективность восстановления иммунитета у больных

ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, однако проведенные исследования показывают, что при исходном уровне CD4, превышающем как минимум 100 кл/мкл, длительное (более 3-х лет) лечение сопровождается более выраженным увеличением количества клеток, уровень которых достигает значений физиологической нормы у большинства пациентов (62,5%). У лиц с крайне низким (менее 100 кл/мкл) содержанием CD4 восстановление иммунитета при соответствующих условиях происходит менее успешно, однако достижение нормального уровня наблюдается у 23,8% пациентов. Главным условием для этого является непрерывное лечение и эффективно работающая схема АРТ. В этом аспекте полученные результаты согласуются с исследованиями [7, 8], в которых авторы показали, что количество CD4 перед АРТ является наиболее важным показателем для прогноза восстановления иммунитета после начала лечения. По мнению [7] высокую прогностическую ценность в плане иммунологического ответа на АРТ имеет абсолютное количество CD4 через 6 месяцев лечения, однако данные выводы были сделаны для ВИЧ-инфицированных лиц, не больных туберкулезом. Мы считаем, что для больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, особенно с глубокой иммуносупрессией (менее 100 кл/мкл), наиболее решающими являются первые 12 месяцев АРТ, поскольку прирост CD4-лимфоцитов тормозится наличием активной туберкулезной инфекции, необходимостью дополнительного приема большого количества противотуберкулезных препаратов, средств для профилактики и лечения оппортунистических инфекций. И хотя при этом АРТ работает менее эффективно, в течение первого года лечения мы наблюдали рост CD4 у всех обследованных пациентов, при этом почти у половины больных (48,7%) количество клеток превысило 100 кл/мкл а у 17,9% больных – 200 кл/мкл. Так же, как и в работах [8], в наших исследованиях более высокий уровень CD4 перед началом АРТ ассоциировался с более эффективным восстановлением иммунитета при длительном лечении (3 года и более), различия между группами по количеству лиц с нормальным содержанием CD4 достигали статистической значимости ( $p=0,047$ ). Суммируя данные литературы и результаты собственных наблюдений можно утверждать, что важными факторами для прогноза эффективности лечения и отдаленных последствий у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ представляются своевременная диагностика и адекватная противотуберкулезная химиотерапия, что, естественно, предполагает и присоединение АРТ в сроки, обозначенные протоколами. В дальнейшем в случае

успешного излечения туберкулеза и длительной непрерывной АРТ уровень CD4 способен достигнуть нормальных значений у 23,8% больных с глубокой (менее 100 кл/мкл) иммуносупрессией и у 62,5% пациентов, начавших АРТ при содержании CD4 более 100/мкл.

## Выводы

1. Несмотря на различную степень иммуносупрессии перед началом лечения и отказ части больных от АРТ после выписки из стационара не было обнаружено различий между группами по эффективности основного курса противотуберкулезной химиотерапии: полностью завершили лечение и были переведены в категорию диспансерного наблюдения 45 (76,3%) человек 1-й группы из 40 (90,9%) человек 2-й группы. Основной причиной смерти больных после выписки из стационара было прогрессирование туберкулеза и других оппортунистических заболеваний, при этом в обеих группах туберкулез в большинстве случаев был представлен мультирезистентными формами: из категории «неудачи лечения» – 3 случая из 9 (33,3%), из категории «рецидивы» соответственно – 8 случаев из 9 (88,9%).

2. К концу периода наблюдения у лиц с исходным количеством CD4 менее 100 кл/мкл прерывание АРТ после выписки из стационара сопровождалось достоверно большим количеством умерших по сравнению с больными продолживших лечение: 11 из 14 (78,6%) против 14 из 45 (31,1%)  $p=0,005$ , а также соответственно более частой смертью от прогрессирования туберкулеза: 3 из 14 (21,4%) против 8 из 11 (72,7%),  $p=0,036$ . У больных, начавших АРТ с уровнем CD4 более 100 кл/мкл, случаи смерти чаще регистрировались среди лиц, прервавших лечение: 10 из 16 (62,5%) против 5 из 28 (17,6%), однако статистически значимых различий по частоте и структуре смертности между прервавшими и продолжившими АРТ не определялось.

3. При непрерывной АРТ в течение более 3-х лет восстановление иммунитета происходило эффективнее у пациентов, начавших лечение с начальным уровнем CD4 более 100 кл/мкл: у 62,5% содержание клеток достигало значений физиологической нормы. У больных, у которых перед началом АРТ содержание CD4 составляло менее 100 кл/мкл, нормальные показатели иммунитета в соответствующие сроки определялись у 23,8% больных,  $p=0,047$ .

**Е.В. Корж<sup>1</sup>, Н.А. Подчос<sup>2</sup>, Л.В. Стрига<sup>2</sup>, Т.С. Извекова<sup>3</sup>, Н.А. Малявко<sup>4</sup>**

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

<sup>2</sup>Республиканская клиническая туберкулезная больница, Донецк

<sup>3</sup>Городской противотуберкулезный диспансер, Донецк

<sup>4</sup>Городской противотуберкулезный диспансер, Макеевка

## РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ, НАЧАВШИМИ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ИММУНОСУПРЕССИИ

Цель исследования – изучить отдаленные последствия динамического наблюдения за больными ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ с различной степенью иммуносупрессии, начавших АРТ в условиях специализированных противотуберкулезных отделений.

Наблюдали 103 больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, которые в отделении начали АРТ, завершили стационарный этап и продолжили лечение амбулаторно: 59 человек с количеством CD4 менее 100 кл/мкл (1-я группа) и 44 человека – более 100 кл/мкл (2-я группа), медианы содержания CD4 – 38,0 кл/мкл (5,0%) и 236,0 кл/мкл (17,6%) соответственно,  $p<0,001$ .

После выписки из отделения прервали АРТ 14 (23,7%) человек из 1-й группы и 16 (36,4%) – из 2-й, успешно завершили курс противотуберкулезного лечения 45 (76,3%) и 40 (90,9%) соответственно,  $p>0,05$ . Основной причиной смерти после выписки был туберкулез, преимущественно мультирезистентный (из категории «неудачи лечения» – 3 случая из 9 (33,3%), из категории «рецидивы» – 8 случаев из 9 (88,9%)). У лиц с количеством CD4 менее 100 кл/мкл прерывание АРТ сопровождалось большим числом умерших по сравнению с больными, продолжившими лечение: 11

из 14 (78,6%) против 14 из 45 (31,1%)  $p=0,005$ , а также более частой смертью от туберкулеза: 3 из 14 (21,4%) против 8 из 11 (72,7%),  $p=0,036$ . У больных, начавших АРТ при содержании CD4 более 100 кл/мкл, статистически значимых различий по соответствующим показателям не было. При непрерывной длительной (более 3-х лет) АРТ у больных 1-й группы уровень CD4 достигал физиологической нормы у 23,8%, у больных 2-й группы – у 62,5%,  $p=0,047$ .

Несмотря на различную степень иммуносупрессии и отказ части больных от АРТ не обнаружено различий между группами по эффективности противотуберкулезной химиотерапии. У больных с исходным уровнем CD4 менее 100 кл/мкл прерывание АРТ сопровождалось повышением летальности и более частой смертью от туберкулеза. При непрерывной АРТ в течение более 3-х лет восстановление иммунитета было эффективнее у пациентов с начальным уровнем CD4 более 100 кл/мкл.

**Ключевые слова:** ко-инфекция туберкуле/ВИЧ, антиретровирусная терапия, динамическое наблюдение.

E.V. Korzh<sup>1</sup>, N.A. Podchoz<sup>2</sup>, L.V. Striga<sup>2</sup>, T.S. Izvekova<sup>3</sup>, N.A. Malyavko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

<sup>2</sup>Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk

<sup>3</sup>City Tuberculosis Hospital, Donetsk

<sup>4</sup>City Tuberculosis Hospital, Makeevka

## RESULTS OF DYNAMIC OBSERVATION OF TB/HIV CO-INFECTED PATIENTS WHO STARTED ANTIRETROVIRAL THERAPY WITH VARIOUS DEGREES OF IMMUNOSUPPRESSION

The aim of the research was to study the long-term consequences of dynamic observation of TB/HIV co-infected patients with varying degrees of immunosuppression who started ART in specialized TB departments.

We observed 103 patients with TB/HIV co-infection who started ART in the department, successfully completed the inpatient stage and continued outpatient treatment: 59 people with CD4 count of less than 100 cells/μL (Group 1) and 44 people with more than 100 cells/μL (Group 2), median CD4 counts were 38.0 cells/μL (5.0%) and 236.0 cells/μL (17.6%), respectively,  $p < 0.001$ .

After discharge from the department, 14 (23.7%) people from group 1 and 16 (36.4%) from group 2 interrupted ART, despite this, respectively 45 (76.3%) and 40 (90.9%) patients successfully completed treatment,  $p > 0.05$ . The main cause of death was tuberculosis, predominantly multidrug-resistant (from the category of "treatment failure" – 3 cases out of 9 (33.3%), from the category "relapses" – 8 cases out of 9 (88.9%)). In patients with a baseline CD4 count of less than 100 cells/μL, interruption of ART was accompanied by a higher number of deaths compared with patients who continued treatment: 11

out of 14 (78.6%) vs. 14 out of 45 (31.1%)  $p = 0.005$ , and also more frequent death from tuberculosis: 3 out of 14 (21.4%) vs. 8 out of 11 (72.7%),  $p = 0.036$ . In patients who started ART with a CD4 count of more than 100 cells/μL, had no statistically differences in the corresponding parameters. After more than 3 years of ART, among patients who started treatment with CD4 counts of more than 100 cells/μL, their level reached the physiological norm in 62.5%, among patients with a CD4 count of less than 100 cells/μL, normal CD4 were determined at the appropriate time in 23.8%,  $p = 0.047$ .

Despite varying immunosuppression and refusal of some patients from ART, there were no differences in antituberculosis treatment efficacy. In patients with a baseline CD4 count of less than 100 cells/μL, discontinuation of ART was associated with increased mortality and more frequent death from tuberculosis. Immune reconstitution with continuous ART for more than 3 years was effective in patients with a baseline CD4 count of more than 100 cells/μL.

**Key words:** tuberculosis/HIV co-infection, antiretroviral therapy, dynamic observation.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации. ВИЧ-инфекция у взрослых. 2017. 65.
2. Bajpai R., Chaturvedi H., Jayaseelan L. et al. Effects of Antiretroviral Therapy on the Survival of Human Immunodeficiency Virus-positive Adult Patients in Andhra Pradesh, India: A Retrospective Cohort Study, 2007-2013. *J Prev Med Public Health*. 2016; 49 (6): 394-405. doi: 10.3961/jpmph.16.073
3. Zheng Z., Nehl E.J., Geng W., Meng Q., Zhu Q. Impact of antiretroviral therapy on mid-and-long term survival among people living with HIV/AIDS in Guangxi, Southern China – A cohort study. *Eur J Intern Med*. 2017; 37: e40-e43. doi: 10.1016/j.ejim.2016.09.022
4. Bijker R., Kiertiburanakul S., Kumarasamy N. et al. Survival after long-term ART exposure: findings from an Asian patient population retained in care beyond 5 years on ART. *Antivir Ther*. 2020; 25 (3): 131-142. doi: 10.3851/IMP3358
5. Корж Е.В., Подчос Н.А., Стрига Л.В. и др. Эффективность лечения и рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с глубокой иммуносупрессией, начавших антиретровирусную терапию. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (10): 11-18. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-11-18
6. Hunt P.W., Deeks S.G., Rodriguez B. et al. Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003; 17 (13): 1907-1915. doi: 10.1097/00002030-200309050-00009
7. Moore D.M., Harris R., Lima V. et al. Effect of baseline CD4 cell counts on the clinical significance of short-term immunologic response to antiretroviral therapy in individuals with virologic suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 52 (3): 357-363. doi: 10.1097/

## REFERENCES

1. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. VICH-infektsiya u vzroslykh. 2017. 65 (in Russian).
2. Bajpai R., Chaturvedi H., Jayaseelan L. et al. Effects of Antiretroviral Therapy on the Survival of Human Immunodeficiency Virus-positive Adult Patients in Andhra Pradesh, India: A Retrospective Cohort Study, 2007-2013. *J Prev Med Public Health*. 2016; 49 (6): 394-405. doi: 10.3961/jpmph.16.073
3. Zheng Z., Nehl E.J., Geng W., Meng Q., Zhu Q. Impact of antiretroviral therapy on mid-and-long term survival among people living with HIV/AIDS in Guangxi, Southern China – A cohort study. *Eur J Intern Med*. 2017; 37: e40-e43. doi: 10.1016/j.ejim.2016.09.022
4. Bijker R., Kiertiburanakul S., Kumarasamy N. et al. Survival after long-term ART exposure: findings from an Asian patient population retained in care beyond 5 years on ART. *Antivir Ther*. 2020; 25 (3): 131-142. doi: 10.3851/IMP3358
5. Korzh E.V., Podchos N.A., Striga L.V. i dr. Effektivnost' lecheniya i retsidivy tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiei s glubokoi immunosupressiei, nachavshikh antiretrovirusnuyu terapiyu. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2020; 98 (10): 11-18 (in Russian). doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-11-18
6. Hunt P.W., Deeks S.G., Rodriguez B. et al. Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003; 17 (13): 1907-1915. doi: 10.1097/00002030-200309050-00009
7. Moore D.M., Harris R., Lima V. et al. Effect of baseline CD4 cell counts on the clinical significance of short-term immunologic response to antiretroviral therapy in individuals with virologic suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 52 (3): 357-363. doi: 10.1097/

- QAI.0b013e3181b62933
8. Stirrup O.T., Copas A.J., Phillips A.N. et al. Predictors of CD4 cell recovery following initiation of antiretroviral therapy among HIV-1 positive patients with well-estimated dates of seroconversion. *HIV Med.* 2018; 19 (3): 184-194. doi: 10.1111/hiv.12567
  9. Smith C.J., Sabin C.A., Youle M.S. et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2004; 190 (10): 1860-1868. doi: 10.1086/425075
  10. Andersen A.B., Range N.S., Changalucha J. et al. CD4 lymphocyte dynamics in Tanzanian pulmonary tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *BMC Infect Dis.* 2012; 12: 66. doi: 10.1186/1471-2334-12-66
  11. Bayabil S., Seyoum A. Joint Modeling in Detecting Predictors of CD4 Cell Count and Status of Tuberculosis Among People Living with HIV/AIDS Under HAART at Felege Hiwot Teaching and Specialized Hospital, North-West Ethiopia. *HIV AIDS (Auckl).* 2021; 13: 527-537. doi: 10.2147/HIV.S307069
  12. Wanchu A., Kuttiatt V.S., Sharma A. et al. CD4 cell count recovery in HIV/TB co-infected patients versus TB uninfected HIV patients. *Indian Journal of Pathology and Microbiology.* 2010; 53 (4): 745-749.
  13. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк; 2006. 214.
  14. Мордык А.В., Ситникова С.В., Пузырева Л.В. Влияние иммунного статуса, стадии и терапии ВИЧ-инфекции на исход стационарного этапа лечения у пациентов с сочетанной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция. *Инфекция и иммунитет.* 2016; 6 (1): 81-86. doi: 10.15789/2220-7619-2016-1-81-86
  15. Мордык А.В., Иванова О.Г. Ситникова С.В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: причины неудач в лечении. *Омский научный вестник.* 2015; 144 (2): 23-26.
  16. Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н. Причины рецидивов туберкулеза легких. *Астраханский медицинский журнал.* 2014; 9 (1): 125-130.
  17. Singh A., Prasad R., Balasubramanian V., Gupta N. Drug-Resistant Tuberculosis and HIV Infection: Current Perspectives. *HIV AIDS (Auckl).* 2020; 12: 9-31. doi: 10.2147/HIV.S193059
  18. Sultana Z.Z., Hoque F.U., Beyene J. et al. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021; 21 (1): 51. doi: 10.1186/s12879-020-05749-2
  19. Kaplan R., Hermans S., Caldwell J. et al. HIV and TB co-infection in the ART era: CD4 count distributions and TB case fatality in Cape Town. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 356. doi: 10.1186/s12879-018-3256-9
  20. Захарова Н.Г., Дворак С.И., Плавинский С.Л. и др. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВАПТ. Часть 1. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015; 7 (3): 48-55. doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-3-48-55
  21. Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Савченко М.А. Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2015; 7 (1): 84-89. doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-1-84-89
- QAI.0b013e3181b62933
8. Stirrup O.T., Copas A.J., Phillips A.N. et al. Predictors of CD4 cell recovery following initiation of antiretroviral therapy among HIV-1 positive patients with well-estimated dates of seroconversion. *HIV Med.* 2018; 19 (3): 184-194. doi: 10.1111/hiv.12567
  9. Smith C.J., Sabin C.A., Youle M.S. et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2004; 190 (10): 1860-1868. doi: 10.1086/425075
  10. Andersen A.B., Range N.S., Changalucha J. et al. CD4 lymphocyte dynamics in Tanzanian pulmonary tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *BMC Infect Dis.* 2012; 12: 66. doi: 10.1186/1471-2334-12-66
  11. Bayabil S., Seyoum A. Joint Modeling in Detecting Predictors of CD4 Cell Count and Status of Tuberculosis Among People Living with HIV/AIDS Under HAART at Felege Hiwot Teaching and Specialized Hospital, North-West Ethiopia. *HIV AIDS (Auckl).* 2021; 13: 527-537. doi: 10.2147/HIV.S307069
  12. Wanchu A., Kuttiatt V.S., Sharma A. et al. CD4 cell count recovery in HIV/TB co-infected patients versus TB uninfected HIV patients. *Indian Journal of Pathology and Microbiology.* 2010; 53 (4): 745-749.
  13. Lyakh Yu.E., Gur'yanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. Osnovy komp'yuterno biostatistiki. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat. Donetsk; 2006. 214 (in Russian).
  14. Mordyk A.V., Sitnikova S.V., Puzryeva L.V. Vliyanie immunnogo statusa, stadii i terapii VICH-infektsii na iskhod statsionarnogo etapa lecheniya u patsientov s sochetannoi patologiei tuberkulez/VICH-infektsiya. *Infektsiya i immunitet.* 2016; 6 (1): 81-86 (in Russian). doi: 10.15789/2220-7619-2016-1-81-86
  15. Mordyk A.V., Ivanova O.G. Sitnikova S.V. Tuberkulez v sochetanii s VICH-infektsiei: prichiny neudach v lechenii. *Omskii nauchnyi vestnik.* 2015; 144 (2): 23-26 (in Russian).
  16. Tarasova L.G., Strel'tsova E.N. Prichiny retsidivov tuberkuleza legkikh. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal.* 2014; 9 (1): 125-130 (in Russian).
  17. Singh A., Prasad R., Balasubramanian V., Gupta N. Drug-Resistant Tuberculosis and HIV Infection: Current Perspectives. *HIV AIDS (Auckl).* 2020; 12: 9-31. doi: 10.2147/HIV.S193059
  18. Sultana Z.Z., Hoque F.U., Beyene J. et al. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021; 21 (1): 51. doi: 10.1186/s12879-020-05749-2
  19. Kaplan R., Hermans S., Caldwell J. et al. HIV and TB co-infection in the ART era: CD4 count distributions and TB case fatality in Cape Town. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 356. doi: 10.1186/s12879-018-3256-9
  20. Zakharova N.G., Dvorak S.I., Plavinskii S.L. i dr. Prichiny neblagopriyatnykh iskhodov u bol'nykh s VICH-infektsiei, prini mavshikh VART. Chast' 1. VICH-infektsiya i immunosupressii. 2015; 7 (3): 48-55 (in Russian). doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-3-48-55
  21. Yakovlev A.A., Musatov V.B., Savchenko M.A. Prichiny letal'nykh iskhodov u VICH-infitsirovannykh patsientov, poluchayushchikh antiretrovirusnyuyu terapiyu. *VICH-infektsiya i immunosupressii.* 2015; 7 (1): 84-89 (in Russian). doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-1-84-89

УДК 616-053.2:504.05:613

О.А. Лихобабина, Р.Ф. Махмутов, А.И. Бобровицкая, Ю.В. Пошехонова, Л.А. Захарова

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

## МНОГООБРАЗИЕ ФАКТОРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В настоящее время многообразие факторов, определяющих состояние здоровья детей как проблема, приобретает особую актуальность для практического здравоохранения. В формировании расстройств психического здоровья населения Донбасса принимают участие несколько групп экзогенных факторов риска: социально-бытовые, семейно-психологические, образа жизни, алиментарные, профессиональные, макро-экономические, общественно-психологические, экологические.

Недооценка биологической роли макро- и микроэлементов, особенно в организме детей, приводит к развитию «элементозов» как проявлению болезни. Наличие минеральных веществ в организме в строго определенных количествах – непереносимое условие для сохранения здоровья. Особенности окружающей среды способствуют возникновению проблемы экологической патологии [8, 16, 18, 19, 52, 55, 56]. Из 92 встречающихся в природе химических элементов 81 присутствует в организме человека. Минеральные вещества входят в состав всех жидкостей и тканей, регулируя биохимические процессы [33, 40]. Они необходимы для нормального функционирования мышечной, сердечно-сосудистой, иммунной, нервной и других систем; принимают участие в синтезе жизненно важных соединений, обменных процессах, кроветворении, пищеварении, нейтрализации продуктов обмена; входят в состав ферментов, гормонов (йод – в состав тироксина, цинк – инсулина и половых гормонов), обуславливают их активность [2-4].

Минеральные вещества подразделяются на макро- и микроэлементы. Макроэлементы – вещества, содержание которых превышает 0,01% массы тела. Микроэлементы – вещества, концентрация которых в организме равна или менее 0,01% массы тела (от 0,01 до 0,000000000001%).

В организме имеются тканевые депо, обладающие мощными резервами макроэлементов, тканевые резервы микроэлементов незначительны. Этим объясняются низкие адаптационные возможности организма к дефициту ми-

кроэлементов в пище [11]. Наличие минеральных веществ в организме в строго определенных количествах – непереносимое условие для сохранения здоровья детей – макро- и микроэлементы не синтезируются в организме, а поступают с пищевыми продуктами, водой, воздухом и усваиваются организмом в 15-20% [32, 53].

Количество поступающих минеральных веществ в организм человека зависит, с одной стороны, от их содержания в окружающей среде, с другой стороны, от состояния органов дыхания и пищеварения. Особенностью минерального обмена у детей является не уравновешенность процессов поступления в организм макро- и микроэлементов и их выведения. Органы и системы детей и подростков избирательно концентрируют определенные микроэлементы [32, 53, 54].

В периоде новорожденности увеличено содержание: меди, цинка, алюминия в сером и белом веществе головного мозга; в печени – меди в 16 раз, железа – в 2 раза, то есть возраст так называемого «микроэлементного благополучия» – концентрация многих микроэлементов во много раз выше по сравнению с другими периодами жизни ребенка [34, 40].

Суточная потребность детей в макро- и микроэлементах представлена в таблице 1.

На особую значимость микроэлементов в биологических процессах организма впервые обратил внимание академик В.И. Вернадский – некоторые химические элементы жизненно необходимы живому организму [7].

Поэтому макро- и микроэлементы делятся на: эссенциальные – жизненно необходимые, условно эссенциальные, токсичные и потенциально токсичные химические элементы [33, 39]. В мире не существует единого мнения о биологической роли химических элементов в зависимости от их физиологического или патологиче-

Таблица 1.

Суточная потребность детей в макро- и микроэлементах [33]

Макро- и микроэлементы	Возраст детей, лет						
	0-0,5	0,5-1	1-3	4-6	7-10	11-14 мальчики	11-14 девочки
Ca (мг)	400	600	800	800	800	1200	1200
P (мг)	300	500	800	800	800	1200	1200
Fe (мг)	5	10	10	10	10	12	15
Cu (мг)	0,4-0,6	0,6-0,7	0,8-0,9	0,9-1,0	1-2	1,5-2,5	1,5-2,5
B (мг)	0,3	0,4	0,7	0,9	1,0	1,3	1,1
Zn (мг)	5	5	10	10	20	15	12
Mn (мг)	0,3-0,6	0,6-1,0	1,0-1,5	1,5-2,0	2,0-3,0	2,0-5,0	2,0-5,0
I (мкг)	40	50	70	90	120	150	150
Mo (мкг)	15-30	20-40	30-75	50-150	50-150	75-250	75-250
Se (мкг)	10	15	20	20	30	40	45
Cu (мкг)	10-40	20-60	20-80	30-120	50-200	50-200	50-200

ского воздействия на организм особенно детский [39, 41, 54, 57].

Основные эффекты воздействия химических «потенциально токсичных» и токсичных элементов на организм детей и подростков представлены в таблице 3.

Согласно данным таблиц 2 и 3 установлено, что микроэлементы необходимы организму только в оптимальном количестве [37]. Наличие их патологической концентрации приводит к «функциональной поломке», то есть вызывает не биологический, а токсический эффект. Нарушения обмена веществ и проявления в виде болезни, по сути, являются причиной развития токсико-фармакологического воспалительного процесса. В тоже время, некоторые исследователи считают, что «эссенциальные» химические элементы при определенных условиях приобретают «токсичность», а «токсичные» химические элементы в малых концентрациях – «жизненно необходимую» для организма [33].

Химические элементы, которые необходимы человеку в определенном содержании и соотношении, входят в состав жидкостей и тканей, ферментов, витаминов и гормонов. Регулируют более 50 тысяч биохимических процессов, принимают участие в синтезе жизненно важных соединений, обменных процессах, кроветворении, пищеварении, нейтрализации продуктов обмена, важны для нормального функционирования мышечной, иммунной, нервной, сердечно-сосудистой системы [33, 39].

Поэтому дальнейшее изучение биологической роли химических элементов, загрязняю-

щих окружающую среду, является наиболее актуальным для современной гигиены и педиатрии, а новые научные исследования, уточняющие значимость макро- и микроэлементов в этиопатогенезе заболеваний инфекционной и соматической патологии, позволят повысить эффективность лечения, оптимизировать проведение реабилитационных и профилактических мероприятий.

Особую актуальность на современном этапе приобрел термин «тяжелые металлы» – это широкая группа химических элементов, загрязняющих окружающую среду [13, 35, 36, 47]. К тяжелым металлам относят свинец, кадмий, железо, ртуть, медь, кобальт, цинк [20, 47, 48].

Научные исследования по оценке влияния загрязнения окружающей среды на здоровье детского населения малочисленные. Известно, что попадание из воздуха, воды и пищи токсичных и/или потенциально токсичных веществ в организм способно вызывать острую и хроническую интоксикацию [24, 25, 31]. Установлено влияние на биоэлектрические процессы в миокарде, приводящие к возникновению учащения ритма сердца, токсичных (бария, свинца, кадмия), потенциально токсичных (никеля, стронция, мышьяка), эссенциальных (калия, магния, кальция, марганца, селена, железа, цинка, фосфора) химических элементов [4, 12, 26, 29, 30, 36, 37, 49, 50]. При этом данные клинических исследований немногочисленные особенно у детей.

Весомость вклада тяжелых металлов в заболеваемость и смертность взрослого и детского населения, проживающего в экокризисных

**Таблица 2.**  
Значимость эссенциальных химических элементов для организма детей и подростков [41]

Химические элементы	Эссенциальные – жизненно необходимые
Zn (Цинк)	Иммунитет; функциональное состояние поджелудочной и предстательной желез; рост; половые гормоны.
Cu (Медь)	Эластичность сосудов; функциональное состояние нервной системы, щитовидной железы, суставов; ритм сердечной деятельности.
Mn (Марганец)	Функциональное состояние нервной системы, поджелудочной железы; состояние кожи, костной ткани; уровень сенсibilизации.
Mg (Магний)	Функциональное состояние сердца и сосудов; свертываемость крови; функционирование почек, желчевыводящих путей, нервной системы.
Cr (Хром)	Антистрессовая защита; регуляция содержания глюкозы в крови.

**Таблица 3.**  
Основные эффекты химических потенциально токсичных и токсичных элементов на организм детей и подростков [32]

Химические элементы	Воздействия химических потенциально токсичных и токсичных элементов на организм
As (Мышьяк)	Хроническая анемия, аллергозы
Sr (Стронций)	Уровская болезнь, стронциевый рахит (хрупкость костей).
Sh (Сурьма)	Иммунодефицит.
Cd (Кадмий)	Прогрессирующее поражение почек – развитие почечной недостаточности.
Hg (Ртуть)	Тремор, гингивит, почечная недостаточность.
Pb (Свинец)	Астено-невротический синдром, анемия, артериальная гипертензия, заболевания желудочно-кишечного тракта, злокачественные опухоли.
Tl (Таллий)	Выпадение волос.

регионах Донбасса, возрастает, в виде нарушения репродуктивной функции у женщин [14, 15, 29, 30, 38, 43, 44], увеличения заболеваемости и смертности при патологии сердечно-сосудистой системы, расстройства психического здоровья [1, 9, 10, 17, 22, 23, 27, 28, 45].

Одним из наиболее изученных механизмов антиатерогенного действия витамина D является регулирование иммунной/воспалительной реакции в интиме сосудов [21]. Противовоспалительный эффект витамина D реализуется разными путями. Витамин D ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, вследствие чего предупреждает их морфологические изменения и секрецию ими воспалительных молекул. Воздействие витамина D на иммунокомпетентные и гладкомышечные клетки сопровождается подавлением экспрессии ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и повышением синтеза противовоспалительного ИЛ-10 [5, 6, 21].

Williams D. M., et al. (2000 г.) изучив взаимосвязи дефицита витамина D и факторов сердечно-сосудистого риска установили, что предиктором сердечно-сосудистых рисков у детей и подростков является уровень кальция в крови, а не уровень витамина D [51].

Влияние тяжелых металлов на расстройства психики и поведения детского населения техногенного региона в условиях последствий стрессиндуцированных состояний выступает также как первостепенная гигиеническая проблема, без комплексного решения которой не могут эффективно проводиться как реабилитационные, так и профилактические мероприятия по охране психического здоровья особенно детей и подростков техногенного региона Донбасса [36, 42].

Среди детей отмечались более высокие уровни распространенности расстройства психики и поведения детей по сравнению с взрослыми и подростками: в военный стабильный период превысили таковые в довоенный и военный переходный период ( $p < 0,01$ ). Аналогичные закономерности отмечаются и в отношении заболеваемости расстройствами психики и поведения детей, однако ввиду малой численности выборки по районам и вариабельности результатов по годам выявить значимые межгрупповые различия не удается – речь идет о тенденциях.

Поэтому при оценке распространенности расстройства психики и поведения детей следует акцент делать на распространенность указанной патологии.

**Таблица 4.**

Распространенность расстройств психики и поведения среди детей и подростков г. Донецка, (M±m, ‰)

Группы		Период		
		I – довоенный (2010-2013)	II – военный переходный (2014-2016)	III – военный стабильный (2017-2020)
<b>Дети</b>				
Пострадавшие от боевых действий	мальчики	449,06±8,46	478,80±7,50*	517,06±16,46*
	девочки	340,86±19,53	255,30±15,00#	231,20 ±11,13#
	Всего	394,96±10,99	367,15±8,75*	374,13±3,79*
Пострадавшие от загрязнения тяжелыми металлами	мальчики	517,60±±16,46	470,96±7,50*	239,04±9,53*
	девочки	197,80±11,13	255,30±7,30*	449,00±11,73*
	всего	357,43±14,79	363,13±7,40#	344,02±20,69#
Не пострадавшие от боевых действий	мальчики	421,15±6,15	399,50±17,40#	402,25±32,86#
	девочки	285,4±11,85	268,20±20,75#	316,15±48,40#
	всего	353,27±9,00	333,85±19,07#	359,20±10,63#
<b>Подростки</b>				
Пострадавшие от боевых действий	мальчики	230,0±15,44	280,16±16,40*	356,10±20,04*
	девочки	59,93±9,46	94,30±18,530*	167,60±12,36*
	всего	115,73±3,11	169,80±18,73*	259,70±16,40*
Пострадавшие от загрязнения тяжелыми металлами	мальчики	327,46±4,96	351,40±15,63*	418,70±17,97*
	девочки	84,53± 9,30	120,43±19,40*	184,43±12,33*
	всего	178,90±9,46	220,10±12,13*	200,03±9,03*
Не пострадавшие от боевых действий	мальчики	176,65±7,2	198,05±14,00*	212,50±12,95*
	девочки	49,80±1,94	85,20±9,50*	116,25±20,15*
	всего	114,45±10,70	141,25±12,10*	186,85±14,35*

*Примечание:* \* – различия между показателями достоверны при p<0,01 – p<0,05; # – различия между показателями не достоверны при p>0,05

Согласно данным таблицы 4, уровень распространенности расстройства психики и поведения детей, пострадавших от боевых действий, превышал в довоенном периоде на 7,0% и 5,2% по сравнению с военным переходным и военным стабильным периодом (p<0,05). Данный показатель наиболее высоким был у мальчиков: в военный переходной и военный стабильный период превышал на 19,8% и 28,5% уровень довоенного периода; девочки имели во все периоды одинаковый уровень распространенности расстройства психики и поведения (p>0,05).

Особенностями детей, пострадавших от загрязнения является то, что уровень распространенности расстройства психики и поведения в довоенном периоде был ниже на 19,8% (военный переходной) и 10,6% (военный стабильный) статистически не достоверно (p>0,05). У мальчи-

ков военного переходного и военного стабильного периода превышал на 7,3% и 27,8% данный показатель довоенного периода; у девочек – на 42,4% и 118,4% соответственно (p<0,05).

Уровень распространенности расстройства психики и поведения подростков, пострадавших от боевых действий, превышал в довоенном периоде данный показатель на 6,6% (мальчики) и на 19,4% (девочки); в военном переходном на 19,8% (мальчики) и снижен на 4,8% (девочки); в военном стабильном периоде превышал на 28,5% (мальчики) и был ниже на 26,8% по сравнению с данными показателями детей группы не пострадавших от боевых действий статистически достоверно (p<0,05)

Уровень распространенности расстройства психики и поведения у пострадавших от боевых действий детей превышал на 11,8% (довоенный

период), 9,9% (военный переходный), 4,2% (военный стабильный) по сравнению с не пострадавшими от боевых действия детей ( $p < 0,05$ ).

Следовательно, дисбаланс в показателях распространенности расстройства психики и поведения детей и подростков определяется продолжительным психоэмоциональным напряжением, гормональной перестройкой, изменением характера питания. Все большее значение приобретают высокая ранняя интеллектуализация современного подростка, антропогенные влияния (экологическое неблагополучие), миграционные процессы в связи с локальными боевыми действиями.

Таким образом, загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами – марганцем, мышьяком, таллием – является важным индикатором

риска расстройств психики и поведения детского населения. Ведущим фактором выступают последствия стресс-индуцированных состояний у детей, усугубляющих действие экологических факторов. Для предупреждения неблагоприятного влияния тяжелых металлов на показатели психического здоровья детского населения наиболее перспективным путем представляется разработка программ оптимизации стратегических подходов к оценке состояния у детей с расстройствами адаптации. Наряду с этим необходимо оценить изменения показателей состояния здоровья в условиях последствий стресс-индуцированных состояний от продолжающихся боевых действий и пандемии COVID-19 инфекции.

---

*О.А. Лихобабина, Р.Ф. Махмутов, А.И. Бобровицкая, Ю.В. Пошехонова, Л.А. Захарова*

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

#### **МНОГООБРАЗИЕ ФАКТОРОВ ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами (марганцем, мышьяком, таллием) является важным индикатором риска расстройств психики и поведения детского населения. Ведущим фактором выступают последствия стресс-индуцированных состояний у детей, усугубляющих действие экологических факторов. Для предупреждения неблагоприятного влияния тяжелых металлов на показатели психического здоровья детского населения наиболее перспективным путем представляется разработка программ

оптимизации стратегических подходов к оценке состояния у детей с расстройствами адаптации. Наряду с этим необходимо оценить изменения показателей состояния здоровья в условиях последствий стресс-индуцированных состояний при продолжающихся боевых действиях и пандемии COVID-19 инфекции.

**Ключевые слова:** экология, тяжелые металлы, стресс-индуцированные состояния, COVID-19 инфекция, дети.

---

*O.A. Likhobabina, R.F. Makhmutov, A.I. Bobrovitskaya, J.V. Poshehonova, L.A. Zakharova*

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

#### **VARIETY OF FACTORS DETERMINING THE STATE OF THE ORGANISM OF CHILDREN AND ADOLESCENTS**

Environmental pollution with heavy metals (manganese, arsenic, thallium) is an important indicator of the risk of mental disorders and behavior of the child population. The leading factor is the consequences of stress-induced conditions in children, which exacerbate the effect of environmental factors. To prevent the adverse effect of heavy metals on the indicators of the mental health of the child population, the most promising way

is to develop programs to optimize strategic approaches to assessing the state of children with adjustment disorders. Along with this, it is necessary to assess changes in health indicators in the context of the consequences of stress-induced conditions during ongoing hostilities and the COVID-19 pandemic.

**Key words:** ecology, heavy metals, stress-induced conditions, COVID-19 infection, children.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Артюхов И.П., Галактионова М.Ю. Клинико-социальные аспекты нарушений ритма и проводимости сердца у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2010; 2: 20-24.
2. Батаева Е.В., Батаев В.А., Морозова Н.И. Краткий курс неорганической химии: учебное пособие. 3-е изд. испр., доп. М.: МАКС Пресс; 2008. 68.
3. Башкірова Л. Біологічна роль деяких есенційних макро- та мікроелементів (огляд). *Ліки України*. 2004; 10:59-65.
4. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца. *Анналы аритмологии*. 2014; 11, 3: 176-184.
5. Бут Г. Микроэлементы и их роль в обеспечении иммунного ответа. *Новости медицины и фармации*. 2008; 4 (235): 13.
6. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В., Ежелева М.И., Науменко Ю.В. Медико-экологические аспекты здоровья. *Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта*. 2021; 2 (22): 18-38.
7. Вернадский В. И. Химическое строение биосферы Земли и ее окружения. М.: Наука; 1987. 339.
8. Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В., Турчанинова М.С. Микроэлементозы у детского населения мегаполиса: эпидемиологическая характеристика и возможности профилактики. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2011; 90, 1: 96-101.
9. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Алексеев А.В. Молекулярные механизмы апоптоза. Структура комплекса цитохрома С с кардиолипином. *Биохимия*. 2013; 10: 1391-1404.
10. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. *Успехи биологической химии*. 2009; 49: 341-388.
11. Войнар А.О. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Наука; 1965. 544.
12. Глебов А.Н., Висмонт Ф.И. Патолофизиология нарушений ритма сердца: учеб.-метод. Пособие. Минск: БГМУ; 2014. 39.
13. Глушкова Е.М., Матвиенко А.Г. Определение некоторых тяжелых металлов в волосах жителей Донецкого региона методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Достижения в области аналитической, судебно-медицинской, клинической токсикологии и наркологии: сборник научных статей Всеукраинской научно-практ. конф. с международным участием. Запорожье: ЗГМУ; 2007. Вып. XX: 268-271.
14. Горгошидзе Б.Е. Вопросы медицинской элементологии и значение определения микроэлементов в биосубстратах для диагностики и профилактики заболеваний репродуктивной системы. *Экспериментальная и клиническая медицина*. 2006; 6 (31): 60-63.
15. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Дегтяренко Е.В., Казарян К.Т. Эпидемиологические аспекты атопического хейлита на фоне дисэлементоза у детей г. Донецка. *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2022; Т. 31, 1: 14-18.
16. Гресь Н.А., Скальный А.В. Биоэлементный статус населения Беларуси: экологические, физиологические и патологические аспекты. Минск: Харвест; 2011. 352.
17. Демикова Н.С., Кобринский Б.А. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации. М.: ООО «Пресс-Арт»; 2011. 236.
18. Копачевский В.Д., Кривошеева М.А., Боброва Л.А., Бойков В.Н., Астровская Г.И. Диагностика состояния человеческого организма по результатам анализа волос на лазерном анализаторе элементного состава LEA-S500. *Поликлиника*. 2015; 6 (1): 91-92.
19. Зайнуллин В.Г., Боднар И.С. Экологически обусловленная заболеваемость детского населения Республики Коми. *Теоретическая и прикладная экология*. 2012; 2: 128-134.
20. Зенин В.В. Тяжелый металл: возможен ли всеобщий отказ от свинца? *Экология и жизнь*. 2009; 7/8: 109-113.
21. Поворознюк В.В., Снежицкий В.А., Янковская Л.В.,

**REFERENCES**

1. Artyukhov I.P., Galaktionova M.Yu. Kliniko-sotsial'nye aspekty narushenii ritma i provodimosti serdtsa u detei. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2010; 2: 20-24 (in Russian).
2. Bataeva E.V., Bataev V.A., Morozova N.I. Kratkii kurs neorganicheskoi khimii: uchebnoe posobie. 3-e izd. ispr., dop. M.: MAKS Press; 2008. 68 (in Russian).
3. Bashkirova L. Biologichna rol' deyakikh esentsiinikh makro- ta mikroelementiv (oglyad). *Liki Ukraïni*. 2004; 10:59-65 (in Russian).
4. Bokeriya O.L., Akhobekov A.A. Ionnye kanaly i ikh rol' v razvitii narushenii ritma serdtsa. *Annaly aritmologii*. 2014; 11, 3: 176-184 (in Russian).
5. But G. Mikroelementy i ikh rol' v obespechenii immunnogo otveta. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2008; 4 (235): 13 (in Russian).
6. Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaya A.V., Ezheleva M.I., Naumenko Yu.V. Mediko-ekologicheskie aspekty zdorov'ya. *Zdorov'e cheloveka, teoriya i metodika fizicheskoi kul'tury i sporta*. 2021; 2 (22): 18-38 (in Russian).
7. Vernadskii V. I. Khimicheskoe stroenie biosfery Zemli i ee okruzheniya. M.: Nauka; 1987. 339 (in Russian).
8. Vil'ms E.A., Turchaninov D.V., Turchaninova M.S. Mikroelementozy u detskogo naseleniya megapolisa: epidemiologicheskaya kharakteristika i vozmozhnosti profilaktiki. *Pediatrics. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2011; 90, 1: 96-101 (in Russian).
9. Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V., Alekseev A.V. Molekulyarnye mekhanizmy apoptoza. *Struktura kompleksa tsi-tokhroma S s kardioliipinom*. *Biokhimiya*. 2013; 10: 1391-1404 (in Russian).
10. Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V. Svobodnye radikaly i kletochnaya khemilyuminestsentsiya. *Uspekhi biologicheskoi khimii*. 2009; 49: 341-388 (in Russian).
11. Voinar A.O. Biologicheskaya rol' mikroelementov v organizme zhivotnykh i cheloveka. M.: Nauka; 1965. 544 (in Russian).
12. Glebov A.N., Vismont F.I. Patofiziologiya narushenii ritma serdtsa: ucheb.-metod. Posobie. Minsk: BGMU; 2014. 39 (in Russian).
13. Glushkova E.M., Matvienko A.G. Opredelenie nekotorykh tyazhelykh metallov v volosakh zhitelei Donetskogo regiona metodom atomno-absorbtsionnoi spektrometrii. *Dostizheniya v oblasti analiticheskoi, sudebno-meditsinskoi, klinicheskoi toksikologii i narkologii: sbornik nauchnykh statei Vseukrainskoi nauchno-prakt. konf. s mezhdunarodnym uchastiem*. Zaporozh'e: ZGMU; 2007. Vyp. XX: 268-271 (in Russian).
14. Gorgoshidze B.E. Voprosy meditsinskoi elementologii i znachenie opredeleniya mikroelementov v biosubstratakh dlya diagnostiki i profilaktiki zaboлевanii reproduktivnoi sistemy. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2006; 6 (31): 60-63 (in Russian).
15. Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Degtyarenko E.V., Kazaryan K.T. Epidemiologicheskie aspekty atopicheskogo kheilita na fone diselementoza u detei g. Donetska. *Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny*. 2022; T. 31, 1: 14-18 (in Russian).
16. Gres' N.A., Skal'nyi A.V. Bioelementnyi status naseleniya Belarusi: ekologicheskie, fiziologicheskie i patologicheskie aspekty. Minsk: Kharvest; 2011. 352 (in Russian).
17. Demikova N.S., Kobrinskii B.A. Epidemiologicheskii monitoring vrozhdennykh porokov razvitiya v Rossiiskoi Federatsii. M.: ООО «Press-Art»; 2011. 236 (in Russian).
18. Kopachevskii V.D., Krivosheeva M.A., Bobrova L.A., Boikov V.N., Astrovskaya G.I. Diagnostika sostoyaniya chelovecheskogo organizma po rezul'tatam analiza volos na lazernom analizatore elementnogo sostava LEA-S500. *Poliklinika*. 2015; 6 (1): 91-92 (in Russian).
19. Zainullin V.G., Bodnar' I.S. Ekologicheski obuslovlennaya zabolevaemost' detskogo naseleniya Respubliki Komi. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*. 2012; 2: 128-134 (in Russian).
20. Zenin V.V. Tyazhelyi metall: vozmozhhen li vseobshchii otkaz ot svintsya? *Ekologiya i zhizn'*. 2009; 7/8: 109-113 (in Russian).

- Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015; 2: 6-14.
22. Решетняк О.А., Евстафьева И.А., Евстафьева Е.В., Гружевская В.Ф. Значения кадмия, калия и кальция для функционального состояния сердечно-сосудистой системы спортсменов. Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского, серия «Биология, химия». 2010; 23, 3: 129-135.
  23. Иванова И. Л., Лучанинова В. Н., Гнеденкова Л. Г. Исследования биологических жидкостей у детей с заболеваниями респираторной системы. Клиническая лабораторная диагностика. 2012; 7-8: 45-47.
  24. Иванова Н.В., Аксенова В.М. Оценка состояния эндотенной интоксикации у детей, проживающих в регионах экологического неблагополучия. Материалы научной сессии Пермского гос. медицинской академии. Пермь; 2000: 173-174.
  25. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В., Евтущенко Е.И. и др. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения: взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечно-сосудистой системы. Чита; 2021. 231.
  26. Шубина О.С., Бардин В.С., Мельникова Н.А., Киреева Ю.В. Изменения морфологического состояния сердца крыс в условиях хронической интоксикации ацетатом свинца. Фундаментальные исследования. 2011; 7: 230-232.
  27. Каладзе Н.Н., Сизова М.А., Семеренко Л.А. Особенности физического развития детей с экстрасистолической аритмией. Современная педиатрия. 2012; 4: 78-81.
  28. Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. К вопросу о метаболических нарушениях у детей со сниженным уровнем витамина D и ожирением. Лечащий врач. 2014; 3: 10-17.
  29. Коваль О.П. Вроджені вади серця та магістральних судин у дітей: вміст токсичних металів та металоїдів в тканинах кардіоваскулярної системи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Київ; 2015. 19.
  30. Ковтун О.П., Плотникова И.А., Анохина Л.А. Клинико-гематологические отклонения в состоянии здоровья детей, обусловленные воздействием свинца. Медицина труда и промышленная экология. 2010; 2: 29-35.
  31. Лужников Е.А., Кабанова С.А., Гольдфар Ю.С., Богопольский П.М., Остапенко Ю.Н. и др. К периодизации истории клинической токсикологии в России. Токсикологический вестник. 2015; 5: 2-9.
  32. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина; 1991. 496.
  33. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. Санкт-Петербург; 2008. 544.
  34. Чайка В.К., Батман Ю.А., Козинский А.В. Обмен макро- и микроэлементов у новорожденных детей в Донецком регионе. Медико-социальные проблемы семьи. 2006; 11, 3: 68-77.
  35. Джaparидзе Дж.И., Шавгулидзе Н.В., Хавтаси Н.С., Енукидзе Л.Г., Харисчаршвили И.З. Определение тяжелых металлов в волосах человека методами дифференциальной импульсной полярографии и рентгеновской флуоресцентной спектроскопии. Укр. журнал з проблем медицини і праці. 2008; 2: 58-63.
  36. Ластков Д.О., Бессмертный А.Н., Павлович Л.В., Оборнев Л.Е. Профилактика влияния загрязнений тяжелыми металлами почвы и поверхностных водоисточников на здоровье населения. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2017; 21, 2: 175-176.
  37. Радыш И.В., Скальный А.В. Введение в медицинскую элементологию: учебное пособие. М.: Издательство Российского Университета дружбы народов; 2015. 200.
  38. Силаев А.А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у потомства крыс, подвергавшихся воздействию бария. Гигиена и санитария. 1974; 8: 62-64.
  21. Povoroznyuk V.V., Snezhitskii V.A., Yankovskaya L.V., Mailyan E.A., Reznichenko N.A., Mailyan D.E. Znachenie vitamina D v patogeneze serdechno-sosudistykh zabol-evanii. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo med-itsinskogo universiteta. 2015; 2: 6-14 (in Russian).
  22. Reshetnyak O.A., Evstaf'eva I.A., Evstaf'eva E.V., Gru-zhevskaya V.F. Znacheniya kadmiya, kaliya i kal'tsiya dlya funktsional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudis-toy sistemy sportsmenov. Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V. I. Vernad'skogo, seriya «Biologiya, khimiya». 2010; 23, 3: 129-135 (in Russian).
  23. Ivanova I. L., Luchaninova V. N., Gnedenkova L. G. Issle-dovaniya biologicheskikh zhidkostei u detei s zabol-evaniyami respiratornoi sistemy. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2012; 7-8: 45-47 (in Russian).
  24. Ivanova N.V., Aksenova V.M. Otsenka sostoyaniya endo-gennoi intoksikatsii u detei, prozhivayushchikh v region-akh ekologicheskogo neblagopoluchiya. Materialy nauch-noi sessii Permskogo gos. meditsinskoi akademii. Perm'; 2000: 173-174 (in Russian).
  25. Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaya A.V., Evtushen-ko E.I. i dr. Vliyanie zagryazneniya okruzhayushchei sredy na sostoyanie zdorov'ya naseleniya: vzaimosvyaz' dis-elementoza s razlichnoi patologiei serdechno-sosudisto-y sistemy. Chita; 2021. 231 (in Russian).
  26. Shubina O.S., Bardin V.S., Mel'nikova N.A., Kireeva Yu.V. Izmeneniya morfologicheskogo sostoyaniya serdtsa krysv usloviyakh khronicheskoi intoksikatsii atsetatom svints-a. Fundamental'nye issledovaniya. 2011; 7: 230-232 (in Rus-sian).
  27. Kaladze N.N., Sizova M.A., Semerenko L.A. Osobennosti fizicheskogo razvitiya detei s ekstrasistolicheskoi aritmiei. Sovremennaya pediatriya. 2012; 4: 78-81 (in Russian).
  28. Nikitina I.L., Todieva A.M., Karonova T.L., Grineva E.N. K voprosu o metabolicheskikh narusheniyakh u detei so sni-zhennym urovnem vitamina D i ozhireniem. Lechashchii vrach. 2014; 3: 10-17 (in Russian).
  29. Koval' O.P. Vrodzheni vadi sertsya ta magistral'nikh sudin u ditei: vmist toksichnikh metaliv ta metaloidiv v tkani-nakh kardiovaskulyarnoї sistemi: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kiiv; 2015. 19 (in Ukrainian).
  30. Kovtun O.P., Plotnikova I.A., Anokhina L.A. Kliniko-ge-matologicheskie otkloneniya v sostoyanii zdorov'ya de-tei, obuslovlennye vozdeistviem svints-a. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2010; 2: 29-35 (in Russian).
  31. Luzhnikov E.A., Kabanova S.A., Gol'dfar Yu.S., Bogopol'skii P.M., Ostapenko Yu.N. i dr. K periodizatsii is-torii klinicheskoi toksikologii v Rossii. Toksikologicheskii vestnik. 2015; 5: 2-9 (in Russian).
  32. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Storchkova L.S. Mikroelementozy cheloveka: etiologiya, klassifikatsi-ya, organopatologiya. M.: Meditsina; 1991. 496 (in Rus-sian).
  33. Oberlis D., Kharland B., Skal'nyi A. Biologicheskaya rol' makro- i mikroelementov u cheloveka i zhivotnykh. Sankt-Peterburg; 2008. 544 (in Russian).
  34. Chaika V.K., Batman Yu.A., Kozinskii A.V. Obmen makro- i mikroelementov u novorozhdenykh detei v Donetsk-om regione. Mediko-sotsial'nye problemy sem'i. 2006; 11, 3: 68-77 (in Russian).
  35. Dzhaparidze Dzh.I., Shavgulidze N.V., Khavta-si N.S., Enukidze L.G., Kharischarishvili I.Z. Opredele-nie tyazhelykh metallov v volosakh cheloveka metodami differentsial'noi impul'snoi polyarografii i rentgenovskoi fluo-retsentnoi spektroskopii. Ukr. zhurnal z problem meditsini i pratsi. 2008; 2: 58-63 (in Russian).
  36. Lastkov D.O., Bessmertnyi A.N., Pavlovich L.V., Obor-nev L.E. Profilaktika vliyaniya zagryaznenii tyazhelymi metallami pochvy i poverkhnostnykh vodoistochnikov na zdorov'e naseleniya. Vestnik gigieny i epidemiologii. 2017; 21, 2: 175-176 (in Russian).
  37. Radysh I.V., Skal'nyi A.V. Vvedenie v meditsinskuyu ele-mentologiyu: uchebnoe posobie. M.: Izdatel'stvo Rossiisko-go Universiteta druzhby narodov; 2015. 200 (in Russian).
  38. Silaev A.A. Funktsional'noe sostoyanie serdechno-sosud-istoi sistemy u potomstva krysv, podvergavshikh-sya vozdeistviyu bariya. Gigiena i sanitariya. 1974; 8: 62-64 (in Rus-

39. Скальный А.В., Рудаков И.О. Биоэлементы в медицине. М.; 2004. 271.
40. Скальный А.В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученные методом ИСП-АЭС (АНО Центр биотической медицины). Микроэлементы в медицине. 2003; 4: 55-56.
41. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.; 2004. 215.
42. Агарков В.И., Евтушенко Е.И., Мустафина А.А., Кудымов П.В. Современные закономерности возникновения и распространения болезней среди подростков в условиях Донбасса. Украина. Здоровье нации. 2009; 1-2 (9-10): 112-119.
43. Агарков В.И., Грищенко С.В., Антропова О.С., Лихобабина О.А., Коктышев И.В. Современные закономерности формирования болезней системы кровообращения среди городского взрослого населения в условиях промышленного Донбасса с полиэкстремальной средой обитания. Донецкие чтения 2016. Образование, наука и вызовы современности. Материалы I Международной научной конференции. Донецк; 2016; 1: 12-14.
44. Залата О.А., Евстафьева Е.В., Слюсаренко А.Е., Слюсаренко А.В., Козлов К. Содержание химических элементов (кальций, стронций, свинец) в волосах детей 12-13 лет из разных регионов Украины. Здоровье ребенка. 2010; 4 (25): 58-62.
45. Сухарева Г. Э. Аритмии у новорожденных (часть 2). Неонатология, хирургия и перинатальная медицина. 2014; 4, 1 (11): 94-97.
46. Тымченко С.Л., Негериш А.В. Вариабельность сердечного ритма 15-16 летних школьников в связи с содержанием тяжелых металлов в организме. Перспективы медицины та біології. 2011; III, 1 (додаток): 116-120.
47. Пуркан М. А. Гигиеническое значение тяжелых металлов и их определение в биосубстратах детей. Гигиена и санитария. 2000; 4: 3-6.
48. Эллиенхорн Метью Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. М.: Медицина; 2003; 2: 1029.
49. Shubina O.S., Melnikova N.A., Liferenko O.V., Bardin V.S. Effect of chronic lead intoxication on formed elements morphology and some biochemical parameters of blood plasma of white rats. 3rd International Conference on Science and Technology. London: SCIEURO; 2013: 323-333.
50. Alissa E.M., ferns G.A. Heavy metal poisoning and cardiovascular disease. J. Toxicol.; 2011. 21.
51. Donkin S.G., Ohlson D.L., Teaf C.M. Properties and effects of metals. Williams Phillip L., Robert C. James, Stephen H. Roberts. Principles of toxicology. Toronto (Canada); 2000: 325-344.
52. Chowdhury R., Ramond A., O'Keeffe L.M., Shahzad S., Kunutsor S.K., et al. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018; 362: 3310.
53. Panhwar A.H., Kazi T.G., Afridi H.I., Shaikh H.R., Arain S.A., et al. Evaluation of calcium and magnesium in scalp hair samples of population consuming different drinking water: risk of kidney stone. Biol. Trace Elem. Res. 2013; 156, 1-3: 67-73.
54. Ugarte A., Abrego Z., Unceta N., Goicolea M.A. Evaluation of the bioaccumulation of trace elements in tuna species by correlation analysis between their concentrations in muscle and first dorsal spine using microwave-assisted digestion and ICP-MS. International Journal of Environmental Analytical Chemistry. 2011; 92, 15: 1761-1775.
55. Dzubow R.C., Sonawane B., Bullock M.B., Landrigan P.J. Issues and challenges for determining environmental risk factors and causes of disease among children. Encyclopedia of Environmental Health. Edit. Waltham, MA. Five-Volume Set. N.Y.: Elsevier; 2011: 304-307.
56. Akesson A., Barregard L., Bergdahl I.A., Nordberg G.F., Nordberg M., et al. Non-renal effects and the risk assessment of environmental cadmium exposure. Environ. Health Perspect. 2014; 122: 431-438.
57. Trace elements in human nutrition and health / Full report WHO. Geneva; 1996. 361.
39. Skal'nyi A.V., Rudakov I.O. Bioelementy v meditsine. M.; 2004. 271 (in Russian).
40. Skal'nyi A.V. Referentnye znacheniya kontsentratsii khimicheskikh elementov v volosakh, poluchennyye metodom ISP-AES (ANO Tsentr bioticheskoi meditsiny). Mikroelementy v meditsine. 2003; 4: 55-56 (in Russian).
41. Skal'nyi A.V. Khimicheskie elementy v fiziologii i ekologii cheloveka. M.; 2004. 215 (in Russian).
42. Agarkov V.I., Evtushenko E.I., Mustafina A.A., Kudymov P.V. Sovremennyye zakonovernosti vozniknoveniya i rasprostraneniya boleznei sredi podrostkov v usloviyakh Donbassa. Ukraina. Zdorov'e natsii. 2009; 1-2 (9-10): 112-119 (in Russian).
43. Agarkov V.I., Grishchenko S.V., Antropova O.S., Likhobabina O.A., Koktyshchik I.V. Sovremennyye zakonovernosti formirovaniya boleznei sistemy krovoobrashcheniya sredi gorodskogo vzroslogo naseleniya v usloviyakh promyshlennogo Donbassa s poliektremal'noi sredoi obitaniya. Donetskie chteniya 2016. Obrazovanie, nauka i vyzovy sovremennosti. Materialy I Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii. Donetsk; 2016; 1: 12-14 (in Russian).
44. Zalata O.A., Evstaf'eva E.V., Slyusarenko A.E., Slyusarenko A.V., Kozlov K. Soderzhanie khimicheskikh elementov (kal'tsii, strontsii, svinets) v volosakh detei 12-13 let iz raznykh regionov Ukrainy. Zdorov'e rebenka. 2010; 4 (25): 58-62 (in Russian).
45. Sukhareva G. E. Aritmii u novorozhdennykh (chast' 2). Neonatologiya, khirurgiya i perinatal'naya meditsina. 2014; 4, 1 (11): 94-97 (in Russian).
46. Tymchenko S.L., Negerish A.V. Variabel'nost' serdechnogo ritma 15-16 letnikh shkol'nikov v svyazi s soderzhaniiem tyazhelykh metallov v organizme. Perspektivi meditsini ta biologii. 2011; III, 1 (dodatok): 116-120 (in Russian).
47. Tsurkan M. A. Gigienicheskoe znachenie tyazhelykh metallov i ikh opredelenie v biosubstratakh detei. Gigiena i sanitariya. 2000; 4: 3-6 (in Russian).
48. Ellenkhorn Met'yu Dzh. Meditsinskaya toksikologiya: diagnostika i lechenie otravlenii u cheloveka. M.: Meditsina; 2003; 2: 1029 (in Russian).
49. Shubina O.S., Melnikova N.A., Liferenko O.V., Bardin V.S. Effect of chronic lead intoxication on formed elements morphology and some biochemical parameters of blood plasma of white rats. 3rd International Conference on Science and Technology. London: SCIEURO; 2013: 323-333.
50. Alissa E.M., ferns G.A. Heavy metal poisoning and cardiovascular disease. J. Toxicol.; 2011. 21.
51. Donkin S.G., Ohlson D.L., Teaf C.M. Properties and effects of metals. Williams Phillip L., Robert C. James, Stephen H. Roberts. Principles of toxicology. Toronto (Canada); 2000: 325-344.
52. Chowdhury R., Ramond A., O'Keeffe L.M., Shahzad S., Kunutsor S.K., et al. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018; 362: 3310.
53. Panhwar A.H., Kazi T.G., Afridi H.I., Shaikh H.R., Arain S.A., et al. Evaluation of calcium and magnesium in scalp hair samples of population consuming different drinking water: risk of kidney stone. Biol. Trace Elem. Res. 2013; 156, 1-3: 67-73.
54. Ugarte A., Abrego Z., Unceta N., Goicolea M.A. Evaluation of the bioaccumulation of trace elements in tuna species by correlation analysis between their concentrations in muscle and first dorsal spine using microwave-assisted digestion and ICP-MS. International Journal of Environmental Analytical Chemistry. 2011; 92, 15: 1761-1775.
55. Dzubow R.C., Sonawane B., Bullock M.B., Landrigan P.J. Issues and challenges for determining environmental risk factors and causes of disease among children. Encyclopedia of Environmental Health. Edit. Waltham, MA. Five-Volume Set. N.Y.: Elsevier; 2011: 304-307.
56. Akesson A., Barregard L., Bergdahl I.A., Nordberg G.F., Nordberg M., et al. Non-renal effects and the risk assessment of environmental cadmium exposure. Environ. Health Perspect. 2014; 122: 431-438.
57. Trace elements in human nutrition and health / Full report WHO. Geneva; 1996. 361.

УДК 616.155.294-06+615.22

Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская, А.В. Приколота, А.А. Калуга, А.Н. Гончаров, Е.А. Субботина

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

## ИЗОЛИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) являются одними из наиболее часто выписываемых препаратов. С каждым годом количество назначений ИАПФ неуклонно растет. Например, в Великобритании в 2011 г. на их долю приходилось 6% всех выписываемых лекарственных препаратов [1]. В этой стране в 2013 г. рамиприл был самым часто продаваемым антигипертензивным препаратом с более чем 24 млн назначений [2].

Назначение препаратов группы ИАПФ показано пациентам с различными заболеваниями: с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, диабетом и хронической болезнью почек [3]. Эффективность их применения, проявляющаяся снижением сердечнососудистой заболеваемости и смертности, доказана многочисленными клиническими исследованиями [4]. Длительный опыт использования ИАПФ в повседневной практике предоставил возможность изучить фармакодинамические особенности отдельных представителей класса, включая наиболее распространенные побочные эффекты, к которым относятся кашель, головокружение и артериальная гипотензия [5]. К дозозависимым эффектам класса относят гиперкалиемию, нарушение функции почек (особенно при реноваскулярной гипертензии), ангионевротический отек и тератогенность [6].

Имеются единичные упоминания о гематологических нарушениях и, в частности, тромбоцитопении при терапии ИАПФ [7-10]. В основном ранее опубликованные сообщения касаются тромбоцитопении на фоне приема каптоприла [8-10].

### Обсуждение лекарственно-индуцированной тромбоцитопении

Впервые лекарственно-индуцированной тромбоцитопенией (ЛИТ) была описана более 140 лет назад W.H. Viper, который отметил появление пурпуры у пациентов, принимающих хинин [11]. Общая заболеваемость ЛИТ составляет до 10 случаев на 1 млн человек в год с повышенным риском развития в отделениях реанимации

(около 25% пациентов) [12]. N. George et al. [13] в 1998 г. составили список лекарственных препаратов, вызывающих тромбоцитопению, который в дальнейшем постоянно обновляется. В настоящее время известно более 300 препаратов с как минимум одним подтвержденным или подозреваемым случаем тромбоцитопении, ассоциированной с лекарственной терапией. Среди препаратов, вызывающих ЛИТ, различные антимикробные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, иммунодепрессанты, а также средства, широко используемые в кардиологической практике, включая  $\beta$ -адреноблокаторы (окспренолол), антиаритмические препараты (прокаиамид, хинидин, амиодарон), диуретики, антагонисты кальция (амлодипин), сердечные гликозиды и др. [14, 15]. Имеются ограниченные сведения в отношении возможности отдельных представителей ИАПФ вызывать тромбоцитопению [15, 16]. Мы нашли несколько описаний случаев развития тромбоцитопении на фоне применения каптоприла [8-10]. Сообщений о ЛИТ, как осложнение терапии периндоприлом, нами не обнаружено, хотя в подробных описаниях возможных побочных эффектов ИАПФ вообще и периндоприла в частности указывается возможность подавлять костномозговое кроветворение, вызывать анемию, нейтропению и тромбоцитопению [5, 16].

Риск развития ЛИТ варьирует в широком диапазоне и зависит от конкретного лекарственного вещества. Например, при использовании триметоприма/сульфаметоксазола (ко-тримоксазол) риск развития ЛИТ достигает 38 случаев на 1 млн, а при лечении хинином или хинидином – 26 случаев на 1 млн пациентов [12].

### Механизмы развития тромбоцитопении

Механизмы развития ЛИТ можно разделить на иммунологические и неиммунологические [18]. Иммунологический механизм ЛИТ обу-

словлен гуморальным иммунным ответом против антигенов тромбоцитов, который вызывает повышенное разрушение/потребление тромбоцитов и/или нарушение их продукции [12]. Неиммунологический механизм развития ЛИТ заключается в прямом цитотоксическом воздействии молекул препарата на мегакариоциты (описано для тиазидных диуретиков, этанола и др.), что приводит к нарушению мегакариопоза. Кроме того, этот механизм может вызывать ускоренную элиминацию тромбоцитов за счет прямой стимуляции апоптоза [14, 19, 20]. Комплексы специфических гликопротеинов (GP) плазмы, такие как GPIIb/IIIa и GPIb/IX, являются наиболее распространенными антигенами мишенями в случаях ЛИТ.

#### **Клиническая картина и диагностика**

В среднем ЛИТ развивается через 5-10 дней после первого приема препарата, но иногда клинические признаки (снижение количества тромбоцитов, кровотечение или тромбоз) могут проявиться сразу после введения лекарства. У пациентов могут наблюдаться экхимозы, петехии, пурпура, гематурия, носовые кровотечения, кровоточивость десен. В ряде случаев развиваются желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из мочеполовой системы, а так же внутричерепные и легочные кровотечения [11].

Диагностические тесты, позволяющие не только обнаружить наличие, но и установить специфичность лекарственно-зависимых антител в отношении конкретного лекарственного препарата доступны только в специализированных лабораториях (методы иммуноферментного анализа – ELISA, иммунопреципитации-Вестерн-блоттинга – IP-WB и др.), поэтому диагностика ЛИТ требует высокой клинической настороженности, тщательного обследования больного [21, 22].

Для постановки диагноза разработано 5 клинических критериев ЛИТ:

- 1) начало приема препарата за 5-10 дней и более до развития тромбоцитопении;
- 2) нормализация уровня тромбоцитов после отмены препарата;
- 3) возобновление приема других препаратов после отмены ассоциированного с тромбоцитопенией лекарственного средства сопровождается устойчиво нормальным уровнем тромбоцитов;
- 4) исключены другие причины тромбоцитопении;
- 5) повторный прием установленного препарата вызывает рецидив тромбоцитопении [14, 18].

На практике определить точную причину ЛИТ бывает достаточно сложно, из-за имею-

щихся сопутствующих заболеваний, одновременного приема нескольких препаратов, также способных вызвать ее развитие.

#### **Лабораторная диагностика**

Лабораторные методы исследования должны быть направлены в первую очередь на исключение немедикаментозных причин тромбоцитопении. Общий анализ крови и мазок периферической крови позволяют исключить ложную тромбоцитопению, обусловленную агрегацией тромбоцитов *in vitro*, определить, является ли тромбоцитопения изолированной или сопровождается снижением других форменных элементов крови, измерить средний объем тромбоцитов [23]. Другой важной характеристикой является скорость снижения тромбоцитов, когда тромбоцитопения развивается постепенно, на протяжении нескольких недель, или имеет острое начало (в течение нескольких дней), что в таком случае наводит на мысль об иммунном ответе.

В дальнейшем следует провести обследование на предмет развития ДВС-синдрома, тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры или гемолитико-уремического синдрома [11]. При вышеперечисленных состояниях наблюдаются множественные гематологические нарушения, тогда как ЛИТ обычно проявляется изолированным снижением уровня тромбоцитов.

Дополнительные методы обследования включают в себя определение маркеров гемолиза, уровней D-димера, фибрина. В случае обнаружения отклонений различных показателей, стоит отдавать предпочтение немедикаментозной этиологии тромбоцитопении, если же аномалий не обнаружено, ЛИТ становится более вероятной [11]. Не следует забывать и об идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, которая также может протекать с изолированным снижением уровня тромбоцитов, поэтому необходимо тщательное клиническое исследование. В некоторых случаях может понадобиться биопсия костного мозга, выполнение иммунологических тестов.

#### **Ведение пациентов с лекарственно-индуцированной тромбоцитопенией**

Лечение включает в себя как можно более быструю отмену препарата, который, предположительно вызвал ЛИТ. В случае приема нескольких лекарств, необходимо отменить все препараты, назначенные в течение последних 2 недель, особенно антибиотики, при необходимости заменить их аналогичными по действию препаратами. Это может быть достигнуто с помощью последовательной отмены препаратов или их замены. Данный подход не применим в случае развития тяжелой тромбоцитопении,

так как продолжающийся прием вызвавшего ЛИТ препарата повышает риск развития тяжелых спонтанных кровотечений. Важной особенностью ЛИТ является обратимость процесса. Уровень тромбоцитов восстанавливается до нормальных значений спустя 4-5 периодов полувыведения лекарственного вещества, в среднем 5-7 дней [20]. Однако при нарушении функции почек или печени время выведение препарата может изменяться. Решение об отмене препарата в каждом случае должно быть индивидуальным и основываться на оценке риска развития тромбоцитопении и (или) кровотечения и вреда от отмены препарата.

Переливание тромбоцитарной массы неэффективно до тех пор, пока лекарственный препарат присутствует в плазме крови. Для пациентов с тяжелой тромбоцитопенией и кровотечением, а также пациентов с высоким риском кровотечений следует рассмотреть возможность введения высоких доз иммуноглобулина [24]. В качестве дополнительных методов лечения можно рассмотреть введение глюкокортикоидов и использование плазмафереза, однако первостепенное значение имеет именно отмена препарата, прием которого вызвал ЛИТ [20].

Ниже приводим собственное наблюдение развития ЛИТ, как осложнения терапии периндоприлом.

Пациент К., 62 лет, в течение 10 лет наблюдался в клинике с диагнозом «ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, СНА2DS2-VASC – 2 балла, HAS-BLED – 1 балл, сердечная недостаточность H2A; гипертоническая болезнь 2 стадия, 1 степень, дополнительный сердечно-сосудистый риск высокий, H1». Во время плановых осмотров периодически сдавал общий анализ крови (ОАК), в котором какие-либо изменения не отмечались. Анамнестических или клинических данных в пользу аутоиммунных или гематологических заболеваний не было. Семейный анамнез на предмет этих заболеваний не отягощен.

До октября 2022 г. принимал валсартан 80 мг в сутки, верошпирон 25 мг в сутки. В начале октября пациент самостоятельно заменил валсартан на периндоприл (4 мг в сутки). В ОАК от 31.10.2022 г.: эритроциты – 4,93 Т/л, гемоглобин – 156 г/л, ЦП – 0,9, лейкоциты – 9,8 Г/л, тромбоциты – 58 х 10<sup>9</sup>/л, средний объем тромбоцитов в крови – 10,1 фемтолитр, общий объем тромбоцитов крови (тромбокрит) – 0,06%, СОЭ – 3 мм/ч, гематокрит 43,9%. Лейкоцитарная формула без особенностей.

Учитывая низкий уровень тромбоцитов, для исключения лабораторной ошибки было реко-

мендовано сдать повторно ОАК и явиться на повторную консультацию через 3 дня.

Пациент осмотрен 03.11.2022 г. Жалобы на момент осмотра отсутствовали. Периндоприл принимал с 5.09.2022 г. в дозировке 4 мг в сутки. Объективно: состояние удовлетворительное. Среднего роста, нормального телосложения (рост 173 см, масса тела 76 кг, ИМТ – 25,4 кг/м<sup>2</sup>). Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, 16 в мин, хрипов нет. Правая граница сердца по правой парастеральной линии, верхняя – 2 межреберье, левая – на 1-1,5 см наружи от левой среднеключичной линии. Деятельность сердца ритмичная, шумов нет. Частота сердечных сокращений 64 в минуту, АД – 125/80 mmHg. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Пульсация периферических артерий сохранена. Периферических отеков нет. Физиологические отклонения не нарушены.

В общем анализе крови: эритроциты – 4,64 Т/л, гемоглобин – 148 г/л, ЦП – 0,9, лейкоциты – 7,64 Г/л, тромбоциты – 45 Г/л, средний объем тромбоцитов в крови – 11,4 фемтолитр, общий объем тромбоцитов крови (тромбокрит) – 0,03%, СОЭ – 2 мм/ч, гематокрит – 43,2%. Лейкоцитарная формула без особенностей. Уровни билирубина, глюкозы крови, мозгового натрийуретического пептида, креатинина, скорость клубочковой, общего холестерина и фракций, триглицеридов, общего белка – в пределах нормы. Длительность кровотечения – 3,5 мин, агрегационная способность тромбоцитов с АДФ – 73%, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 28,5 сек, протромбиновое время – 13 сек, % протромбина по Квику (протромбиновый индекс) – 98, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,1, тромбиновое время – 18 сек, фибриноген – 3,2 г/л, пламиноген – 111%, D-димер количественно – 215 нг/мл. Анализ кала на скрытую кровь отрицательный.

04.11.2022 г. больной осмотрен гематологом. Диагностирована изолированная тромбоцитопения неуточненного генеза. Отсутствие перенесенных инфекционных (в т.ч. вирусных) заболеваний в течение последнего времени, интенсивных физических нагрузок, прививок, хирургических вмешательств позволило предположить идиопатический характер тромбоцитопении. Для уточнения диагноза предложена стеральная пункция и определение антител к тромбоцитам. Однако, от стеральной пункции пациент отказался.

При уточнении анамнестических данных выяснено, что больной не принимает каких-либо

других лекарственных, стимулирующих препаратов, запрещенных веществ, лекарственных трав. На основании имеющихся результатов обследования было высказано предположение о ЛИТ. В качестве препарата, вызвавшего тромбоцитопению, нами заподозрен периндоприл, учитывая, что больной принимал его с начала сентября в отличие от давно используемого верошпирона. С этого дня пациенту было рекомендовано возобновить приём валсартана 80 мг в сутки вместо периндоприла и сдать ОАК через 14 дней.

В ОАК через 14 суток (18.11.2022 г.) тромбоциты – 195 Г/л, средний объем тромбоцитов в крови – 10,1 фемтолитр, общий объем тромбоцитов крови (тромбокрит) – 0,2%. При контроле ОАК 27.12.2022 г. содержание тромбоцитов 212 Г/л, средний объем тромбоцитов в крови – 11,2 фемтолитр, общий объем тромбоцитов крови (тромбокрит) – 0,3%.

Появление тромбоцитопении после назначения периндоприла, нормализация уровня тромбоцитов после его отмены, а также отсутствие очевидных альтернативных причин, способных вызвать тромбоцитопению, позволило диагностировать у больного ЛИТ, вызванную приёмом периндоприла. В дальнейшем пациент чувствовал себя удовлетворительно, жалоб не предъявлял. Рекомендовано продолжить принимать верошпирон и валсартан 80 мг в сутки с выполнением ОАК 1 раз в месяц.

Представленный случай развития ЛИТ у пациента на фоне приема периндоприла, на наш взгляд, интересен по нескольким причинам. Во-первых, снижение числа тромбоцитов более чем в три раза ниже нижней границы нормы (45 Г/л) не сопровождалось какими-либо геморрагическими проявлениями. Развитие тромбоцитопении увеличивает риск геморрагических осложнений от простых экхимозов, петехий до угрожающих жизни внутричерепных, легочных и интраперикардиальных кровотечений. Анализ 247 случаев ЛИТ продемонстрировал, что частота тяжелых и фатальных кровотечений при этом осложнении составила 9% и 0,8% соответственно [18].

Во-вторых, причиной развития изолированной тромбоцитопении вероятнее всего послужил прием периндоприла, который редко вызывает снижение уровня тромбоцитов [7]. По данным крупного мета-анализа с охватом 257 рандомизированных контролируемых исследований по изучению побочных эффектов ИАПФ

относительный риск развития нейтропении по сравнению с группой плацебо составил 0,80 (95% доверительного интервала 0,44-1,46) без упоминания анемии или тромбоцитопении [5]. Мы нашли сведения о том, что в целом ИАПФ могут вызывать гематологические нарушения, включая тромбоцитопению и несколько описаний случаев ЛИТ на фоне терапии каптоприлом [8-10].

Таким образом, гематологические нарушения являются нечастыми осложнениями терапии ИАПФ и, периндоприлом, в частности. Отсутствие полного обследования пациента не позволяет нам однозначно подтвердить диагноз ЛИТ. Не представляется возможным с полной уверенностью исключить дебют идиопатической тромбоцитопении или тромбоцитопении аутоиммунного генеза. Больному не выполнено исследование костного мозга для изучения всех ростков кроветворения и мегакариоцитарного в частности. Отсутствуют данные об исследовании антитромбоцитарных антител, активности металлопротеиназы ADAMTS13. Однако сроки развития тромбоцитопении в нашем случае, хронологическая привязанность с началом приема периндоприла и нормализация уровня тромбоцитов спустя короткое время после его отмены, позволяют предположить ЛИТ, обусловленную применением периндоприла. Наш больной принимал так же и спиронолактон, но срок лечения этим препаратом (больше года) и то, что изменения уровня тромбоцитов (нормализация-норма) произошли на фоне продолжающейся терапии спиронолактона, дают возможность исключить его из препаратов, ответственных за ЛИТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое использование ИАПФ сопровождается увеличением побочных эффектов препаратов, среди которых чаще всего отмечаются артериальная гипотензия, кашель, гиперкалиемия и ангионевротический отёк. В литературе имеются редкие сообщения о гематологических нарушениях на фоне терапии ИАПФ. Приведенный нами случай развития ЛИТ обусловлен, по всей вероятности, приёмом периндоприла. Учитывая эффективность и благоприятный профиль безопасности этого препарата, считаем важным отметить тромбоцитопению, ассоциирующуюся с высоким риском развития геморрагического синдрома.

*Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская, А.В. Приколота, А.А. Калуга, А.Н. Гончаров, Е.А. Субботина*

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

### ИЗОЛИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ

Тромбоцитопения характеризуется снижением количества тромбоцитов менее 150 Г/л, которое сопровождается увеличением риска кровотечений. Одной из причин тромбоцитопении могут быть лекарственные препараты, в том числе различные антимикробные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, иммунодепрессанты, гепарин,  $\beta$ -адреноблокаторы, антиаритмические препараты, диуретики, антагонисты кальция, сердечные гликозиды и др. Распространенность лекарственно-индуцированной тромбоцитопении (ЛИТ) составляет 10 случаев на 1 млн человек в год. К факторам риска относят длительность приема и дозу препарата, пожилой возраст и межлекарственные взаимодействия. Лечение ЛИТ предполагает от-

каз от применения лекарственного препарата, ассоциированного с высоким риском ее развития, или его замену на другой, не вызывающий тромбоцитопению. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента являются широко применяемыми препаратами в клинической практике. Среди побочных эффектов этого класса препаратов тромбоцитопения встречается довольно часто. В литературе описаны лишь единичные случаи ЛИТ фоне приема каптоприла. Мы приводим описание случая развития ЛИТ, как осложнение терапии периндоприлом.

**Ключевые слова:** тромбоцитопения, побочные эффекты, осложнения, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, периндоприл.

*G.G. Taradin, I.V. Rakitskaya, A.V. Prikolota, A.A. Kaluga, A.N. Goncharov, E.A. Subbotina*

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

### ISOLATED THROMBOCYTOPENIA AS A COMPLICATION OF PERINDOPRIL THERAPY

Thrombocytopenia is characterized by a decrease in the number of platelets less than 150 G/l, which is accompanied by an increase in the risk of bleeding. One of the causes of thrombocytopenia may be drugs including various antimicrobials, antiplatelet agents, anticoagulants, immunosuppressants, heparin,  $\beta$ -blockers, antiarrhythmics, diuretics, calcium antagonists, cardiac glycosides, etc. The prevalence of drug-induced thrombocytopenia (DIT) is 10 cases per 1 million people per year. Risk factors include the duration of administration and dose of the drug, old age and drug interactions. Prevention of DIT involves the rejection of the use of a drug associ-

ated with a high risk of its development, or its replacement with another drug that does not give such side effect. Angiotensin converting enzyme inhibitors are widely used drugs in clinical practice. Among the side effects of this class of drugs, thrombocytopenia is quite rarely. There are only isolated cases of DIT in the literature during course of the treatment by captopril. We present a description of the case of the development of DIT as a complication of perindopril therapy.

**Key words:** thrombocytopenia, angiotensin-converting enzyme inhibitors, adverse effects, complications, perindopril.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Vončina L., Strizrep T., Godman B., Bennie M. et al. Influence of demand-side measures to enhance renin-angiotensin prescribing efficiency in Europe: implications for the future. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011; 11 (4): 469-479. doi: 10.1586/erp.11.42.
2. Mahmoudpour S.H., Asselbergs F.W., Souverein P.C. et al. Prescription patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitors for various indications: a UK population-based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84 (10): 2365-2372. doi: 10.1111/bcp.13692.
3. Shrimpton A.J., Walker S.L.M., Ackland G.L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *BJA Educ.* 2020; 20 (11): 362-367. doi: 10.1016/j.bjae.2020.07.004.
4. Otto C.M. Heartbeat: renin-angiotensin system blockade for prevention of cardiovascular disease. *Heart.* 2017; 103 (17): 1305-1307. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312121.
5. Takuathung N.M., Sakuludomkan W., Khatsri R. et al. Adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans: a systematic review and meta-analysis of 378 randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19 (14): 8373. doi: 10.3390/ijerph19148373.
6. Messerli F.H., Bangalore S., Bavishi C., Rimoldi S.F. Angio-

### REFERENCES

1. Vončina L., Strizrep T., Godman B., Bennie M. et al. Influence of demand-side measures to enhance renin-angiotensin prescribing efficiency in Europe: implications for the future. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011; 11 (4): 469-479. doi: 10.1586/erp.11.42.
2. Mahmoudpour S.H., Asselbergs F.W., Souverein P.C. et al. Prescription patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitors for various indications: a UK population-based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84 (10): 2365-2372. doi: 10.1111/bcp.13692.
3. Shrimpton A.J., Walker S.L.M., Ackland G.L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *BJA Educ.* 2020; 20 (11): 362-367. doi: 10.1016/j.bjae.2020.07.004.
4. Otto C.M. Heartbeat: renin-angiotensin system blockade for prevention of cardiovascular disease. *Heart.* 2017; 103 (17): 1305-1307. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312121.
5. Takuathung N.M., Sakuludomkan W., Khatsri R. et al. Adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans: a systematic review and meta-analysis of 378 randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19 (14): 8373. doi: 10.3390/ijerph19148373.
6. Messerli F.H., Bangalore S., Bavishi C., Rimoldi S.F. Angio-

- tensin-Converting Enzyme Inhibitors in hypertension: to use or not to use? *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (13): 1474-1482. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058.
7. Cheung B.M.Y., Lau C.P. Different uses of angiotensin converting enzyme inhibitors. *HK Pract.* 1996; 18: 398-406.
  8. Khan M.A., Bashi S.A., Noah M.S. Captopril associated isolated thrombocytopenia. *Ir Med J.* 1987; 80 (3): 101.
  9. Pujol M., Durán-Suárez J.R., Martín Vega C. et al. Auto-immune thrombocytopenia in three patients treated with captopril. *Vox Sang.* 1989; 57 (3): 218. doi: 10.1111/j.1423-0410.1989.tb00827.x.
  10. Walsh K.P., Branagan J., Walsh M.J. Reversible severe thrombocytopenia associated with captopril therapy. *Ir Med J.* 1986; 79 (2): 43-44.
  11. Kenney B., Stack G. Drug-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133 (2): 309-314. doi: 10.5858/133.2.309.
  12. Curtis B.R. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. *Immunohematology.* 2014; 30 (2): 55-65.
  13. George J.N., Raskob G.E., Shah S.R. et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med.* 1998; 129 (11): 886-890. doi: 10.7326/0003-4819-129-11\_part\_1-199812010-00009.
  14. Marini I., Uzun G., Jamal K., Bakchoul T. Treatment of drug-induced immune thrombocytopenias. *Haematologica.* 2022; 107 (6): 1264-1277. doi: 10.3324/haematol.2021.279484.
  15. Остроумова О.Д., Кравченко Е.В., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019; 28 (4): 56-64. doi: 10.32756/0869-5490-2019-4-56-64.
  16. Sandoz Perindopril Erbumine. Sandoz Canada Inc.; 2019. 57.
  17. Chen R., Suchard M.A., Krumholz H.M. et al. Comparative First-line effectiveness and safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) inhibitors and angiotensin receptor blockers: a multinational cohort study. *Hypertension.* 2021; 78 (3): 591-603. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667.
  18. Bakchoul T., Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 1: 576-583. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.576.
  19. Towhid S.T., Tolios A., Münzer P. et al. Stimulation of platelet apoptosis by balhimycin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 435 (2): 323-326. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.01.120.
  20. Visentin G.P., Liu C.Y. Drug-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21 (4): 685-696. doi: 10.1016/j.hoc.2007.06.005.
  21. Галстян Г.М., Клебанова Е.Е. Диагностика тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 207-217. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200508.
  22. Мазуров А.В., Хаспекова С.Г., Васильев С.А. Диагностика тромбоцитопений. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (7): 4-13. doi: 10.26442/terarkh20189074-13.
  23. Danese E., Montagnana M., Favalaro E.J., Lippi G. Drug-induced thrombocytopenia: mechanisms and laboratory diagnostics. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(3): 264-274. doi: 10.1055/s-0039-1697930.
  24. Tvito A., Bakchoul T., Rowe J.M. et al. Severe and persistent heparin-induced thrombocytopenia despite fondaparinux treatment. *Am J Hematol.* 2015; 90 (7): 675-678. doi: 10.1002/ajh.23971.
  - tensin-Converting Enzyme Inhibitors in hypertension: to use or not to use? *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (13): 1474-1482. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058.
  7. Cheung B.M.Y., Lau C.P. Different uses of angiotensin converting enzyme inhibitors. *HK Pract.* 1996; 18: 398-406.
  8. Khan M.A., Bashi S.A., Noah M.S. Captopril associated isolated thrombocytopenia. *Ir Med J.* 1987; 80 (3): 101.
  9. Pujol M., Durán-Suárez J.R., Martín Vega C. et al. Auto-immune thrombocytopenia in three patients treated with captopril. *Vox Sang.* 1989; 57 (3): 218. doi: 10.1111/j.1423-0410.1989.tb00827.x.
  10. Walsh K.P., Branagan J., Walsh M.J. Reversible severe thrombocytopenia associated with captopril therapy. *Ir Med J.* 1986; 79 (2): 43-44.
  11. Kenney B., Stack G. Drug-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133 (2): 309-314. doi: 10.5858/133.2.309.
  12. Curtis B.R. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. *Immunohematology.* 2014; 30 (2): 55-65.
  13. George J.N., Raskob G.E., Shah S.R. et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med.* 1998; 129 (11): 886-890. doi: 10.7326/0003-4819-129-11\_part\_1-199812010-00009.
  14. Marini I., Uzun G., Jamal K., Bakchoul T. Treatment of drug-induced immune thrombocytopenias. *Haematologica.* 2022; 107 (6): 1264-1277. doi: 10.3324/haematol.2021.279484.
  15. Ostroumova O.D., Kravchenko E.V., Kochetkov A.I. Lekarstvenno-indutsirovannaya trombositopeniya. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2019; 28 (4): 56-64 (in Russian). doi: 10.32756/0869-5490-2019-4-56-64.
  16. Sandoz Perindopril Erbumine. Sandoz Canada Inc.; 2019. 57.
  17. Chen R., Suchard M.A., Krumholz H.M. et al. Comparative First-line effectiveness and safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) inhibitors and angiotensin receptor blockers: a multinational cohort study. *Hypertension.* 2021; 78 (3): 591-603. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667.
  18. Bakchoul T., Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 1: 576-583. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.576.
  19. Towhid S.T., Tolios A., Münzer P. et al. Stimulation of platelet apoptosis by balhimycin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 435 (2): 323-326. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.01.120.
  20. Visentin G.P., Liu C.Y. Drug-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21 (4): 685-696. doi: 10.1016/j.hoc.2007.06.005.
  21. Galstyan G.M., Klebanova E.E. Diagnostika tromboticheskoj trombositopenicheskoj purpury. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020; 92 (12): 207-217 (in Russian). doi: 10.26442/0403660.2020.12.200508.
  22. Mazurov A.V., Khaspekova S.G., Vasil'ev S.A. Diagnostika trombositopenii. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018; 90 (7): 4-13 (in Russian). doi: 10.26442/terarkh20189074-13.
  23. Danese E., Montagnana M., Favalaro E.J., Lippi G. Drug-induced thrombocytopenia: mechanisms and laboratory diagnostics. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(3): 264-274. doi: 10.1055/s-0039-1697930.
  24. Tvito A., Bakchoul T., Rowe J.M. et al. Severe and persistent heparin-induced thrombocytopenia despite fondaparinux treatment. *Am J Hematol.* 2015; 90 (7): 675-678. doi: 10.1002/ajh.23971.

УДК 616.314:616-072.7

В.А. Клёмин, О.С. Сажина, О.А. Ушич

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

## ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ТРАВМИРОВАНИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ СЪЁМНЫМИ ЗУБНЫМИ ПРОТЕЗАМИ – ЦИФРОВАЯ ВЕРСИЯ ПО ВИЗУАЛЬНО-АНАЛОГОВОЙ ШКАЛЕ (NRS)

Точная и объективная оценка боли необходима для диагностики, выбора лечения и оценки дальнейшей его эффективности.

Болевой синдром – один из важнейших при постановке диагноза в условиях оказания медицинской помощи пациенту [1]. В случае протезирования съёмными протезами, при несоответствии внутреннего рельефа базиса к слизистой оболочки возникает осложнение проявляющееся болью. Поскольку боль – это субъективный и многомерный опыт самого человека, оценка болевых ощущений на данный момент представляет собой отдельную серьёзную проблему. Интенсивность и характер боли зависят от психоэмоционального фона, пола, возраста, пластичности нервной системы, нозологии и других факторов. Помимо этого, уровень боли может быть различной величины при оценке врачом и пациентом, что создаёт определённые трудности для оценки клинической ситуации [2].

В современной клинической практике разработан и используется ряд методов и оценки боли: визуально-аналоговая шкала (ВАШ) [3], цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ), невербальная шкала боли [4], вербальная рейтинговая шкала (ВРШ) [5], манчестерская шкала боли [6], опросник боли МакГилла и другие [7].

Интенсивность боли у пациентов при использовании съёмными протезами не оценивали по этим критериям. Это определяет актуальность практического использования одного из критериев для клинической оценки возникающих осложнений по несоответствию ткани протезного ложа тканям протезного ложа. Которое приводит к травмированию слизистой оболочки.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести оценку болевого синдрома у пациентов с пластиночными протезами при травмировании слизистой оболочки полости рта с помощью известной цифровой версии по визуально-аналоговой шкале (NRS).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В поликлинических условиях стоматологической клиники обследованы 30 пациентов (15 мужчин и 15 женщин) при наличии поврежденной слизистой оболочки базисом съёмного протеза [8].

Градации степеней травмирования слизистой [9]:

- 1) изменения не определяются;
- 2) гиперемия;
- 3) эрозия;
- 4) пролежень.

Так как боль субъективна, она может быть оценена только косвенно, на основании самооценки пациента, которая сильно зависит от множества внутренних и внешних факторов. Определение интенсивности боли у одного пациента с использованием различных шкал может дать несколько отличные результаты, поэтому использован один. С целью определения выраженности боли у пациентов мы использовали цифровую рейтинговую шкалу (Numerical Rating Scale, NRS) – предназначены для определения интенсивности острой боли. Шкала представляет собой горизонтальную линию, с расположенными на ней цифрами от 0 до 10, где 0 – «отсутствие боли», 5 – «умеренная боль» и 10 – «сильнейшая боль, какую можно только представить». Шкала удобна для использования на практике, легко воспринимается больными.

При анализе данных были использованы критерии Стьюдента для зависимых выборок, то есть двухсторонний критерий Стьюдента сравнения долей. Все исследования выполнены в среде статистического пакета STATISTICA 10.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Постоянная боль разной степени выраженности наблюдалась у всех пациентов и являлась первоочередной жалобой при обращении.

Анализ данных NRS показал, что вербально пациенты характеризовали болевой синдром по-разному. При этом пациенты отмечали, что имеющаяся боль утомляет, раздражает. Боль по 11-балльной шкале у пациентов при первичном обследовании соответствовала в среднем 5,1 балла, в случае повторных обращений – 2,7 балла ( $p > 0,01$ ).

Таким образом, на основании субъективной оценки боли у обследованных пациентов отмечено наличие болевого синдрома средней степени выраженности. Только 6,6% пациентов оценивали болевой синдром как сильный.

У мужчин показатель составил 4,4 балла, у женщин – 5,2 балла ( $p < 0,01$ ).

О разной степени интенсивности боли в зависимости от пола сообщают многие авторы: в данном случае женщины, по сравнению с мужчинами, более чувствительны к болезненным стимулам, воспринимают клиническую боль с более высокой серьёзностью чаще, чем мужчины [4].

У мужчин отмечена боль при травмировании слизистой оболочки без видимых повреждений – 3,7 балла, при гиперемии – 2,7 балла, при наличии эрозии – 4,9 балла, при формировании пролежня – 3,7 балла ( $p < 0,01$ ). У женщин – 4,5 балла, 4,7 балла, 5,9 балла, 4,5 балла соответственно ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, отмечена наибольшая степень боли при наличии эрозии, как у мужчин, так и у женщин, а минимальная в случае без видимых повреждений слизистой оболочки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объективизация болевого синдрома с помощью цифровой рейтинговой шкалы позволил пациентам при травмировании слизистой оболочки протезного ложа пластиночными протезами выявить различную степень этой величины у мужчин и женщин. Наибольшие показатели отмечены при наличии эрозии.

**В.А. Клёмин, О.С. Сажина, О. А. Ушич**

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

### **ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ТРАВМИРОВАНИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ СЪЁМНЫМИ ЗУБНЫМИ ПРОТЕЗАМИ – ЦИФРОВАЯ ВЕРСИЯ ПО ВИЗУАЛЬНО-АНАЛОГОВОЙ ШКАЛЕ (NRS)**

В статье представлено исследование, посвящённое сравнению эффективности визуально-аналоговой шкалы, при оценке интенсивности острой боли у пациентов. Цель исследования – провести аппроксимационный анализ результатов оценки болевого синдрома у пациентов с пластиночными протезами при травмировании слизистой оболочки полости рта с помощью известной цифровой версии по визуальной – аналоговой шкале (NRS). Материалом исследования является – в поликлинических условиях стоматологической клиники было опрошено по 30 пациен-

тов (15 мужчин и 15 женщин) с беззубыми челюстями, которые восстановлены съёмными пластиночными протезами. Как видно, в ходе исследования нами были получены относительно различные величины болевого синдрома. Исходя из анализа средних баллов NRS, отражающих субъективное восприятие боли пациентами, болевой синдром пациенты оценивали как боль средней интенсивности.

**Ключевые слова:** боль, цифровая рейтинговая шкала numerical Rating Scale, NRS, пластиночный протез.

**V.A. Klyomin, O.S. Sazhina, O.A. Ushich**

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

### **OBJECTIFICATION OF PAIN SYNDROME IN CASE OF INJURY OF THE MUCOUS MEMBRANE WITH REMOVABLE DENTURES IS A DIGITAL VERSION ON A VISUAL-ANALOG SCALE (NRS)**

The article presents a study on comparing the effectiveness of a visual-analog scale in assessing the intensity of acute pain in patients. The aim of the study was to carry out an approximation analysis of the results of pain syndrome assessment in patients with plate prostheses during injury to the oral mucosa using the well-known digital version of the visual -analog scale (NRS). The material of the study is – in the polyclinic conditions of the dental clinic, 30 patients (15 men and 15 women)

with toothless jaws, which were restored with removable plate prostheses, were interviewed. As can be seen, in the course of the study, we obtained relatively different values of pain syndrome. Based on the analysis of the average NRS scores reflecting the subjective perception of pain by patients, patients assessed the pain syndrome as a pain of moderate intensity.

**Key words:** pain, digital Rating Scale, numerical Rating Scale, NRS, plate prosthesis.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Протасов И.С., Боева Е.С. Стандартизация оценки боли. Проблемы восстановительной медицины: Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции. Вып. 1. Воронеж; 2001: 154-156.
2. Клёмин В.А., Кубаренко В.В., Терзи Д.О. Цифровой анализ и оценка стоматологического статуса пациента. LAMBERT Academic Publishing; 2019. 160.
3. Leino K.A., Kuusniemi K.S., Lertola K.K. Comparison of four pain scales in patients with hip fracture or other lower limb trauma. *Acta Anaesthesiol.* 2011; 4: 495-502.
4. Marmo L., Fowler S. Pain assessment tool in the critically ill post-open heart surgery patient population. *Pain Manag Nurs.* 2010; 3:134-140.
5. Philadelphia Panel. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines on Selected Rehabilitation Interventions: Overview and Methodology. 2001; 81: 1629-1640.
6. Lyon F., Boyd R., Mackway-Jones K. The convergent validity of the Manchester Pain Scale. *Emerg Nurse.* 2005; 13 (1): 34-38. doi:10.7748/en2005.04.13.1.34.c1215
7. Berkley K.J. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci.* 1997; 20: 371-380.
8. Клёмин В.А., Комлев А.Г., Комлев А.А. Клинические и лабораторные этапы изготовления зубных протезов: Ортопедический атлас. Донецк: Издатель Заславский А.Ю.; 2012. 128.
9. Клёмин В.А. Усовершенствования методики изготовления съёмных пластиночных протезов с металлическим базисом и фарфоровыми искусственными зубами: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Киев; 1986. 22.

## REFERENCES

1. Protasov I.S., Boeva E.S. Standartizatsiya otsenki boli. *Problemy vosstanovitel'noi meditsiny: Sbornik nauchnykh trudov mezhregional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Vyp. 1. Voronezh; 2001: 154-156 (in Russian).*
2. Klemmin V.A., Kubarenko V.V., Terzi D.O. Tsifrovoy analiz i otsenka stomatologicheskogo statusa patsienta. LAMBERT Academic Publishing; 2019. 160 (in Russian).
3. Leino K.A., Kuusniemi K.S., Lertola K.K. Comparison of four pain scales in patients with hip fracture or other lower limb trauma. *Acta Anaesthesiol.* 2011; 4: 495-502.
4. Marmo L., Fowler S. Pain assessment tool in the critically ill post-open heart surgery patient population. *Pain Manag Nurs.* 2010; 3:134-140.
5. Philadelphia Panel. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines on Selected Rehabilitation Interventions: Overview and Methodology. 2001; 81: 1629-1640.
6. Lyon F., Boyd R., Mackway-Jones K. The convergent validity of the Manchester Pain Scale. *Emerg Nurse.* 2005; 13 (1): 34-38. doi:10.7748/en2005.04.13.1.34.c1215
7. Berkley K.J. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci.* 1997; 20: 371-380.
8. Klemmin V.A., Komlev A.G., Komlev A.A. Klinicheskie i laboratornye etapy izgotovleniya zubnykh protezov: *Ortopedicheskii atlas. Donetsk: Izdatel' Zaslavskii A.Yu.; 2012. 128 (in Russian).*
9. Klemmin V.A. Usovershenstvovaniya metodiki izgotovleniya s»emnykh plastinchnykh protezov s metallicheskim bazisom i farforovymi iskusstvennymi zubami: avtoreferat dis. ... kand. med. nauk. Kiev; 1986. 22 (in Russian).

УДК 616.314.18-002.4-031.81-036.13-085

**С.И. Максютенко, Н.В. Мозговая, Т.С. Осипенкова**

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

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ**

Вопросы лечения заболеваний пародонта составляют важный раздел стоматологии. Анализ показывает высокую распространенность [1, 5, 6] поражения пародонта, которая с возрастом значительно увеличивается. Согласно статистическим данным, у 90% взрослого населения в промышленно развитых странах выявляются более или менее выраженные клинические признаки гингивита, у 50% населения – симптомы пародонтита средней степени тяжести, а 3% населения страдают пародонтитом тяжелой степени. Лечение воспалительных заболеваний пародонта, к которым относят хронический генерализованный пародонтит, должно быть комплексным, этиопатогенетическим, индивидуализированным [2, 7]. Отдаленные результаты пародонтологического лечения зависят не только от методов лечения, применяемых в первой и второй фазах, но и от тщательного наблюдения за процессом регенерации тканей пародонта и регулярных осмотров и контроля выполнения домашней гигиены пациентом. Основными целями и задачами поддерживающей терапии являются: наблюдение за состоянием полости рта, предотвращение рецидива заболеваний тканей пародонта, контроль качества выполнения индивидуальной гигиены [3, 4]. Клинические исследования подтверждают практическую значимость повторных визитов с заболеваниями тканей пародонта.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Оценка эффективности поддерживающего пародонтологического лечения в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Сотрудниками кафедры проведено обследование у 66 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести в возрасте от 32 до 46 лет без сопутствующих соматических заболеваний, которые обратились в период 2018-2019 гг. в Университетскую клинику ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ.

Для оценки эффективности предложенного лечения все пациенты были разделены на 2 сопоставимые группы по полу и возрасту, а также тяжести заболевания основную и контрольную по 33 человека методом «копи-пара». Дизайн исследования был проспективный, сплошной, кагорным методом.

Обследование пародонтологического статуса проведено по общепринятой методике до и после лечения. Состояние тканей пародонта оценивали при помощи клинических и параклинических методов исследования. Из основных клинических методов использовали осмотр и зондирование пародонтальных карманов, клиническое состояние тканей пародонта оценивали по наличию гиперемии, отеку и кровоточения десен, из дополнительных – рентгенографию (прицельную и панорамную) для оценки состояния альвеолярной кости.

Для оценки гигиенического состояния полости рта и пародонтального статуса пациентов, определения эффективности проводимого лечения, помимо визуальной оценки, использовали индекс папиллярно-маргинально-альвеолярный (ПМА), пародонтальный индекс Рассела (ПИ), гигиенический индекс Федорова-Володкиной. Степень воспалительных явлений в деснах определяли с помощью пробы Писарева-Шиллера.

Данные жалоб и анамнеза в группах были идентичными. Пациенты жаловались на неприятный запах изо рта, кровоточивость десен. Давность заболевания от 3 до 11 лет. Объективные данные в основной и контрольной группах до лечения были сопоставимы и не имели реальных отличий. Так, при осмотре полости рта десневые сосочки были отечны, гиперемированы, пародонтальные карманы глубиной 3-5 мм, индекс ПМА варьировал от 30% до 60%.

Лечение пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом начиналось с коррекции индивидуальной гигиены полости рта. Всем

пациентам в основной и контрольной группах было проведено обучение рациональной гигиене полости рта с контролируемой чисткой зубов, профессиональная гигиена полости рта, санация и устранение факторов травмирующих пародонт, традиционный курс комплексного лечения. Далее в основной группе к комплексному традиционному лечению дополняли пародонтологическое лечение, которое проводили каждые 3 месяца. Всем пациентам данной группы проводили: обновление анамнеза, оценку пародонтологического статуса. Клинические этапы поддерживающей терапии включали в себя:

- 1) контроль качества выполнения домашней гигиены и мотивация пациента,
- 2) профессиональную гигиену полости рта,
- 3) полирование пломб и поверхностей зуба,
- 4) использование фторирующих систем для профилактики кариеса и десенситайзеров по показаниям,
- 5) лечение реинфицированных участков.

Оценку эффективности лечения проводили в динамике 6, 12, 24 и 36 месяцев. Оценивали состояние тканей пародонта на основании клинического обследования и данных панорамной и прицельной рентгенографии. Полученные данные обрабатывали методами математической статистики с использованием критерия Стьюдента для несопряженных выборок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения исходного состояния тканей пародонта в исследуемых группах позволили установить, что на момент начального обследования основная и контрольная группы не имели достоверных различий по всем клиническим и параклиническим параметрами, т.е. были соизмеримы ( $p > 0,05$ ).

После первого этапа лечения хронического генерализованного пародонтита у всех пациентов отмечено улучшение состояния тканей пародонта. Пациенты жалоб не предъявляли, отсутствовали симптомы кровоточивости, боли в области десен, запах изо рта. Индекс ПМА снизился с 52,44% до 19,35%, почти в 2,5 раза, пародонтальный индекс Рассела уменьшился в 2 раза, с 2,43 до 1,15.

Результаты отдаленных клинических наблюдений представлены в таблице.

Анализ результатов через 6 месяцев показал, что у 2-х пациентов основной группы отмечено обострение заболевания. При этом клинорентгенологические признаки заболевания соответствовали исходным. Таким больным проводили соответствующий комплекс лечебных мероприятий. Следует отметить, что у 94% пациентов основной группы воспалительно-деструктивный процесс в пародонте стабилизировался – сохранялась положительная динамика всех исследуемых показателей. В контрольной группе у 12% больных зарегистрировано обострение воспаления в пародонте. При этом клинорентгенологические признаки заболевания соответствовали исходным. Ремиссия в этой группе отмечена у 29 больных, что на 6% меньше по сравнению с основной группой. Через 12 месяцев состояние ремиссии отмечено у 29 пациентов основной группы (88%) и 26 пациентов контрольной. Анализ эффективности поддерживающего пародонтологического лечения в комплексной терапии генерализованного пародонтита, проведенный через 2 года, свидетельствует о стабилизации процесса у 82% пациентов основной группы, что на 27% больше по сравнению с соответствующим показателем в группе контроля. При этом в основной

Таблица.

Отдаленные результаты лечения у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом

Период наблюдения	Группы наблюдения	Состояние тканей пародонта	
		Ремиссия (абс. число / %)	Обострение (абс. число / %)
6 месяцев	Основная	31/94	2/6
	Контрольная	29/88	4/12
12 месяцев	Основная	29/88	4/12
	Контрольная	26/79	7/21
24 месяца	Основная	27/82*	6/18
	Контрольная	18/55	15/45
36 месяцев	Основная	26/79*	7/21
	Контрольная	15/49	18/51

Примечание: \* – статистически значимое различие на уровне ( $p < 0,05$ ).

группе не отмечено ухудшение показателей, характеризующих состояние тканей пародонта, а именно: индекса ПМА, пародонтального и гигиенического индексов. На рентгенограммах подтверждалась ремиссия процесса.

Анализ результатов через 3 года показал, что ремиссия в группе, где проводилось поддерживающее лечение, отмечена у 26 пациентов, что на 30% выше по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе.

## ВЫВОДЫ

Применение поддерживающего лечения показало высокую эффективность в лечении и профилактике хронического пародонтита. При его использовании отмечается сокращение случаев рецидивирования заболевания с 51% в контрольной группе до 21% в основной. Таким образом, поддерживающая пародонтальная терапия – абсолютно необходимое условие для обеспечения благоприятных результатов лечения и профилактики рецидивов хронического генерализованного пародонтита.

*С.И. Максютенко, Н.В. Мозговая, Т.С. Осипенкова*

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

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

У 66 пациентов была проведена оценка результатов лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием поддерживающего пародонтологического лечения. Установлено, что использование предложенной терапии позволяет в отдален-

ные сроки (3 года) достичь стабилизации процесса у 79% пациентов, что на 30% выше по сравнению с традиционной методикой.

**Ключевые слова:** хронический генерализованный пародонтит, поддерживающее лечение.

*S.I. Maksyutenko, N.V. Mozgovaya, T.S. Osipenkova*

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

### THE EFFECTIVENESS OF MAINTENANCE THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

In 66 patients, the results of treatment of chronic generalized periodontitis were evaluated using supportive periodontal treatment. It has been established that the use of the proposed therapy allows in the long term (3 years) to achieve stabilization of the process in 79% of

patients, which is 30% higher compared to the traditional method.

**Key words:** chronic generalized periodontitis, supportive treatment.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Грудянов А. И., Овчинникова В. В. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта: Руководство для врачей-стоматологов. М.; 2007. 336.
2. Добровольская П.Э., Ковалёва А.С. Профилактика стоматологических заболеваний в современном обществе. Международный журнал экспериментального образования. 2015; 11 (6): 840-847.
3. Орехова Л.Ю. Заболевания пародонта: руководство для врачей. М.; 2004. 432.
4. Ситдикова О.Ф., Кабилова М.Ф., Губина О.Ф., Ситдикова Л.Х., Порядин А.Ю., Ситдиков Ф.А. Эффективность профилактики заболеваний пародонта среди курсантов ведомственного института. Российская стоматология. 2021; 14: 8-11.
5. Цепов Л.М., Цепова Е.Л., Цепов А.Л. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем. Пародонтология. 2014; 19 (3): 3-6.

## REFERENCES

1. Grudyanov A. I., Ovchinnikova V. V. Profilaktika vospalitel'nykh zabolevanii parodonta: Rukovodstvo dlya vrachei-stomatologov. M.; 2007. 336.
2. Dobrovol'skaya P.E., Kovaleva A.S. Profilaktika stomatologicheskikh zabolevanii v sovremennom obshchestve. Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya. 2015; 11 (6): 840-847.
3. Orekhova L.Yu. Zabolevaniya parodonta: rukovodstvo dlya vrachei. M.; 2004. 432.
4. Sitdikova O.F., Kabirova M.F., Gubina O.F., Sitdikova L.Kh., Poryadin A.Yu., Sitdikov F.A. Effektivnost' profilaktiki zabolevanii parodonta sredi kursantov vedomstvennogo instituta. Rossiiskaya stomatologiya. 2021; 14: 8-11.
5. Tsepov L.M., Tsepova E.L., Tsepov A.L. Parodontit: lokal'nyi ochag ser'eznykh problem. Parodontologiya. 2014; 19 (3): 3-6.
6. Langer S., Sedigh-Salakdeh M., Goertz O. The impact of

6. Langer S., Sedigh-Salakdeh M., Goertz O. The impact of topical antiseptics on skin microcirculation. *Eur. J. Med. Res.* 2004, 29 (9): 449-454.
  7. Miyaki K., Masaki K., Naito M., Naito T., Hoshi K., Hara A., Tohyama S., Nakayama T. Periodontal disease and atherosclerosis from the viewpoint of the relationship between community periodontal index of treatment needs and brachial-ankle pulse wave velocity. *BMC public health.* 2006; 6: 128-131.
- topical antiseptics on skin microcirculation. *Eur. J. Med. Res.* 2004, 29 (9): 449-454.
7. Miyaki K., Masaki K., Naito M., Naito T., Hoshi K., Hara A., Tohyama S., Nakayama T. Periodontal disease and atherosclerosis from the viewpoint of the relationship between community periodontal index of treatment needs and brachial-ankle pulse wave velocity. *BMC public health.* 2006; 6: 128-131.

УДК 616.12-008.331.1: 616.61-003.4-031.14]-053.2

**А.В. Налетов, Л.Ф. Чалая, О.Н. Москалюк, Д.И. Масюта**

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

## **ВТОРИЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У РЕБЕНКА С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Актуальность проблемы поликистозной болезни почек (ПБП) у детей обусловлена частым развитием у больного артериальной гипертензии, ранним исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН).

ПБП обусловлена мутацией генов, определяющих структуру почечных канальцев в их эмбриональном развитии; характеризуется образованием кист во всех отделах почек, прогрессирование которых ведет к склерозированию почечной ткани и развитию ХПН [1]. Полиоргано поражение и высокая частота осложнений, обусловленных ПБП, значительно ухудшают качество жизни пациентов и приводят к высокой смертности пациентов.

ПБП может быть отнесена к цилиопатиям, поскольку ее патогенез определяется первичными изменениями в цилиях эпителия почечных канальцев. Различают аутосомно-доминантную (АДПБП), аутосомно-рецессивную (АРПБП) и неуточненную поликистозную болезнь почек. Частота АДПБП составляет 1:400-1:1000, а АРПБП – 1:100000 новорожденных [2, 3].

АДПБП приводит к развитию ХПН в детском возрасте в 4,3% случаев, заканчиваясь формированием терминальной ХПН у подавляющего числа больных к возрасту 60 лет. 80% АДПБП связано с мутацией гена PKD1, кодирующего синтез мембранного гликопротеина и полицистинов 1 и 2 (PC1 и PC2), которые расположены в первичных цилиях эпителия канальцев и принимают участие во взаимоотношениях клетка-клетка, клетка-матрикс. Около 15% случаев АДПБП ассоциированы с мутацией гена PKD2, кодирующего протеин, взаимодействующий с PC1 и PC2. Сравнительно небольшое число случаев не связаны ни с одним из перечисленных генов. В настоящее время нет единого мнения о локализации этого третьего гена и он условно назван PKD3 [2].

АРПБП характеризуется исходом в ХПН на первом году жизни в 90% случаев, перинатальной смертностью в 30-50% случаев. АРПБП обусловлен мутацией гена PKHD1. Белковый про-

дукт гена PKHD1 – фиброцистин, находящийся в первичных цилиях и центросомах и участвующий в основных функциях PC1 и PC2. Гены PKD1, PKD2 и PKHD1 и их продукты представлены во внепочечных клеточных популяциях, что обуславливает системное поражение при ПБП [4].

Дефекты PC1, PC2 и фиброцистина в цилиях эпителия канальцев приводят к усиленной пролиферации и апоптозу эпителиоцитов, трансформации нормального реабсорбционного фенотипа клеток в секреторный. Данные процессы обуславливают накопление внутриканальцевой жидкости, формирование и прогрессирование размеров кист, увеличение объема почки, развитие нефросклероза. Происходит нарушение структуры органа в результате замещения участков паренхимы кистами различного размера. При АДПБП множественные круглые кисты разных размеров распределяются по всей паренхиме почки, быстро теряют связь с канальцем нефрона. При АРПБП кисты представляют собой расширение собирательных трубочек, меньшие в размерах, имеют вытянутую форму, сохраняют связь с нефроном.

Ремоделирование структуры почек происходит за счет разрастания волокнистой части экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани в результате дисбаланса соотношения матричных металлопротеиназ (MMPs) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMPs). В тканях почки MMPs представлены коллагеназами IV типа (MMP-2, MMP-3, MMP-9). Активность MMPs и экспрессия коллагена I типа при ПБП вызывает формирование новых и рост имеющихся кист. Изменения содержания MMP-9 отражают развитие эндотелиальной дисфункции [5].

Патогенез артериальной гипертензии (АГ) при ПБП очень сложен и обусловлен взаимодействием большого количества факторов. Основ-

ными моментами формирования АГ являются прогрессирующий рост почечных кист и развитие локальной внутрпочечной ишемии, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышение активности симпатической нервной системы, эндотелиальная дисфункция (повышенная секреция эндотелина 1, снижение уровня внутриклеточного кальция, нарушение активности NO-синтазы), повышение внутрипочечного и системного сопротивления, прогрессирование снижения функции почек [6, 7].

АГ является одним из самых ранних признаков АДПБП. В 50-70% случаев она развивается еще до начала снижения скорости клубочковой фильтрации и часто имеет неконтролируемый характер. В детском возрасте АГ выявляется у 20-35% пациентов. Суточный мониторинг свидетельствует о нарушении циркадного ритма артериального давления (АД). Нарушение суточного ритма по типу «non-dipper» (отсутствие снижения АД в ночное время) связано с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Поражение органов-мишеней при АДПБП более выражено, чем при гипертонической болезни. У пациентов с АДПБП и АГ имеет место увеличение индекса массы миокарда левого желудочка. Так, у детей с АДПБП значительное увеличение индекса массы миокарда левого желудочка имелось уже на стадии предгипертензии (75-90-й перцентиль). У пациентов с АДПБП и АГ имеет место увеличение толщины интима-медиа сонных артерий, что является фактором развития артеросклероза. У молодых пациентов с АДПБП увеличение толщины интима-медиа сонных артерий выявлено даже при нормальном АД. АГ является провоцирующим фактором разрыва аневризм сосудов головного мозга – одного из типичных экстраренальных проявлений АДПБП [8, 9].

Основой консервативного лечения ПБП является ренопротекция. У детей и подростков прошли клинические испытания метформин, антагонисты рецептора V2 вазопрессина, ингибиторы мультикиназы, аналоги соматостатина, статины, ингибиторы mTOR. При АГ препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II. В терминальной стадии ХПН продлить жизнь пациенту могут перитонеальный диализ и трансплантация почек [10, 11].

Приводим собственное наблюдение клинического случая раннего проявления АГ у мальчика с АДПБП.

Мальчик С., 16 лет, поступил в кардиоревматологическое отделение ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» для планового обследования.

Ребенок от II беременности, протекавшей с внутриутробной гипоксией и задержкой внутриутробного развития плода, I патологических родов (путем кесарева сечения). Растет и развивается соответственно возрасту. Перенес ОРВИ, бронхит, пневмонию. Наследственный анамнез: у отца – АДПБП, ренальная гипертензия, геморрагический инсульт в возрасте 45 лет вследствие разрыва аневризмы сосудов головного мозга, у матери – витилиго.

У ребенка в возрасте 3 лет при проведении ультразвукового исследования был диагностирован поликистоз почек. В возрасте 12 лет при обследовании ребенка по поводу жалоб на головную боль была выявлена АГ 140/80 mmHg и микроальбуминурия 97,8 мг в сутки. В терапию включен лозартан калия 50 мг в сутки. В возрасте 15 лет отмечено повышение микроальбуминурии до 151,2 мг в сутки, после чего проведена коррекция терапии – повышена доза лозартана калия до 100 мг в сутки. В указанной дозировке ребенок получал препарат до момента госпитализации.

При поступлении состояние ребенка удовлетворительное. Температура тела 36,6°C, ЧДД – 20 в минуту, ЧСС – 66 в минуту; АД – 122/66 mmHg, ИМТ – 20,2 кг/м<sup>2</sup>. Ребенок нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы обычного цвета, невусы Сэттона на спине. Слизистые оболочки розовые, чистые. S-образный сколиоз шейно-грудного отдела позвоночника, плоскостопие. В легких везикулярное дыхание. Границы относительной сердечной тупости возрастные. Тоны сердца ритмичные, короткий систолический шум на верхушке без зоны проведения. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в 2 дня, оформленный. Мочеиспускание не нарушено.

В общем анализе крови эритроциты – 4,99 Т/л, Hb – 148 г/л, лейкоциты – 5,8 Г/л, э. – 2 %, п. – 1 %, с. – 55 %, л. – 32 %, м. – 10 %, тромбоциты – 200 Г/л, Ht – 42,5 %, СОЭ – 3 мм/час.

Результаты общего анализа мочи: цвет – светло-желтый, кислотность – слабокислая, относительная плотность мочи – 1016, белок – нет, сахар – нет, эпителий плоский – 1-2 в поле зрения, лейкоциты – 2-3 в поле зрения., эритроциты – нет, цилиндры – нет, слизь – нет, бактерий – нет, соли – нет.

Выполнен анализ мочи по Зимницкому: дневной диурез – 1200 мл, ночной диурез – 700 мл, относительная плотность мочи – 1005-1012; анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 750, эритроциты – 500, цилиндры нет.

По данным биохимического анализа крови содержание глюкозы – 4,7 ммоль/л, общего бел-

ка – 69 г/л, билирубин общий – 15,7 мкмоль/л, в том числе прямой – 3,1 мкмоль/л, АСТ – 27 Е/л, АЛТ – 34 Е/л, мочевины 5,2 мкмоль/л, креатинин – 94,0 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 69 мл/мин., холестерин – 3,2 мкмоль/л. Макроэлементы крови: калий – 3,8 ммоль/л, натрий – 136 ммоль/л, фосфор – 1,1 ммоль/л.

Содержание микроальбумина в моче 135 мг в сутки. Анализ мочи на суточную протеинурию и глюкозу отрицательный.

По данным экскреторной урографии на 10 минуте и 30 минуте (стоя) почки расположены обычно, лоханки не расширены, чашечки нечеткие, раздвинуты, мочеточники расположены обычно, просвет их не изменен; в ортостатическом положении контрастирование обеих почек и мочеточников практически отсутствует; функция почек снижена.

При сонографии почек и мочевого пузыря почки расположены в типичном месте, размеры в пределах возрастной нормы; паренхима на большинстве визуализируемых участках без четкой кортико-медуллярной дифференцировки, гетерогенная, с неравномерным повышением эхогенности, в ней, преимущественно в пределах кортикальной зоны, отмечаются отдельные отграниченные анэхогенные образования неправильной округлой формы различного диаметра (до 21,5 мм в левой почке и до 12,6 мм в правой); эхокартина мочевого пузыря нормальная; область надпочечников без патологических изменений.

По данным мультисрезовой компьютерной томографии брюшной полости и забрюшинного пространства с предварительным пероральным контрастированием во всех сегментах почек определяются простые и коллоидные кисты (справа от 0,5 см до 1,5×1,2 см, слева от 0,5 см до 1,9×1,7 см).

ЭКГ: ритм синусовый, регулярный; ЧСС – 58-66 в минуту, PQ – 0,14", QRS – 0,07", QT – 0,38", вертикальное положение электрической оси сердца.

Эхокардиография: размеры камер сердца соответствуют площади поверхности тела, функция клапанов не нарушена, сократимость миокарда в норме.

Холтеровское мониторирование АД: Среднее значение АД составило днем – 112 и 65 mmHg, ночью – 95 и 50 mmHg. Средняя ЧСС днем – 70

в минуту, ночью – 52 в минуту. Степень снижения АД в ночные часы: САД (15,6%) – диппер; ДАД (23,3%) – гипердиппер. Максимальные значения АД днем 136 и 85 mmHg, ночью – 110 и 60 mmHg. Минимальные значения АД днем – 89 и 36 mmHg, ночью – 83 и 40 mmHg.

При рентгенографии шейного отдела позвоночника отмечен S-образный сколиоз шейно-грудного отдела, нестабильность шейных сегментов, спондилоартроз сочленений шейных сегментов.

Пациенту выполнена МРТ шейного отдела позвоночника и головного мозга. В результате исследования выявлен остеохондроз, спондилоартроз, спондилез шейного отдела позвоночника, протрузии межпозвоночных дисков С4-С5, С6-С7, а также расширение цистерн головного мозга и субарахноидальных пространств в лобных областях с обеих сторон, очаговых и объемных изменений в головном мозге на момент исследования не выявлено.

По результатам проведенных обследований установлен диагноз: «АДПБП, хроническая болезнь почек С2 А2, ренальная гипертензия; дисплазия соединительной ткани: S-образный сколиоз шейно-грудного отдела позвоночника, нестабильность шейных сегментов, спондилоартроз, остеохондроз, спондилез шейного отдела позвоночника, протрузии межпозвоночных дисков С4-С5, С6-С7, вертебро-базиллярная недостаточность, плоскостопие».

В отделении ребенок получал лечение: лозартан калия 50 мг 2 раза в сутки. Показатели АД были стабильными на значениях 120/70-110/60 mmHg.

## Выводы

АДПБП – редкая в детском возрасте наследственная нефропатия. Особенностью данного случая является доказанный наследственный характер заболевания (у отца ребенка АДПБП), раннее выявление патологии (возрасте 3-х лет), раннее ее проявление (в возрасте 12 лет) в виде ренальной гипертензии, наличие у пациента дисплазии соединительной ткани. Применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лозартана калия является активной фармакотерапией артериальной гипертензии и ренопротекции у данного пациента.

*А.В. Налетов, Л.Ф. Чалая, О.Н. Москалюк, Д.И. Масюта*

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

**ВТОРИЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У РЕБЕНКА С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Актуальность проблемы поликистозной болезни почек у детей обусловлена частым развитием артериальной гипертензии и связанных с этим осложнений, ранним исходом в хроническую почечную недостаточность. В статье представлен клинический случай пациента, находившегося на лечении в нашей клинике по поводу аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек. Особенностью данного случая является доказанный наследственный характер заболе-

вания, раннее проявление патологии в виде ренальной гипертензии. Применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лозартана калия является активной фармакотерапией артериальной гипертензии и ренопротекции у данного пациента.

**Ключевые слова:** дети, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, артериальная гипертензия.

*A.V. Nalyotov, L.F. Chalaya, O.N. Moskaljuk, D.I. Masyuta*

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

**SECONDARY ARTERIAL HIPERTENSION IN A CHILD WITH AUTOSOMAL-DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASES: CLINICAL CASE**

The relevance of the problem of autosomal-dominant polycystic kidney disease in childhood is due to age-related features of the formation of renal cysts and clinical manifestations, the frequent development of arterial hypertension syndrome and complications, and the outcome in chronic renal failure. The article presents a clinical case of a patient who was treated in our clinic for autosomal dominant polycystic kidney disease. The peculiarity of this case is the proven hereditary nature of the

disease, the presence of connective tissue dysplasia in the patient, the early manifestation of pathology in the form of renal hypertension. The use of the angiotensin-converting enzyme inhibitor losartan potassium is an active pharmacotherapy for arterial hypertension and renoprotection in this patient.

**Key words:** children, autosomal-dominant polycystic kidney disease, arterial hypertension.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Игнатова М. С., Длин В. В. Роль генетики в развитии детской нефрологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 60 (3): 6-9.
- Андреева Э. А., Савенкова Н. Д. Кистозные болезни почек у детей (обзор литературы). Нефрология. 2012; 16 (2): 34-47.
- Sweeney Jr W. E., Avner E. D. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 29: 675-692.
- Mallawaarachchi A.C., Furlong T.J., Shine J., Harris P.C., Cowley M.J. Population data improves variant interpretation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genet Med.* 2019; 21 (6): 1425-1434. doi: 10.1038/s41436-018-0324-x
- Крутова А. С., Лучанинова В. Н., Семешина О. В. и др. Роль матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в физиопатологических процессах у детей с заболеваниями почек. Тихоокеанский медицинский журнал. 2020; 1: 11-15.
- Sans-Ather L., Tarra R. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Clin. Kidney J.* 2013; 6: 457-463.
- Папиз С.В. Артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые осложнения при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2013; 6: 19-24.
- Арутюнян С. С., Савенкова Н. Д. Характеристика почечных и внепочечных проявлений аутосомно-доминантного поликистоза почек у детей. Нефрология. 2013; 17 (3): 60-67.

**REFERENCES**

- Ignatova M. S., Dlin V. V. Rol' genetiki v razvitii detskoj nefrologii. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 2015; 60 (3): 6-9 (in Russian).
- Andreeva E. A., Savenkova N. D. Kistoznye bolezni pochek u detei (obzor literatury). *Nefrologiya.* 2012; 16 (2): 34-47 (in Russian).
- Sweeney Jr W. E., Avner E. D. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 29: 675-692.
- Mallawaarachchi A.C., Furlong T.J., Shine J., Harris P.C., Cowley M.J. Population data improves variant interpretation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genet Med.* 2019; 21 (6): 1425-1434. doi: 10.1038/s41436-018-0324-x
- Krutova A. S., Luchaninova V. N., Semeshina O. V. i dr. Rol' matrichnykh metalloproteinaz i ikh ingibitorov v fiziopatologicheskikh protsessakh u detei s zabolevaniyami pochek. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal.* 2020; 1: 11-15 (in Russian).
- Sans-Ather L., Tarra R. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Clin. Kidney J.* 2013; 6: 457-463.
- Papizh S.V. Arterial'naya gipertenziya, serdechno-sosudistye oslozheneniya pri autosomno-dominantnoi polikistoznoi bolezni pochek. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii,* 2013; 6: 19-24 (in Russian).
- Arutyunyan S. S., Savenkova N. D. Kharakteristika pochechnykh i vnepochechnykh proyavlenii autosomno-dominantnogo polikistoza pochek u detei. *Nefrologiya.* 2013; 17 (3): 60-67 (in Russian).

9. Chebib F. T., Hogan M. C. Extrarenal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease. Springer. New York. 2018: 171-195.
10. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. 2021. 233.
11. Андреева Э., Савенкова Н. Д. Лечение аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного поликистоза почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64 (2): 22-29.
9. Chebib F. T., Hogan M. C. Ekstrarenal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease. Springer. New York. 2018: 171-195.
10. Khronicheskaya bolezn' pochek. Klinicheskie rekomendatsii. 2021. 233 (in Russian).
11. Andreeva E., Savenkova N. D. Lechenie autosomno-retsessivnogo i autosomno-dominantnogo polikistoza pochek. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2019; 64 (2): 22-29 (in Russian).