

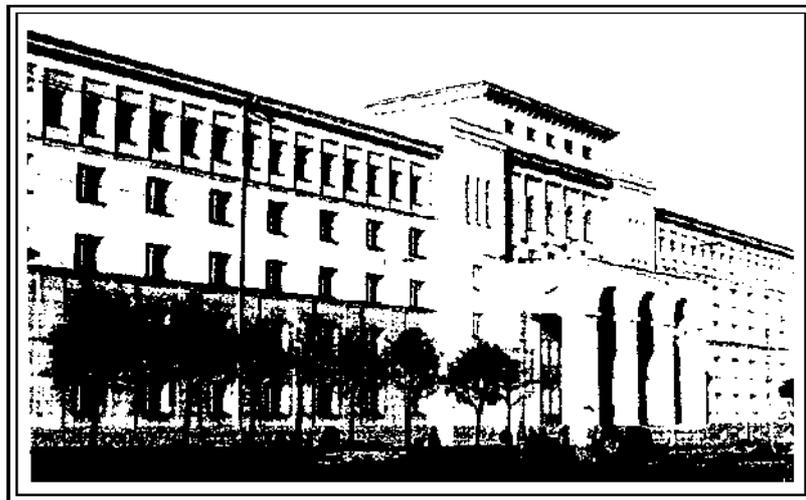
ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 20, №2

2021



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2021, Т.20, №2**

**Рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году**

Учредитель

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)**

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-67864 от 06 декабря 2016 г.

ISSN 2225-6016

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых изданий,
в которых должны быть опубликованы основные результаты
диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук,
на соискание учёной степени доктора наук.

(Распоряжение Минобрнауки России от 28.12.2018 г. №90)

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Подписка на печатную версию – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864э

Подписка на электронную версию – <http://elibrary.ru>

Официальный сайт журнала – <http://sgma.info>

Адрес редакции и издателя

Россия, 214019, Смоленская область, Смоленск, ул. Крупской, 28

Смоленский государственный медицинский университет

Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51

E-mail: hypoxia@yandex.ru, normaSGMA@yandex.ru

16+

Дата выхода 17.06.2020 г.

Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»

Тираж 900 экз.

Цена свободная (отпускается по подписке)

Отпечатано:

в ООО «СГТ»

Россия, 214000, Смоленская область, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16

Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

Главный редактор

Р.С. Козлов,
член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор,
ректор Смоленского государственного медицинского университета

Административная группа:

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора
А.И. Данилов, канд. мед. наук, зам. главного редактора
А.В. Евсеев, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора

Редакционная коллегия:

А.В. Авчинников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И.И. Балаболкин, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); А.В. Борсуков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И. Вавер, докт. фармац. наук, проф. (Польша, Варшава); В.А. Глотов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); А.И. Данилов, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); С.Н. Дехнич, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Зинчук, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Г.М. Кавалевский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Е.И. Каманин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, проф. (РФ, Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук, проф. (РФ, Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); А.В. Крикова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); З.А. Лемешко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); С.О. Лосенкова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); Л.Л. Лямец, канд. техн. наук, доц. (РФ, Смоленск); В.А. Милягин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Б.Ш. Минасов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Уфа); А.М. Миронов, докт. мед. наук, проф. (Италия, Милан); Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.Е. Новиков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доц. (РФ, Санкт-Петербург); А.А. Очуренко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, проф. (РФ, Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); И.А. Платонов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, проф. (РФ, Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.В. Рафальский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); Т.В. Русова, докт. мед. наук, проф., (РФ, Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Е.М. Спивак, докт. мед. наук, проф. (РФ, Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); Т. Ульрих, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); Г. Хан, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); А.Т. Щастный, докт. мед. наук, доц. (Республика Витебск); А. Ювко, докт. хим. наук, проф. (Польша, Седлице)

Редакторы

М.А. Евсеева, В.Ю. Кирсанова

Отв. за on-line версию

И.М. Лединников

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Дорошенко Е.М., Переверзев В.А., Максимович Н.Е., Семененя И.Н. Эффекты совместного использования L-аргинина и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на спектр аминокислот и биогенных аминов коры больших полушарий при субтотальной ишемии головного мозга Новогородская Я.И. Гомоцистеин и другие серосодержащие соединения в тканях крыс при тиоацетамидном поражении печени 5
- Илларионова Е.А., Гончикова Ю.А., Костенко Е.С. Методика изолирования неврипина из растворов и биологических жидкостей для целей химико-токсикологического анализа 12

ОБЗОРЫ

- Von E.I., Lychkovskaya M.A. Diabetes mellitus – approaches to experimental modeling and molecular marker 18

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Мяконький Р.В., Каплунов К.О., Краюшкин С.И., Гасанов И.И., Дудкина А.А. Трудности прижизненной диагностики гранулематоза вегенера в условиях инфекционного (ковидного) госпиталя 5
- Чухонцева Е.С., Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Магнитно-резонансная диагностика хронической ишемии головного мозга ранней стадии с применением транскраниальной электростимуляции 36
- Руссиянов В.В., Руссиянов А.В. Результаты пролонгированного лечения гэрб с применением ингибиторов протонной помпы у амбулаторных больных 54
- Симоненко В.В., Вакал Т.Н., Михалик Д.С., Жуков Г.В., Николаенкова Л.И. Неврологические осложнения после коронавирусной инфекции 59
- Шнайдер Н.А., Донцева Е.А., Насырова Р.Ф. Витамин Д и болезнь Альцгеймера 65
- Лозбенев Ф.С., Морозова Т.Г. Преимущества диффузионно-взвешенных изображений в лучевой диагностике алкогольной болезни печени 77
- Деревцов В.В., Козлова Л.В., Иванов Д.О., Антонова Л.К., Щербаклова М.Ю., Бекезин В.В., Неудахин Е.В. Оценка состояния вегетативной нервной системы у доношенных детей грудного возраста: поперечное исследование 85
- Прилуцкая В.А., Сукало А.В., Иванова Е.В., Деркач Т.А. Взаимосвязи эхокардиографических параметров и маркеров метаболического статуса у детей от матерей с сахарным диабетом 92
- Балко О.А., Сапожников В.Г. Течение хронического гастродуоденита ассоциированного с *H. pylori* у детей с различными типами конституции 100
- Симакина Е.Н., Морозова Т.Г. Дифференциально-диагностическое значение бесконтрастной асл-перфузии печени при мрт для пациентов с вирусными гепатитами 106
- Корниенко И.А., Белова Н.В., Могилевцев В.В. Анализ результатов комбинированного хирургического лечения катаракты, осложненной рефракционными 115

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

- Razvodovsky Yu.E., Smirnov V.Yu., Doroshenko E.M., Pereverzev V.A., Maksimovich N.E., Semeneya I.N. Effect of combined administration of L-arginine and omega-3 polyunsaturated fatty acids on the spectrum of free amino acids and biogenic amines in the cortex of large hemispheres of rats undergoing subtotal cerebral ischemia 5
- Novogrodskaya Ya.I. Homocysteine and other low-molecular weight sulfur-containing compounds in tissues of rats with thioacetamide liver damage 12
- Illarionova E.A., Gonchikova Yu.A., Kostenko E.S. Methods of isolating nevirapine from solutions and body fluids for the purpose of chemical toxicological analysis 18

REVIEWS

- Bon E.I., Lychkovskaya M.A. Diabetes mellitus – approaches to experimental modeling and molecular marker 18

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

- Myakonky R.V., Kaplunov K.O., Krayushkin S.I., Hasanov I.I., Dudkina A.A. Difficulties of in vivo diagnosis of Wegener's granulomatosis in infectious (COVID-19) hospital 5
- Chukhontseva E.S., Morozova T.G., Borsukov A.V. Magnetic resonance diagnosis of early-stage chronic brain ischemia using transcranial electrical stimulation 36
- Russiiyanov V.V., Russiiyanov A.V. Results of gerd prolonged treatment with proton pump inhibitors in outpatients 54
- Simonenko V.V., Vakal T.N., Mikhalik D.S., Zhukov G.V., Nikolaenkova L.I. Neurological complications after coronavirus infection 59
- Shnajder N.A., Donceva E.A., Nasyrova R.F. Vitamin D and Alzheimer's disease 65
- Lozbenev F.S., Morozova T.G. Advantages of diffusion-weighted images in the radiation diagnosis of alcoholic liver disease 77
- Derevtsov V.V., Kozlova L.V., Ivanov D.O., Antonova L.K., Shcherbakova M.Yu., Bekezin V.V., Neudakhin E.V. Assessment of the state of the autonomic nervous system in full-term infants: cross-sectional study 85
- Prylutskaya V.A., Sukalo A.V., Ivanova E.V., Dzerkach T.A. Relationship of echocardiographic parameters and markers of metabolic status in children from mothers with diabetes mellitus 92
- Balko O.A., Sapozhnikov V.G. Chronic gastroduodenitis associated with *H. pylori* in children with different types of constitution 100
- Simakina E.N., Morozova T.G. Differential-diagnostic value of non-contrast aSL - liver perfusion in MRI in patients with viral hepatitis 106
- Kornienko I.A., Belova N.V., Mogilevtsev V.V. Analysis of the results of combined surgical treatment of cataracts complicated by refractive errors 115

нарушениями
Федосеев А.В., Бударев В.Н. Оптимизация компрессионного гемостаза при кровотечениях из вен пищевода
Ходжамуратов Г.М., Давлатов А.А., Мирзоев М.Н., Шаймонов А.Х., Юнусов И.А., Шамсов Н.Х. Послеоперационная профилактика развития рубцов, посредством клеточных технологий, у лиц с последствиями ожогов
Аракелян М.А., Соловьев В.И., Зуй В.С. Непосредственные результаты лечения опухолей кожи в онкохирургическом отделении Смоленской областной клинической больницы 2017-2019 гг.
Семенов А.М., Ляхов А.О., Макаров А.В. Аналитическая оценка количества летальных исходов в состоянии алкогольного опьянения

ОБЗОРЫ

Дмитриев И.В., Доросевич, Абросимов С.Ю. Особенности патоморфологии шока
Цыганкова Е.А., Корнева Ю.С. Применение спектроскопических методов в исследованиях новообразований в биологических тканях

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Абдурахманов А.М., Степанова Э.Ф., Огай М.А., Нам Н.Л., Поздняков Д.И., Баркаев Г.С., Лосенкова С.О. Фармакологические исследования новых лекарственных форм с дипиридамолом
Лежнева Л.П., Темирбулатова А.М., Чахирова А.А. Технологические изыскания по созданию лечебно-косметического лосьона с сухим экстрактом скумпии кожевенной

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Лунина Н.Ф., Булыгина О.В. Роль Н.В. Попова в становлении отечественной судебной медицины

МАТЕРИАЛЫ

VI Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии, детской эндокринологии и неонатологии»

Виноградова Е.В., Макарова О.Ю., Королева А.Е., Бекезин В.В., Муравьев А.А. Взаимосвязь дефицита витамина d и метаболических рисков, ассоциированных с ожирением, у детей и подростков (обзор)
Ячейкина Н.А., Алимova И.Л., Плутенко Е.В. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с ожирением

120 Fedoseev A.V., Budarev V.N. Optimization of compression hemostasis in esophageal vein bleeding
125 Khodzhamuradov G.M., Davlatov A.A., Mirzoev M.N., Shaimonov A.Kh., Yunusov I.A., Shamsov N.Kh. Postoperative prevention of scar development through cell technologies in persons with consequences of burns
130 Arakelyan M.A., Solovyov V.I., Zuj V.S. IMMEDIATE Results of treatment of skin tumors in the oncosurgical department of the smolensk regional
137 Semenov A.M., Lyakhov A.O., Makarov A.V. Analytical assessment of the number of deaths under the influence of alcohol

REVIEWS

142 Dmitriev I.V., Dorosevich A.E., Abrosimov S.Ju. Features of shock pathomorphology
150 Tsygankova E.A., Korneva Yu.S. Application of spectroscopic methods in research of new formations in biological tissues

PHARMACEUTICAL SCIENCE

ORIGINAL ARTICLES

157 Abdurakhmanov A.M., Stepanova E.F., Ogai M.A., Nam N.L., Pozdnyakov D.I., Barkaev G.S., Losenkova S.O. Pharmacological studies of new dosage forms with dipiridamole
164 Lezhneva L.P., Temirbulatova A.M., Chakhirova A.A. Technological research on the creation of medical-cosmetic lotion with dry extract smoke tree leather

HYSTORY OF MEDICINE

171 Lunina N.F., Bulygina O.V. N.V. Popov's role in the development of russian forensic medicine

MATERIALS

VI INTERREGIONAL SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE "ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS, PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY AND NEONATOLOGY"

179 Vinogradova E.V., Makarova O.Yu., Koroleva A.E., Bekezin V.V., Muravyev A.A. Relationship between vitamin d deficiency and the metabolic risks associated with obesity in children and adolescents (review)
188 Yacheykina N.A., Alimova I.L., Plutenko E.V. Features of the course of bronchial asthma in obese children

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.441.577.112

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.1

ЭФФЕКТЫ СОВМЕСТНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ L-АРГИНИНА И ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА СПЕКТР АМИНОКИСЛОТ И БИОГЕННЫХ АМИНОВ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**© Разводовский Ю.Е.¹, Смирнов В.Ю.², Дорошенко Е.М.², Переверзев В.А.³, Максимович Н.Е.², Семененя И.Н.¹**¹ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Бульвар ленинского комсомола, 50²УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80³Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83*Резюме*

Цель. Характеристика изменений пула аминокислот и биогенных аминов в коре больших полушарий крыс при субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ) на фоне совместного использования L-аргинина и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК).

Методика. Эксперимент выполнен на 18 белых беспородных крысах-самках. СИГМ моделировали у 12 крыс путём перевязки обеих общих сонных артерий в течение одного часа. Препарат омега-3 ПНЖК «Омегамед» (в дозе 5 г/кг массы тела) вводили внутривенно в течение недели, предшествовавшей моделированию СИГМ. L-аргинин (в дозе 100 мг/кг массы тела) вводили внутривенно непосредственно перед перевязкой общих сонных артерий. Содержание аминокислот и их дериватов в хлорнокислых гомогенатах тканей определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Результаты. Субтотальная ишемия головного мозга вызвала нарушения в пуле свободных аминокислот и их производных коры головного мозга: отмечалось повышение содержания аспартата, β-аланина и α-аминомасляной кислоты (α-АВА), а также снижение уровней глутамата, аспарагина, треонина, тирозина и α-аминоадипината (α-ААА). Введение омега-3 ПНЖК и L-аргинина нормализовало ряд нарушений в коре головного мозга, в том числе нарушение уровней аспарагина, αААА, треонина, αАВА, метионина и 5-Н1АА.

Заключение. Субтотальная ишемия головного мозга индуцирует дисбаланс в пуле свободных аминокислот и их производных коры головного мозга. Совместное введение L-аргинина и омега-3 ПНЖК нормализует уровень некоторых аминокислот, а также интегральных показателей, таких как суммарное содержание незаменимых аминокислот, нейрорактивных аминокислот, суммарного пула аминокислот.

Ключевые слова: аминокислоты, биогенные амины, кора больших полушарий, субтотальная ишемия головного мозга, L-аргинин, омега-3 ПНЖК

EFFECT OF COMBINED ADMINISTRATION OF L-ARGININE AND OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON THE SPECTRUM OF FREE AMINO ACIDS AND BIOGEN AMINES IN THE CORTEX OF LARGE HEMISPHERES OF RATS UNDERGOING SUBTOTAL CEREBRAL ISCHEMIA**Razvodovsky Yu.E.¹, Smirnov V.Yu.², Doroshenko E.M.², Pereverzev V.A.³, Maksimovich N.E.², Semeneya I.N.¹**¹Institute of biochemistry of biologically active substances Academy of science of Belarus 230009, Republic of Belarus, Grodno, St. Boulevard of Lenin's komsomol, 50²Grodno State Medical University . 230009, Republic of Belarus, Grodno, St. Gorky, 80³Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus

Abstract

Objective. The aim of this study was to estimate the changes in the pool of free amino acids and their derivatives in the cortex of large hemispheres of rats undergoing subtotal cerebral ischemia (SCI) and treated with L-arginine and omega-3 polyunsaturated fatty acids (omega-3 PUFA).

Methods. The experiment was held on 18 rats: 12 animals underwent bilateral filament occlusion of arteries carotid, in 6 cases L-arginine and omega-3 PUFAs were administered. The analyses of free amino acids and their derivatives levels in the blood plasma extracts were carried out by reversed-phase HPLC.

Results. Subtotal cerebral ischemia caused disturbances in the pool of free amino acids and their derivatives of the cerebral cortex: there was an increase in the content of aspartate, alanine and aminobutyric acid (α -ABA), as well as a decrease in the levels of glutamate, asparagine, threonine, tyrosine and α -aminoadipinate (α -AAA). Administration of omega-3 PUFA and L-arginine normalized a number of disorders in the cerebral cortex, including impaired levels of asparagine, AAA, threonine, α -ABA, methionine and 5-HIAA.

Conclusions. Subtotal cerebral ischemia induces an imbalance in the pool of free amino acids and their derivatives in the cerebral cortex. The combined administration of L-arginine and omega-3 PUFA normalizes the levels of some amino acids and a number of integral indicators, such as the total content of essential amino acids, neuroactive amino acids, the total pool of amino acids.

Keywords: amino acids, biogenic amines, brain cortex, subtotal cerebral ischemia, L-arginine, omega-3 PUFA

Введение

Актуальным направлением экспериментальных исследований является поиск нейропротекторных средств, улучшающих восстановление нервных клеток, поврежденных ишемией-реперфузией, среди биологически активных соединений и естественных метаболитов [1, 3, 4]. Учитывая важную роль, которую играют аминокислоты и их производные в метаболических процессах, происходящих в нервной ткани [6, 7], а также выраженные изменения в аминокислотном фонде головного мозга при ишемии [5], можно предположить, что отдельные аминокислоты обладают нейропротекторными свойствами. Аминокислота L-аргинин является предшественником монооксида азота, участвующего в регуляции сосудистого тонуса [1, 4]. Имеются экспериментальные и клинические подтверждения биологической активности L-аргинина при различных патологических состояниях, в том числе при ишемическом инсульте [8].

Полиненасыщенные жирных кислот (ПНЖК) выполняют множество функций в нервной ткани и совершенно необходимы для нормальной работы головного мозга [10]. В настоящее время накоплено много экспериментальных данных относительно нейропротективных эффектов ПНЖК при ишемическом повреждении головного мозга [11, 12]. Причем, ПНЖК обладают как профилактическим, так и терапевтическим эффектом в отношении ишемического повреждения мозга [9]. Показано, что дополнительное поступление ПНЖК в составе диеты в период, предшествовавший ишемии, потенцирует постишемический олигодендрогенез у крыс [9].

Введение ПНЖК через 2 ч. после ишемической реперфузии, уменьшает повреждение нейронов, улучшает когнитивные процессы, ускоряет восстановление сенсомоторных функций у мышей за счет повышения нейрогенеза в гиппокампе [10]. Назначение ПНЖК в течение пяти часов после ишемии уменьшает объем пораженного участка мозга, улучшает сенсорные функции увеличивает выживаемость у крыс [9].

Целью исследования была характеристика изменений пула аминокислот и биогенных аминов коры больших полушарий крыс при СИГМ на фоне совместного использования L-аргинина и омега-3 ПНЖК.

Методика

Эксперименты выполнены на 18 белых беспородных крысах-самках (по 6 животных в каждой группе), массой 180-220 г. Субтотальную ишемию головного мозга моделировали посредством перевязки обеих сонных артерий в течении 1 ч. Препарат омега-3 ПНЖК «Омегамед» в дозе 5 г/кг вводили внутривенно в течение недели, предшествовавшей моделированию СИМГ. L-

аргинин в дозе 100 мг/кг вводили внутривенно непосредственно перед перевязкой общих сонных артерий. В контрольную группу вошли ложнооперированные животные, получавшие эквивалентное количество изотонического раствора NaCl. В качестве средства для наркоза использовался тиопентал, который вводился внутривенно в дозе 60 мг/кг. После извлечения головного мозга осуществляли изъятие фрагмента коры больших полушарий, который замораживали в жидком азоте. Пробоподготовка включала следующие этапы: гомогенизацию в 10-ти кратном объеме 0,2М хлорной кислоты, центрифугирование в течение 15 мин. при 13 000 g при 4°C с последующим отбором супернатанта.

Определялись следующие соединения: протеиногенные аминокислоты, орнитин, цитруллин, ряд родственных соединений (таурин, α -аминобутират и др.) и биогенные амины. Анализ проводился на хроматографе Agilent 1100 методом обращенно-фазной хроматографии с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере. Детектирование фотометрическое на длине волны 338 нм (определение АК) и флуориметрическое (для биогенных аминов). Использовалась колонка Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 мкм, 2,1x150 мм. Идентификацию и количественный анализ производили в программе Agilent ChemStation B.04.01. [2, 7]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы R. При условии нормальности выборок и гомогенности дисперсий применялся параметрический дисперсионный анализ с поправкой Тьюки на множественность сравнений. В случае, если эти условия не выполнялись, применялся непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с поправкой Беньямини-Хохберга на множественность сравнений.

Результаты исследования и их обсуждение

Субтотальная ишемия головного мозга сопровождалась нарушением в пуле свободных аминокислот и их производных коры головного мозга: повышалось содержания аспартата, β -аланина и α -аминомасляной кислоты (α АВА), а также снижение уровней глутамата, аспарагина, треонина, тирозина и α -аминоадипината (α ААА) (табл. 1).

Таблица 1. Концентрация аминокислот и их производных в коре больших полушарий при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения L-аргинина и омега-3 ПНЖК, нмоль/г

Аминокислоты	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-аргинин+омега-3 ПНЖК
Asp	1898±169	2506±131*	2678±141*
Glu	8474±318	6369±221*	7146±326*
Asn	51±2,88	39,5±1,26*	50,3±5,4
α ААА	33,7±0,967	22,2±1,13*	30,8±1,67†
Thr	301±25,4	133±6,21*	328±17,7†
1-MHis	4,46±0,163	3,54±0,265	4,53±0,341†
β Ala	17,7±1,55	40,5±3,96*	35,9±3,15*
Tau	4661±342	3894±150	3818±183
α АВА	8,45±1	15,2±1,01*	7,73±1,22†
Val	50,2±1,92	64,3±2,77	70,3±6,47*
Ile	23,6±3	28,9±1,51	39,7±4,8*
Leu	60,8±4,14	79,5±4,37	87,4±8,64*
Lys	104±8,8	75±5,48	123±11,8†
Tyr	35±1,75	20,2±0,954*	21,5±2,09*

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю; † – $p < 0,05$ по отношению к СИГМ

Анализ интегральных показателей аминокислотного фонда свидетельствует о том, что СИГМ приводит к обеднению пулов незаменимых и нейротрансмиттерных (в основном возбуждающих) соединений (табл. 2). Также отмечалось снижение суммарного содержания свободных аминокислот коры головного мозга, хотя снижение суммарного пула протеиногенных аминокислот было не достоверным. При этом отмечался рост соотношения суммарного уровня аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) и суммарного содержания ароматических аминокислот (ААК). Несмотря на снижение уровня возбуждающих аминокислот,

их соотношение с тормозными аминокислотами не изменялось, что может свидетельствовать о снижении уровней тормозных аминокислот.

Таблица 2. Интегральные показатели аминокислотного фонда в коре больших полушарий при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения L-аргинина и омега-3 ПНЖК, нмоль/г

Аминокислотный фонд	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-аргинин+омега-3 ПНЖК
ААК	91,9±5,3	75,7±3,57	79,2±7,69
АРУЦ	135±8,55	173±8,01	197±19,6*
Заменимые	14712±462	13260±314	13981±520
Незаменимые	714±47,6	551±16,7*	817±52,5†
Гликогенные	15210±474	13635±311	14542±549
Кетогенные	165±10,2	155±5,83	210±18,2†
Нейротрансмиттерные	17465±440	14748±437*	15757±689
Возбуждающие	10372±393	8876±306*	9823±362
Тормозные	7094±420	5873±220	5934±350
АРУЦ/ААК	1,48±0,0892	2,29±0,0946*	2,5±0,112*
Заменимые/Незаменимые	21,1±1,5	24,2±0,807	17,3±0,69†
Гликогенные/Кетогенные	93,6±5,52	88,6±2,53	70,3±2,95*†
Возбуждающие/Тормозные	1,49±0,115	1,52±0,0585	1,67±0,056
Суммарный пул АК	22094±602	19371±482*	20443±904

Снижение в коре головного мозга уровня основного метаболита триптофана 5-Н1АА свидетельствует о снижении скорости деградации серотонина (табл. 3). Причиной этого может быть развитие относительной недостаточности пула ароматических аминокислот вследствие нарушения процессов транспорта ААК через гематоэнцефалический барьер. Данное предположение подтверждается ростом АРУЦ в коре головного мозга – основного конкурента ААК за общую систему транспорта [3].

Таблица 3. Концентрация биогенных аминов в коре больших полушарий при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения L-аргинина и омега-3 ПНЖК, пмоль/г

Биогенные амины	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-аргинин+омега-3 ПНЖК
DOPA	13,7±3,58	20,5±2,85	9,83±1,07†
NE	1375±127	1196±74,9	1200±50,8
MHPG	34,5±6,92	32±10,2	31,1±5,51
5-НТP	9,96±0,78	10,6±0,955	10,3±1,11
NM	41,8±5,28	35,8±5,12	39,7±6,32
DOPAC	444±152	351±38,7	763±230
DA	3181±2244	346±33	3601±1928
5-Н1АА	1443±230	862±38,6*	1042±75,3
HVA	552±192	474±87,7	564±115
5-НТ	911±136	616±52,1	798±90,5

Введение омега-3 ПНЖК и L-аргинина нормализовало нарушение уровней ряда аминокислот, в том числе уровней аспарагина, αААА, треонина, αАВА, метионина и 5-Н1АА. При этом стал более выраженным рост уровней АРУЦ, сохранились нарушения уровней аспартата, β-аланина и тирозина, рос уровень лизина и снижался – DOPA относительно группы с СИГМ. Отмечалась также нормализация ряда интегральных показателей аминокислотного фонда, таких как суммарное содержание незаменимых аминокислот, нейроактивных аминокислот (включая возбуждающих), а также суммарного пула аминокислот. В то же время, происходило относительное снижение соотношения уровней заменимых/незаменимых, а также гликогенных/кетогенных аминокислот за счёт роста последних. Несмотря на наличие аргинина в исследуемой композиции, его уровень в головном мозге не изменялся. Данный факт

свидетельствует о невозможности повышения уровня аргинина в ЦНС путём его внутривенного введения.

Введение L-аргинина и омега-3 ПНЖК предотвращало нарушение при СИГМ положительной корреляции уровней серотонина и его метаболита, 5-Н1АА, что позволяет говорить о корригирующем действии композиции омега и L-аргинина на функционирование серотониновой системы

Для характеристики аминокислотного дисбаланса в коре головного мозга при СИГМ и введении препаратов был применен линейный дискриминантный анализ. Показателями, которые можно считать наиболее значимыми (то есть, вносящими наибольший вклад в общую дисперсию), являлись: треонин, тирозин, таурин и триптофан (табл. 4).

Таблица 4. Результаты анализа дискриминантных функций

АК	Лямбда Уилкса	Частная Лямбда Уилкса	хи-квадрат	F-искл. (2, 12)	p	R ²
Thr	0,097	0,076	31,4	72,8	0,000	0,680
Tyr	0,045	0,164	41,8	30,6	0,000	0,600
Tau	0,020	0,360	52,4	10,7	0,002	0,738
Trp	0,015	0,485	56,4	6,38	0,013	0,644

Расположение реализаций на плоскости двух главных компонент говорит о том, что введение препаратов на фоне СИГМ устраняет сдвиг вдоль первой главной компоненты, определяющей 61% общей дисперсии, однако способствует сдвигу вдоль второй главной компоненты (определяющей 39% общей дисперсии) (рис.).

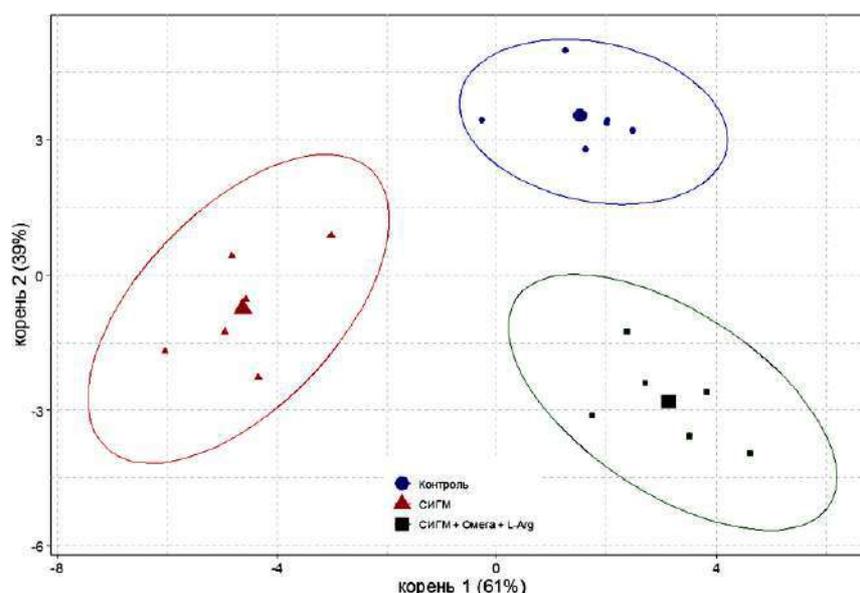


Рис. Расположение канонических значений и векторов стандартизованных канонических переменных на плоскости 2-х главных компонент

Анализ коэффициентов дискриминантных функций позволяет связать изменение уровня треонина и таурина с эффектами СИГМ, а уровней тирозина и триптофана – с эффектами исследуемой композиции.

Выводы

1. Субтотальная ишемия головного мозга индуцирует аминокислотный дисбаланс в коре больших полушарий, который выражается в изменении уровней ряда аминокислот, а также в обеднении пула незаменимых и нейротрансмиттерных аминокислот.

2. Совместное введение L-аргинина и омега-3 ПНЖК нормализует уровень некоторых аминокислот, а также интегральных показателей, таких как суммарное содержание незаменимых аминокислот, нейроактивных аминокислот, суммарного пула аминокислот.

Литература (references)

1. Алмакаева Л.Г., Литвинова Е.В. Аргинин и его применение в медицине и фармации // Ліки України. – 2011. – №1. – С. 23-26. [Almakaeva L.G., Litvinova E.V. *Liki Ukraini*. The drugs of Ukraine. – 2011. – N1. – P. 23-26. (in Russian)]
2. Барковский Е.В., Бокуть С.Б., Бородинский А.Н. и др. Современные проблемы биохимии. Методы исследований. – Минск: Вышэйшая школа, 2013. – 491 с. [Barkovskiy E.V., Bokut' S.B., Borodinskiy A.N. i dr. *Sovremennye problemy biochimii. Metody issledovania*. The contemporary problems of biochemistry. Methods of investigation. – Minsk: Highest school, 2013. – 491 p. (in Russian)]
3. Бородинский А.Н., Разводовский Ю.Е. Аминокислоты как скэвенджеры свободных радикалов. – LAP LAMBERT Academic Publishing: Saarbruchen, 2013. – 57 с. [Borodinsky A.N., Razvodovskiy Y.E. *Aminokisloty kak skevendzery svobodnykh radikalov*. Aminoacids as the scavengers of free radicals. – LAP LAMBERT Academic Publishing: Saarbruchen, 2013. – 57 p. (in Russian)]
4. Максимович Н.Е. Роль оксида азота в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений мозга. – Гродно, ГрГМУ. – 2004. – 180 с. [Maximovitz N.E. *Role oksida asota v patogenese ischemitztskikh Ireperfusionnykh povrezdeniy mosga*. Role of nitric oxide in the ischemic and reperfusion demedge to the brain. – Grodno, GrGMU. – 2004. – 180 p. (in Russian)]
5. Разводовский Ю.Е., Троян Э.И., Дорошенко Е.М. и др. Содержание аминокислот и их производных в коре головного мозга крыс при его частичной ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №1. – С. 5-9. [Razvodovskiy Y.E., Troyan E.I., Doroshenko Ye.M. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy medicinscoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N1. – P. 5-9. (in Russian)]
6. Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Переверзев В.А. и др. Влияние L-аргинина и блокатора синтеза монооксида азота L-NAME на спектр аминокислот плазмы крови крыс при субтотальной ишемии головного мозга. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №4. – С. 5-10. [Razvodovskiy Y.E., Smirnov V.Y., Pereversev V.A. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy medicinscoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N4. – P. 5-10. (in Russian)]
7. Смирнов В.Ю., Разводовский Ю.Е., Дорошенко Е.М., Островский С.Ю. Влияние композиции аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, триптофана и таурина на обмен аминокислот в экспериментальных моделях алкоголизма // Украинский биохимический журнал. – 2003. – Т.75, №4. – С. 101-107. [Smirnov V.Y., Razvodovskiy Y.E., Doroshenko E.M., Ostrovskiy S.Y. *Ukrainskiy biochimitzeskiy zurnal*. Ukrainal biochemical journal. – 2003. – V.75, N4. – P. 101-107. (in Russian)]
8. Халимова Х.М., Рашидова Н.С. Опыт применения L-аргинина в лечении больных с ишемическим инсультом // Украинский химиотерапевтический журнал. – 2012. – №3. – С. 247-248. [Halimova H.M., Rashidova N.S. *Ukrainsky himioterapevtitsheskiy zurnal*. Ukraine hemioterapeutical journal. – 2012. – N3. – P. 247-248. (in Russian)]
9. Belayev L., Khoutorova L., Atkins K.D., Bazan N.G. Robust Docosahexaenoic Acid-Mediated Neuroprotection in a Rat Model of Transient, Focal Cerebral Ischemia // *Stroke*. – 2009. – V.40. – P. 3121-3126.
10. Belayev L., Khoutorova L., Atkins K. et al. Docosahexaenoic Acid Therapy of Experimental Ischemic Stroke // *Translational Stroke Research*. – 2011. – V.2. – P. 33-41.
11. Niemoller T.D., Stark D.T., Bazan N.G. Omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid is the precursor of neuroprotectin D1 in the nervous system // *World Review of Nutrition and Diet*. – 2009. – V.99. – P. 46-54.
12. Pan H.C., Kao T.K., Ou Y.C. et al. Protective effect of docosahexaenoic acid against brain injury in ischemic rats // *Journal Nutrition and Biochemistry*. – 2009. – V.20, N 9. – P. 715-725.
13. Razvodovskiy Y.E., Troyan E.I., Doroshenko Ye.M. et al. Levels of Free Amino Acids and their Derivatives in the Brain Cortex of Rats During Unilateral Ischemia // *International Journal Neuroscience and Behavior*. – 2017. – V.1, N1. – P. 18-21.

Информация об авторах

Разводовский Юрий Евгеньевич – заведующий отделом проблем регуляции метаболизма государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Гродно, Республика Беларусь. E-mail: razvodovsky@tut.by

Смирнов Виталий Юрьевич – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: vit_sm@mail.ru

Дорошенко Евгений Михайлович – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: vit_sm@mail.ru

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: Pereverzev2010@mail.ru; PereverzevVA@bsmu.by

Максимович Наталья Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: mne@grsmu.by

Семененя Игорь Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, директор государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Гродно, Республика Беларусь. E-mail: insemenenya@yandex.by

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 577.112.386:616.36-004-099]-092.9

14.03.03 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.2

ГОМОЦИСТЕИН И ДРУГИЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ В ТКАНЯХ КРЫС ПРИ ТИОАЦЕТАМИДНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

© Новогородская Я.И.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80**Abstract*

Цель. Сравнительная характеристика пула низкомолекулярных серосодержащих соединений и метаболически связанных с ними свободных аминокислот в тканях крыс при тиацетамидном поражении печени.

Методика. Цистеиновую, цистеинсульфиновую, гомоцистеиновую и α -аминомасляную кислоты, серин, глицин, гипотаурин, таурин, метионин, цистатионин, этаноламин в плазме крови, печени и почках крыс определяли методом обращенно-фазной ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией. Определение гомоцистеина, цистеина, цистеинилглицина, γ -глутамилцистеина и глутатиона в плазме крови, печени и почках крыс проводили методом обращенно-фазной ВЭЖХ после предколоночной дериватизации с детектированием по флуоресценции. В плазме крови определяли активности трансаминаз и γ -глутамилтранспептидазы, уровни цистатионин- β -синтазы, эндогенного сероводорода и общего билирубина.

Результаты. Введение тиацетамида (ТАА) в течение 1 мес. вызывает снижение уровней цистеиновой, цистеинсульфиновой и гомоцистеиновой кислот, цистатионина, общего глутатиона, таурина и повышение уровней серина, глицина, метионина, цистеина, цистеинилглицина, γ -глутамилцистеина и гипотаурина в печени крыс. Схожие изменения были выявлены при его введении в течение 3 мес. В обоих сроках в плазме крови повышались концентрации цистатионин- β -синтазы, общего билирубина, серина, глицина, таурина, метионина и цистеинилглицина. Только через 1 мес. зарегистрировано снижение уровней гомоцистеина, эндогенного сероводорода и повышение – цистеинилглицина в плазме крови, а в почках – повышение серина и γ -глутамилцистеина. Только через 3 мес. в печени повышался уровень глутатиона, в почках – уровни глутатиона и глицина, а в плазме крови – активность γ -глутамилтранспептидазы и уровень эндогенного сероводорода.

Заключение. Тиацетамидное поражение печени вызывает дисбаланс уровней серосодержащих соединений, который не сопровождается гипергомоцистеинемией. Уровень гомоцистеина в печени и почках не коррелирует с таковым в плазме крови после введения ТАА в течение 1 и 3 мес. Основными проявлениями тиацетамидного поражения печени со стороны пула серосодержащих соединений являются нарушение синтеза глутатиона, диоксигеназного пути окисления цистеина и торможение синтеза таурина по пути окисления гипотаурина в печени. Введение ТАА в течение 1 мес. нарушает транссульфурирование в печени крыс.

Ключевые слова: низкомолекулярные серосодержащие соединения, гомоцистеин, плазма крови, печень, почки, тиацетамид

HOMOCYSTEINE AND OTHER LOW-MOLECULAR WEIGHT SULFUR-CONTAINING COMPOUNDS IN TISSUES OF RATS WITH THIOACETAMIDE LIVER DAMAGE

Novogrodskaya Ya.I.

*Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus**Abstract*

Objective. Comparative characteristics of the pool of low-molecular weight sulfur-containing compounds and free amino acids metabolically bound to them in tissues of rats after thioacetamide liver damage.

Methods. Cysteic, cysteinesulfinic, homocysteic and α -aminobutyric acids, serine, glycine, hypotaurine, taurine, methionine, cystathionine, ethanolamine in blood plasma, liver and kidney of rats were

determined by reversed-phase HPLC from pre-column derivatization. Determination of homocysteine, cysteine, cysteinylglycine, γ -glutamylcysteine and glutathione in blood plasma, liver and kidney of rats was carried out by reversed-phase HPLC after pre-column derivatization with fluorescence detection. In blood plasma the activity of transaminases and γ -glutamyl transpeptidase, levels of cystathionine- β -synthase, endogenous hydrogen sulfide and total bilirubin were studied.

Results. Administration of thioacetamide (TAA) for 1 month causes a decrease in the levels of cysteine, cysteinesulfenic and homocysteic acids, cystathionine, total glutathione, taurine and an increase in the levels of serine, glycine, methionine, cysteine, cysteinylglycine, γ -glutamylcysteine and hypotaurin in rat liver. Similar patterns were found when TAA was administered for 3 months. In both cases in blood plasma the concentrations of cystathionine- β -synthase, total bilirubin, serine, glycine, taurine, methionine and cysteinylglycine increased. Only 1 month of TAA administration led to a decrease in the levels of homocysteine, endogenous hydrogen sulfide and an increase in cysteinylglycine in blood plasma, in the kidneys an increase in serine and γ -glutamylcysteine levels was registered. Only 3 months of TAA administration caused an increased liver level of glutathione, in the kidneys – the levels of glutathione, glycine and in the blood plasma – the activity of γ -glutamyl transpeptidase and the level of endogenous hydrogen sulfide.

Conclusion. Thioacetamide liver damage causes an imbalance in the levels of sulfur-containing compounds, which is not accompanied by marked hyperhomocysteinemia. The level of homocysteine in the liver and kidneys does not correlate with that in the blood plasma after administration of TAA for both 1 and 3 months. The main manifestations of thioacetamide liver damage in the pool of sulfur-containing compounds are a violation of the synthesis of glutathione, the dioxygenase pathway of cysteine oxidation and inhibition of taurine synthesis through the oxidation of hypotaurine in the liver. Administration of TAA for 1 month inhibits transsulfuration in rat liver.

Keywords: low-molecular weight sulfur-containing compounds, homocysteine, blood plasma, liver, kidney, thioacetamide

Введение

Метаболизм свободных аминокислот, в частности серосодержащих, нарушается при острых и хронических заболеваниях печени. До 48% метионина метаболизируется в печени, а его уровень повышается в плазме крови пациентов с декомпенсированным циррозом печени [4]. Токсины, септический шок, алкоголь, вирусный гепатит могут сопровождаться ингибированием метионинаденозилтрансферазы (MAT1a) [9], необходимой для биосинтеза S-аденозилметионина (SAM), отвечающего за регенерацию, дифференцировку гепатоцитов и чувствительность печени к повреждению. Пациенты с циррозом печени имеют выраженный дефицит SAM из-за снижения экспрессии и активности MAT1a (SAM-синтазы). Уровень восстановленного глутатиона при циррозе печени снижается, что связывают со сниженной активностью SAM-синтазы, ограничивающей поток метионина по пути трансметилирования/транссουλфурирования, а его истощение делает печень уязвимой для окислительного повреждения [8]. Поддержание гомеостаза печеночного метаболизма серосодержащих аминокислот может быть многообещающей целью в терапии фиброза/цирроза печени. Тиоацетамид (ТАА) широко используется для моделирования различных поражений печени. Тиоацетамидный некроз связывают с изменениями гомеостаза кальция, который, в основном, затрагивает митохондрии, и ингибированием клеточного дыхания [6]. ТАА метаболизируется до ацетамида и ТАА-S-оксида, а затем до ТАА-S-диоксида (при участии ферментов семейства цитохрома р450 и микросомальных ФАД-содержащих монооксигеназ), который вызывает центролобулярный некроз через образование активных форм кислорода [7, 12].

Цель исследования – сравнительная характеристика пула серосодержащих соединений и родственных им соединений в тканях крыс при тиоацетамидном поражении печени.

Методика

Эксперимент выполнен на 36 крысах-самцах массой в начале эксперимента 165-220 г. Контрольные группы животных (группа 1, 2 – контроль) получали 0,9% NaCl 10 мл/кг. Моделирование поражения печени осуществляли путем внутрибрюшинного введения раствора ТАА 20 г/л в дозе 200 мг/кг через день в течение 1 (группа 3 – ТАА 1 мес.) и 3 мес. (группа 4 –

ТАА 3 мес.). С целью исключения влияния крови на уровни печеночного гомоцистеина, печень животных группы 2 подвергалась перфузии физиологическим раствором.

Эксперимент проводили с учетом положений, предусмотренных Рабочей группой Федерации Европейского Сообщества по науке лабораторных животных и существующих правил и норм биоэтического обращения с подопытными животными (пр. Минздрава РФ №274 от 17.04.2006 г).

После декапитации извлекали ткани. Плазму крови отделяли центрифугированием при 2000 g. В хлорнокислых экстрактах плазмы крови и тканей определяли концентрации цистеиновой (CA) и цистеинсульфиновой кислот (CSA), серина (Ser), глицина (Gly), гипотаурина (HrTau), таурина (Tau), метионина (Met), цистатионина (Ctn), гомоцистеиновой кислоты (HCA), этаноламина (EA), α -аминомасляной кислоты (α ABA) по методу [2]. Определение цистеина (Cys), гомоцистеина (Hcy), цистеинилглицина (CysGly), γ -глутамилцистеина (γ GluCys) и глутатиона (GSH) в плазме крови и тканях крыс проводили по методу [1]. В плазме крови крыс определение концентрации цистатионин- β -синтазы осуществляли методом иммуноферментного анализа, содержания эндогенного сероводорода, активности аланин- (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) – спектрофотометрически, а уровня общего билирубина – фотометрически.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (серийный номер AXAR207F394425FA-Q) с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок после контроля нормальности с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллифорса. При отклонении распределения от нормального достоверность различий между группами проверяли медианным тестом Манна-Уитни. Для анализа взаимосвязи признаков применяли метод корреляционного анализа. Результаты выражали в виде среднего и средней ошибки среднего ($M \pm m$), а для показателей, имеющих различия между группами, достоверные только по непараметрическому тесту – медианы, нижней и верхней квартили ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$).

Результаты исследований и их обсуждение

Введение ТАА в дозе 200 мг/кг через день в течение 1 мес., по данным морфологического исследования, вызывало в печени воспалительные изменения, а через 3 мес. – мелкоузловой цирроз печени. Данные изменения сопровождались ростом содержания диеновых/триеновых конъюгатов, активности каталазы и падением уровня церулоплазмينا в плазме крови при неизменном уровне малонового диальдегида [3].

В печени крыс введение ТАА в течение 1 мес. вызывало снижение уровней CA, CSA, HCA, Ctn, GSH, Tau и повышение уровней Ser, Gly, Met, Cys, CysGly, γ GluCys и HrTau. Схожие закономерности были выявлены и при его введении в течение 3 мес, так снижались уровни CA, CSA, Tau и повышались уровни Ser, Gly, Cys, CysGly, γ GluCys, GSH и HrTau (табл. 1). Повышение уровней Gly, Ser и Cys в обеих опытных группах, возможно, связано с перераспределением функциональной значимости реакций, катализируемых цистатионин- β -синтазой. Данный фермент катализирует как минимум 5 реакций, в том числе реакцию конденсации Hcy и Ser с образованием Ctn. В плазме крови концентрация фермента увеличилась в 1,3 раза, а уровень H_2S снижался (с $13,5 \pm 0,30$ до $11, 0,55$ мкМ, здесь и далее $p < 0,05$) при введении ТАА в течение 1 мес., что дает возможность предположить, что активны лишь те реакции, которые не связаны с наработкой H_2S . Цистатионин активно расходуется на синтез цистеина, что подтверждается достоверным повышением концентрации последнего в обеих экспериментальных группах. Однако уровень Ctn значимо снижался только при введении ТАА в течение 1 мес. В плазме крови после введения ТАА в течение 3 мес. повышались уровни цистатионин- β -синтазы (в 2,6 раза) и H_2S (в 1,2 раза). Данные изменения могут быть связаны с активацией реакций, участвующих в наработке H_2S и соответствующих продуктов реакций: лантионина, гомолантионина либо цистатионина.

Значимое повышение концентрации Met в печени крыс группы 3 указывает на нарушение транسمетилирования, а не реметилирования, т.к. уровень Hcy не повышался, а даже имел тенденцию к снижению. Высокие уровни Gly, CysGly и γ GluCys в печени крыс опытных групп 3 и 4 могут быть связаны с разнонаправленным изменением скорости синтеза GSH. В пользу этого предположения для группы 4 свидетельствует повышение активности ГГТП в плазме крови (в 1,4 раза) и уровня общего GSH в печени, а для группы 3 – снижение уровня общего GSH в печени. ГГТП – мембраносвязанный фермент, а печень занимает лишь 3 место по распределению активности фермента в органах человека [5]. Известно, что глутатион регулирует выживаемость

клеток, иммунную функцию, а также фиброгенез, а его синтез в основном зависит от доступности цистеина и активности γ -глутамилцистеинсинтетазы [10].

Синтез Тау в печени крыс снижался в обеих опытных группах (более выражено в группе 3), а основным его источником становилась СА, а не НрТау. Снижение уровней СА и CSA возможно связано со снижением активности цистеиндиоксигеназы. На это указывает и высокий уровень Cys. Снижение уровня Тау и повышение уровня Gly в печени, а также повышение уровня Тау в плазме, возможно, связано с нарушением синтеза желчных кислот и некрозом гепатоцитов.

Таблица 1. Уровни серосодержащих соединений, а также серина и глицина, в печени крыс после введения ТАА, нмоль/г

Исследуемый показатель	Контроль 1	Контроль 2 (перфуз.)	ТАА – 1 мес.	ТАА – 3 мес.
Группа	1	2	3	4
СА	2,6±0,23	3,3±0,51	1,0±0,21*	1,4±0,25*
CSA	6,8±0,87	2,3±0,51*	1,6±0,37*	2,3±0,34*
HCA	232,1±27,05	173,2±12,17	104,3±9,81*	297,3±23,21
Ser	428,6±34,82	423,4±64,73	1043,4±62,13*	1195,4±107,08*
Gly	2768,0±125,15	3223,4±185,87	3504,4±103,18*	3378,9±140,78*
НрТау	420,1±58,61	269,5±31,47*	1794,7±438,96*	2033,1±517,04*
Тау	7405,5±531,52	5285,1±656,31*	3666,2±631,64*	4564,4±454,51*
Met	28,9±1,89	38,9±1,55*	43,2±2,31*	32,6±2,02
Ctn	13,1±0,95	9,170±1,06*	7,3±0,99*	13,7±1,89
Cys	167,8±8,43	210,7±18,58	350,5±21,25*	441,1±93,53*
Hcy	0,80±0,068	0,73±0,067	0,75±0,085	1,1±0,21
CysGly	71,4±2,38	90,1±3,25*	81,7±2,76*	102,6±6,78*
γ GluCys	59,6±4,04	54,9±2,77	86,9±5,74*	121,3±8,96*
GSH	4389,9±196,74	3820,6±136,45*	3580,0±179,03*	5125,0±256,67*

Примечание: * – статистически достоверные изменения по сравнению с контрольной группой 1, $p < 0,05$

Согласно литературным данным, введение низких доз ТАА вызывало центрлобулярный некроз, гиперплазию желчных протоков, а также снижение уровней олеиновой, линолевой кислот и повышение содержания фосфолипидов, конъюгированных желчных кислот в сыворотке крови. Авторы статьи связывали эти изменения с ингибированием энтерогепатической циркуляции желчных кислот, а не с активным синтезом эндогенных желчных кислот [7]. В пользу этого говорит повышение уровня общего билирубина в плазме крови в 5,3 и 4,2 раза при введении ТАА в течение 1 и 3 мес. В плазме крови активность трансаминаз (АлАТ и АсАТ) в обеих опытных группах не повышалась, что соответствует литературным данным [11, 6]. Такое явление связывают с ростом коллагеновых волокон в печени [3, 11].

Серин является одним из компонентов фосфолипидов, которые входят в состав клеточных мембран. Фосфотидилсерин образуется в обратимой реакции из фосфатидилэтаноламина и серина. Нами установлено, что при введении ТАА в течение 1 мес. в печени достоверно повышались уровни EA (в 1,5 раза) и α ABA (в 20,5 раза), а через 3 мес. – только уровень α ABA (в 13,6 раза). Повышение уровня HCA и снижение уровня GSH в печени могут быть связаны с острыми эффектами ТАА и указывают на возникновение оксидативного стресса уже через 1 мес. Значимое повышение уровней аминоктиолов (кроме Hcy) и продуктов γ -глутамильного цикла (CysGly, γ GluCys) может быть обусловлено прямым действием ТАА, который является источником восстановленной серы. Уровни Met и Ctn в группе 4 по сравнению с контролем не изменились, что указывает на восстановление первой реакции транссульфурирования в печени.

В плазме крови также наблюдался схожий характер аминокислотного дисбаланса. Введение ТАА в течение 1 и 3 мес. вызывало повышение уровней Ser, Gly, Тау, Met и CysGly (табл. 2). Различия проявлялись в снижении уровней HCA и Hcy при введении ТАА в течение 1 мес, которые также наблюдались и в печени. Эти данные частично согласуются с исследованиями, в которых показано, что триацетамидный цирроз печени значительно увеличивает содержание свободных аминокислот, в том числе Ser, Gly и Met в плазме крови крыс-самок, а уровень Тау имеет лишь тенденцию к повышению [6]. Из всех исследованных сывороточных белков снижался только уровень альбумина, повышалась активность щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы, но активность АлАТ, АсАТ не изменялась, как и в наших исследованиях [6]. В плазме крови животных опытных групп также наблюдалось повышение уровней α ABA (более чем в 15 и 9 раз соответственно) и EA (более 1,4 раза), что указывает на повреждение мембран гепатоцитов.

Восстановление уровней метионина и цистатионина в печени до контрольных значений при введении ТАА в течение 3 мес. может быть обусловлено формированием метаболической адаптации.

Таблица 2. Уровни серосодержащих соединений, а также серина и глицина, в плазме крови крыс после введения ТАА, мкМ

Исследуемый показатель	Контроль 1	Контроль 2 (перфуз.)	ТАА – 1 мес.	ТАА – 3 мес.
Группа	1	2	3	4
СА	0,67±0,116	0,55±0,080	0,64±0,085	0,78±0,107
CSA	0,56±0,047	0,55±0,118	0,55±0,056	0,69±0,049
HCA	0,45±0,026	0,56±0,091	0,12±0,021*	0,34±0,077
Ser	105,4±2,33	111,9±3,93	212,8±17,56*	218,8±20,72*
Gly	168,2±5,32	166,5±9,92	283,6±15,67*	268,7±17,80*
HpTau	2,4±0,26	2,6±0,21	2,4±0,64	2,6±0,29
Tau	154,5±8,19	151,2±14,92	262,2±13,02*	210,3±7,71*
Met	34,8±0,88	35,3±2,08	45,5±3,20*	46,0±2,11*
Ctn	2,2±0,48	2,3±0,36	1,8±0,36	1,8±0,28
Cys	68,6±8,32	59,3±4,65	83,9±7,52	71,4±4,41
Hcy	5,3±0,52	5,8±0,35	3,8±0,38*	3,8±0,48
CysGly	1,5±0,09	1,6±0,11	2,1±0,14*	2,1±0,13
γGluCys	8,2±0,95	8,8±0,82	9,1±0,62	8,5±0,90
GSH	40,0±3,35	45,6±6,57	44,8±4,44	33,0±5,14

Примечание: * – статистически достоверные изменения по сравнению с контролем, $p < 0,05$

При сравнении контрольных групп между собой статистически значимых различий в содержании низкомолекулярных серосодержащих соединений в плазме крови не установлено (табл. 2). Уровень гомоцистеина в печени контрольной группы крыс после перфузии составил $0,73 \pm 0,067$ нмоль/г. Он значимо не отличался от уровня гомоцистеина в неперфузированной печени ($0,80 \pm 0,068$ нмоль/г). Следует отметить, что после перфузии наблюдалось значимое снижение уровней CSA, HpTau, Tau, Ctn и GSH в печени крыс (табл.1). Отсутствовала корреляция между уровнями гомоцистеина в плазме крови и печени крыс после введения ТАА в течение 1 и 3 мес.

В корковом веществе почек концентрации серосодержащих соединений и соотношения между ними находились в пределах контрольных значений. После введения ТАА в течение 1 мес. в почках повышался лишь уровень γ GluCys (с $257,2 \pm 30,40$ до $366,5 \pm 31,65$ нмоль/г), а в течение 3 мес. – только уровень общего GSH (с $939,2 \pm 81,79$ до $2589,7 \pm 306,28$ нмоль/г), что может указывать на активацию синтеза глутатиона в почках, подобное явление было зарегистрировано и в печени. Транссульфурирование и реметилирование гомоцистеина, синтез таурина в почках не нарушены. В пользу этого предположения свидетельствуют неизменные уровни Met, Hcy, Ctn, Cys, а также СА, CSA, HpTau и Tau во всех сроках и статистически значимое повышение уровня Gly (с $4300,3 \pm 179,32$ до $6558,56 \pm 412,90$ нмоль/г) после введения ТАА в течение 3 мес. Уровень Ser при введении ТАА в течение 1 мес. повышался (с $416,9$ [404,3; 437,1] до $481,0$ [455,4; 528,1] нмоль/г), но уровни Hcy и Cys соответствовали контрольным значениям. Вероятно, наработка Ser осуществлялась в обратной серинсульфгидразной реакции из цистеина. Отсутствовала какая-либо корреляция между уровнями гомоцистеина в плазме крови и почках крыс после введения ТАА в течение 1 и 3 мес.

Выводы

1. Введение тиацетамида в дозе 200 мг/кг через день в течение 1 и 3 мес. оказывает значимое влияние на фонд низкомолекулярных серосодержащих соединений в плазме крови и печени крыс. Тиацетамидное поражение печени характеризуется однонаправленными изменениями, проявляющимися в торможении заключительных этапов синтеза таурина, нарушением синтеза глутатиона в печени крыс при отсутствии гипергомоцистеинемии. Синтез таурина в печени ограничен по пути окисления гипотаурина, но не декарбоксилирования цистеиновой кислоты. Примесь крови не оказывает существенного влияния на уровень гомоцистеина в печени. Уровень гомоцистеина в плазме крови не коррелирует с таковым в печени и почках крыс как в контроле, так и в условиях тиацетамидного поражения печени.

2. Тиацетамидный цирроз печени сопровождается повышением в плазме крови крыс концентраций цистатионин-β-синтазы, эндогенного сероводорода, общего билирубина, этаноламина, α-аминомасляной кислоты и активности γ-глутамилтранспептидазы, а также восстановлением транссульфурирования в печени.

Литература (references)

1. Дорошенко Е.М., Новгородская Я.И. Лабораторно-диагностическая технология одновременного определения в пробе анализируемого материала (ткани, биологической жидкости) гомоцистеина и других физиологически активных аминокислот с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2020. – Т.9. – №1-2. – С. 135-143. [Doroshenko Ye.M., Novogrodskaya Ya.I. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa*. Laboratory diagnostics. Eastern Europe. – 2020. – V.9, N1-2. – P. 135-143. (in Russian)]
2. Дорошенко Е.М., Снежицкий В.А., Лелевич В.В. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т.15, №5. – С. 551-556. [Doroshenko E.M., Snezhitskij V.A., L Lelevich V.V. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. Journal of the Grodno State Medical University. – 2017. – V.15, N5. – P. 551-556. (in Russian)]
3. Новгородская, Я.И., Островская О.Б., Кравчук Р.И. и др. Способ моделирования экспериментального тиацетамидного поражения печени у крыс // Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – Т.4, №1. – С. 90-95. [Novogrodskaya Ya., Astrowskaja A., Kravchuk R. i dr. *Gepatologiya i gastroenterologiya*. Hepatology and Gastroenterology. – 2020. – V.4, N1. – P. 90-95. (in Russian)]
4. Almasio P., Bianchi G., Marchesini G. et al. Sulphur amino acid pattern in chronic liver disease // Italian journal of gastroenterology. – 1994. – V.26, N1. – P. 21-25.
5. Chung M.C., Malatesta P., Bosquesi P.L. et al. Advances in drug design based on the amino acid approach: taurine and logues for the treatment of CNS diseases // Pharmaceuticals. – 2012. – V.5. – P. 1128-1146.
6. Fontana L., Moreira E., Torres M.I., Fernández M.I., Ríos A., Sánchez de Medina F., Gil A. Serum amino acid changes in rats with thioacetamide-induced liver cirrhosis // Toxicology. – 1996. – V.106. – P. 197-206.
7. Jeong E.S., Kim G., Shin H.J. et al. Increased serum bile acid concentration following low-dose chronic administration of thioacetamide in rats, as evidenced by metabolomics analysis // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2015. – V.288, N2. – P. 213-222.
8. Jung, Y.S. Metabolism of sulfur-containing amino acids in the liver: a link between hepatic injury and recovery // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2015. – V.38, N7. – P. 971-974.
9. Mato J.M., Corrales F.J., Lu S.C. et al. S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function // FASEB Journal. – 2002. – V.16. – P. 15-26.
10. Meister A., Anderson M.E. Glutathione // Annual. Review of Biochemistry. – 1983. – V.52, N1. – P. 711-760.
11. Wallace M.C., Hamesch K., Lunova M. et al. Standard operating procedures in experimental liver research: thioacetamide model in mice and rats // Laboratory Animals. – 2015. – V.49, NS1. – P. 21-29.
12. Xie Y., Wang G., Wang H. et al. Cytochrome P450 dysregulations in thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats and the counteracting effects of hepatoprotective agents // Drug Metabolism and Disposition. – 2012. – V.40, N4. – P. 796-802.

Информация об авторе

Новгородская Яна Иосифовна – аспирант, младший научный сотрудник НИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет». E-mail: yananovogrodskaya@mail.ru

Конфликт интересов: Исследование выполнено в рамках ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине», подпрограмма «Диагностика и терапия заболеваний» по заданию «Изучить особенности формирования фонда низкомолекулярных серосодержащих соединений в организме при нарушениях функционирования печени», №ГР 20190400.

УДК 615.91

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.3

МЕТОДИКА ИЗОЛИРОВАНИЯ НЕВИРАПИНА ИЗ РАСТВОРОВ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

© Илларионова Е.А., Гончикова Ю.А., Костенко Е.С.

*Иркутский государственный медицинский университет, Россия, 664003, Иркутск, ул. Карла Маркса, 10**Резюме*

Цель. Разработка новой методики изолирования невирапина из водных растворов, мочи и плазмы крови для целей химико-токсикологического анализа.

Методика. В качестве метода изолирования был выбран метод жидкость-жидкостной экстракции. В ходе эксперимента было изучено влияние на степень экстракции невирапина таких параметров, как: природа органического растворителя, время и кратность экстракции, pH среды, действие электролитов. В качестве объектов исследования использовали водные растворы и биологические жидкости: моча, слюна, плазма крови. Для идентификации и количественного определения использовали хроматографию в тонком слое сорбента (ТСХ) и УФ – спектрофотометрию. Статистическая обработка результатов проводилась при доверительной вероятности 95%.

Результаты. Эксперимент по изолированию невирапина из водных растворов показал, что оптимальным органическим растворителем является дихлорметан, Время экстракции – 3 минуты однократно. Среда слабощелочная, pH 8. Присутствие электролита на результаты не повлияло. При заданных условиях степень экстракции в среднем составила 88%. Разработанная методика была применена для изолирования невирапина из модельных смесей мочи, слюны и плазмы крови. Выход вещества из мочи с увеличением дозировки в среднем составил $71 \pm 4,8\%$ (200 мг), $80 \pm 4,8\%$ (400 мг) и $89 \pm 4,8\%$ (600 мг). Из слюны изолировали невирапин в концентрациях $65 \pm 4,3\%$ (200 мг), $68 \pm 4,8\%$ (400 мг) и $69 \pm 4,6\%$ (600 мг). Для плазмы крови результаты составили $68 \pm 4,8\%$, $71 \pm 4,9\%$ и $76 \pm 4,9\%$ соответственно. Относительная ошибка эксперимента не превышает 4,6% для мочи; 4,8% для слюны; 4,9% для плазмы крови.

Заключение. Разработана новая методика изолирования невирапина из водных растворов и биологических жидкостей, а также методики его идентификации и количественного определения. Валидационная оценка разработанных методик свидетельствует о их пригодности для химико-токсикологического анализа.

Ключевые слова: ВИЧ, невирапин, жидкость-жидкостная экстракция, спектрофотометрия

METHODS OF ISOLATING NEVIRAPINE FROM SOLUTIONS AND BODY FLUIDS FOR THE PURPOSE OF CHEMICAL TOXICOLOGICAL ANALYSIS

Illarionova E.A., Gonchikova Yu.A., Kostenko E.S.

*Irkutsk State Medical University, Russia, 664003, Irkutsk, Karl Marx street, 10**Abstract*

Objective. Development of a new method for isolating nevirapine from aqueous solutions, urine and blood plasma for the purpose of chemical toxicological analysis.

Methods. Liquid-liquid extraction was chosen as the isolation method. In the course of the experiment, the effect of such parameters as the nature of the organic solvent, the time and frequency of extraction, the pH of the medium, and the action of electrolytes on the degree of extraction of nevirapine was studied. As objects of research, we used aqueous solutions and biological fluids: urine, saliva, blood plasma. For identification and quantification, thin layer chromatography (TLC) and UV spectrophotometry were used. Statistical processing of the results was carried out with a confidence level of 95%.

Results. The experiment on the isolation of nevirapine from aqueous solutions showed that the optimal organic solvent is dichloromethane, the extraction time is 3 minutes once. The medium is slightly

alkaline, pH 8. The presence of electrolyte did not affect the results. Under the given conditions, the extraction rate averaged 88%. The developed technique was applied to isolate nevirapine from model mixtures of urine, saliva, and blood plasma. The release of the substance from the urine with increasing dosage averaged $71 \pm 4.8\%$ (200 mg), $80 \pm 4.8\%$ (400 mg) and $89 \pm 4.8\%$ (600 mg). Nevirapine was isolated from saliva at concentrations of $65 \pm 4.3\%$ (200 mg), $68 \pm 4.8\%$ (400 mg), and $69 \pm 4.6\%$ (600 mg). For blood plasma, the results were $68 \pm 4.8\%$, $71 \pm 4.9\%$ and $76 \pm 4.9\%$, respectively. The relative experimental error does not exceed 4.6% for urine; 4.8% for saliva; 4.9% for blood plasma.

Conclusions. A new method for the isolation of nevirapine from aqueous solutions and biological fluids, as well as a method for its identification and quantitative determination, has been developed. The validation assessment of the developed methods indicates their suitability for chemical and toxicological analysis.

Keywords: HIV, nevirapine, liquid-liquid extraction, spectrophotometry

Введение

ВИЧ-инфекция – вирусное заболевание, которое медленно прогрессирует и представляет огромную опасность для здоровья человека. В настоящее время данное заболевание широко распространено по всему миру, в том числе и в России.

ВИЧ излечить нельзя, но пациентам проводят поддерживающую антиретровирусную терапию, что значительно продлевает их жизнь [9]. Современная медицина использует множество препаратов поддерживающей терапии таких больных, один из них – невирапин. Невирапин представляет собой антиретровирусный препарат, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ синтетического происхождения, для приёма внутрь [11]. Выпускается в виде таблеток по 200 мг и в виде суспензии для детей дозировкой 50 мг/5 мл.

Для борьбы с ВИЧ используют сложные схемы лечения, подразумевающие одновременный приём не только одного противовирусного средства, а целого ряда препаратов в течении всей жизни. При условии длительного приёма и сочетания препаратов разных фармакологических групп возможно возникновение лекарственных отравлений, которые могут привести даже к летальному исходу [5,10].

Химико-токсикологический анализ невирапина, а также его комбинаций с другими лекарственными средствами не нашел отражения в литературе.

Целью исследования явилась разработка методики изолирования, обнаружения и количественного определения невирапина из растворов и биологического материала для целей химико-токсикологического анализа.

Методика

Теоретическая часть исследования включала контент-анализ достоверных источников. Подобраны и обработаны обзорные, справочные, научные литературные источники: монографии, учебники, ГОСТ, ОСТ, ГОСТ Р, патентная информация и интернет-ресурсы по теме исследования.

Для обнаружения и количественного определения невирапина в извлечениях использовали хроматографию в тонком слое сорбента (ТСХ) и УФ-спектрофотометрию [2, 4]. Электронные спектры измеряли на спектрофотометре СФ-2000 (РФ) в кювете с толщиной слоя 10 мм в диапазоне длин волн 220-400 нм. Величину рН контролировали с помощью универсального ионометра ИТ-1101.

При проведении экспериментальной части исследования проводили изолирование таблеток невирапина дозировкой 200 мг методом жидкость-жидкостной экстракции. В ходе эксперимента использовали 0,1М раствор хлористоводородной кислоты, натрия гидроксида раствор 0,1 М, аммиака раствор 10%, спирт этиловый 95%, органические растворители (трихлорметан, дихлорметан, диэтиловый эфир, этилацетат, гептан), растворы электролитов (NaCl раствор 20%, NaCl насыщенный раствор, Na₂SO₄ раствор 5%, Na₂SO₄ насыщенный раствор, (NH₄)₂SO₄ раствор 20% и (NH₄)₂SO₄ насыщенный раствор).

Методика изолирования методом жидкость-жидкостной экстракции: навеску препарата 0,2 г растворяли в 20 мл хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М. 1 мл раствора помещали в

пробирку и доводили значение pH от 2 до 11, используя хлористоводородной кислоты раствор 0,1М или аммиака раствор 10%. Затем экстрагировали органическим растворителем однократно в течение 1 минуты. Оставляли при комнатной температуре до полного удаления органического растворителя.

Обнаружение невирапина в извлечениях методом тонкослойной хроматографии проводили по следующей методике: на линию старта хроматографической пластинки Сорбфил микропипеткой наносили по 0,4 мл извлечений невирапина [14]. Пластинку высушивали и хроматографировали в системе трихлорметан-этанол-аммиака раствор концентрированный 25% (30:30:1) восходящим методом. После прохождения фронта растворителя пластинку вынимали из камеры, сушили при комнатной температуре в течение 20 мин., детектировали пятна в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Обнаружение и количественное определение невирапина в извлечениях методом УФ-спектрофотометрии проводили по следующей методике: к сухому остатку добавляли 10 мл хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М. 1 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили объем раствора до метки тем же растворителем. Для идентификации электронный спектр измеряли на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм в диапазоне длин волн 220-400 нм. В качестве раствора сравнения использовали хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Для количественного определения измерение оптической плотности приготовленного раствора проводили на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 313 нм [2]. В качестве раствора сравнения использовали хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) невирапина [4, 6].

Приготовление PCO невирапина: Около 0,06 г (точная навеска) субстанции невирапина растворяли в 20 мл хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивали и доводили объем раствора этим же растворителем до метки. 1 мл приготовленного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора до метки хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М.

Методика изолирования невирапина из модельной смеси мочи: навеску невирапина 0,2 г, 0,4 г и 0,6 г растворяли в 15 мл воды и вносили в 35 мл мочи, оставляли при комнатной температуре на 24 ч. Модельную смесь фильтровали. 1 мл фильтрата переносили в пробирку, доводили pH до 8 аммиака раствором 10% и экстрагировали дихлорметаном однократно в течение 3 мин.

Методика изолирования невирапина из модельной смеси слюны: навеску невирапина 0,2 г, 0,4 г и 0,6 г растворяли в 15 мл воды. 20 мл слюны замораживали на 24 часа, с целью снижения активности ферментов, затем размораживали и смешивали с раствором невирапина в 3 концентрациях, оставляли на 24 часа. В модельный образец слюны добавляли 1 мл трихлоруксусной кислоты раствор 50% с целью осаждения белков [14]. Центрифугировали. 1 мл центрифугата переносили в пробирку, доводили pH до 8 аммиака раствором 10% и экстрагировали дихлорметаном однократно в течение 3 мин.

Методика изолирования невирапина из модельной смеси плазмы крови: навеску невирапина 0,2 г, 0,4 г и 0,6 г растворяли в 15 мл воды и вносили в 10 мл плазмы крови, оставляли при комнатной температуре на 24 ч. После этого смесь центрифугировали, раствор, образующийся над осадком, отделяли и использовали для дальнейшего анализа [1]. 1 мл центрифугата переносили в пробирку, доводили pH до 8 аммиака раствором 10% и экстрагировали дихлорметаном однократно в течение 3 мин.

Полученные результаты статистически обрабатывались с применением программы Windows Excel и с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при доверительной вероятности $p < 0,05$ [8].

Результаты исследования и их обсуждение

Идентификацию невирапина методом тонкослойной хроматографии проводили с использованием системы трихлорметан-этанол-аммиака раствор концентрированный 25% (30:30:1) восходящим методом. Значение R_f пятна стандартного образца свидетеля невирапина соответствовало (0,43±0,01).

Невирапин обладает свойством поглощать электромагнитное излучение за счет наличия в его структуре цепочки сопряженных связей. Учитывая наличие данного свойства, возможно использование метода УФ-спектрофотометрии для разработки методик его идентификации и количественного определения. УФ-спектр стандартного образца невирапина при pH 1,1 (рис. 1) характеризуется наличием одной полосы поглощения с максимумом при длине волны 313 ± 1 нм и «плеча» в диапазоне длин волн 261-288 нм. При увеличении pH до 3,0 спектры поглощения невирапина характеризуются наличием двух полос поглощения и наблюдается переход максимумов поглощения в коротковолновую область, максимумы поглощения фиксируются при длинах волн 214 ± 1 нм, 284 ± 1 нм. В щелочном растворе при pH 13,0 в спектре поглощения невирапина наблюдаются две полосы поглощения при длинах волн 235 ± 1 нм, 297 ± 1 нм.

Изучение стабильности растворов невирапина в течение суток показало, что его раствор при pH 1,1 наиболее стабилен, поэтому в качестве оптимального растворителя для спектрофотометрического определения невирапина был выбран хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М, в котором спектр поглощения невирапина характеризуется максимумом поглощения при длине волны 313 ± 1 нм (рис. 1).

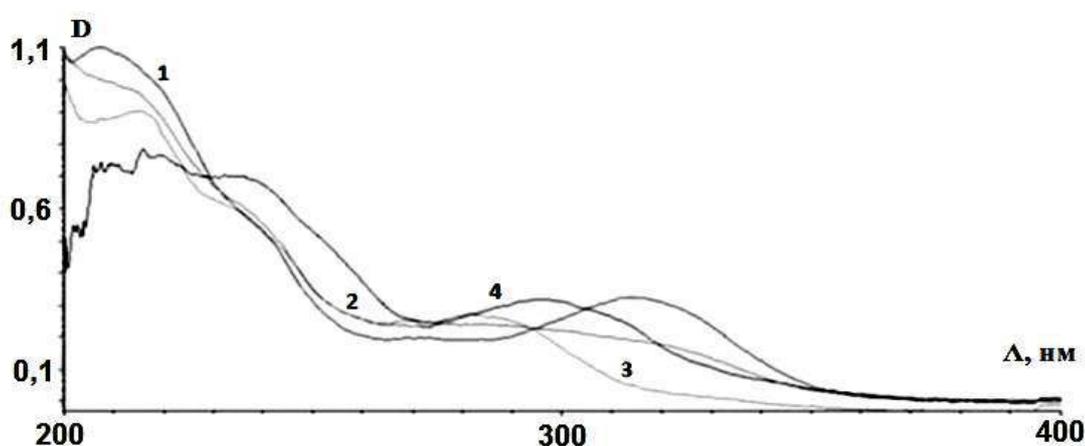


Рис. 1. УФ-спектр 0,001% раствора невирапина при различных значениях pH: 1) pH 1,1 – хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; 2) pH 3,0 – вода очищенная; 3) pH 2,9 – спирт этиловый 95%; 4) pH 13,0 – натрия гидроксида раствор 0,1 М

К факторам, влияющим на степень извлечения вещества органическим растворителем методом жидкость-жидкостной экстракции, относятся: природа вещества и экстрагента, pH раствора, наличие электролитов, время и кратность экстракции [4]. В ходе исследования данные факторы были подробно изучены.

Трихлорметан, дихлорметан, этилацетат, диэтиловый эфир, гептан не растворяют невирапин, а также не смешиваются с водой, поэтому были предложены в качестве органических растворителей для изучения процесса экстракции невирапина. Невирапин является веществом, проявляющим основные свойства, так как в структуре есть атомы азота, которые эти свойства обуславливают. В связи с этим для приготовления исходных растворов невирапина в качестве растворителя был выбран хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М, в котором невирапин достаточно хорошо растворяется [7]. Результаты анализа представлены в виде диаграммы (рис. 2).

Определено, что оптимальным экстрагентом для изолирования невирапина из раствора является дихлорметан, который экстрагирует невирапин при pH 8 в наибольшем количестве. Степень экстракции составила $68\pm 1,9\%$.

Электролит может оказывать как всаливающее так и высаливающее действие на степень экстракции вещества [3]. Высаливающее действие электролита дает возможность увеличить переход вещества в органический растворитель. Это происходит за счет того, что электролит отнимает гидратную оболочку у молекул вещества и снижает его растворимость в воде [13]. Изучение влияния электролитов на степень экстракции невирапина (табл. 1) показало, что растворы электролитов насыщенный и 20% раствор $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ оказывают наибольшее всаливающее действие на извлечение невирапина. В их присутствии степень экстракции уменьшилась до $42,1\pm 2,8\%$ и $41,7\pm 2,3\%$ соответственно. Высаливающее действие на невирапин электролиты не оказывают.

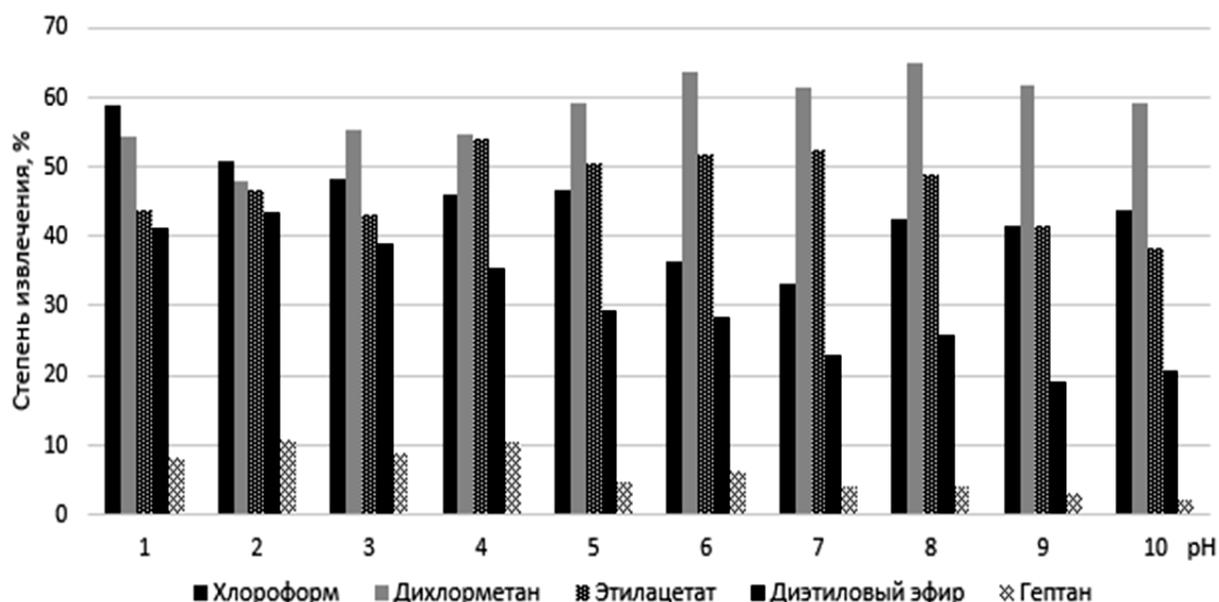


Рис. 2. Степень извлечения неврипина в зависимости от pH среды и природы органического растворителя

Таблица 1. Выход неврипина в присутствии различных электролитов при экстракции дихлорметаном

Электролит					
Натрия хлорида раствор 20%	Натрия хлорида раствор насыщенный	Натрия сульфата раствор 25%	Натрия сульфата раствор насыщенный	Аммония сульфата раствор 20%	Аммония сульфата раствор насыщенный
Степень извлечения, %					
64,0	66,5	62,1	56,4	41,0	42,1
63,2	67,0	62,7	56,7	42,5	42,4
62,0	64,3	62,8	58,1	41,7	41,9
$\bar{x} = 65,38\%$; $Sx = 0,58$; $\Delta X = 1,6$; $\bar{E}\% = 2,4\%$	$\bar{x} = 65,9\%$; $Sx = 0,82$; $\Delta X = 1,5$; $\bar{E}\% = 2,3\%$	$\bar{x} = 62,5\%$; $Sx = 0,22$; $\Delta X = 0,94$; $\bar{E}\% = 1,5\%$	$\bar{x} = 57,1\%$; $Sx = 0,50$; $\Delta X = 1,3$; $\bar{E}\% = 2,3\%$	$\bar{x} = 41,7\%$; $Sx = 0,63$; $\Delta X = 1,4$; $\bar{E}\% = 2,3\%$	$\bar{x} = 42,1\%$; $Sx = 0,67$; $\Delta X = 1,2$; $\bar{E}\% = 2,8\%$

Дальнейшим этапом экспериментальных исследований являлось исследование влияния времени и кратности на степень экстракции неврипина (табл. 2 и 3).

Таблица 2. Определение степени извлечения неврипина в зависимости от времени экстракции

Время, мин.			
1	2	3	4
Степень извлечения, %			
68,35	73,20	88,0	88,37
68,01	73,90	87,44	87,61
68,57	74,05	87,76	87,30
$\bar{x} = 68,3\%$; $Sx = 0,15$; $\Delta X = 0,7$; $\bar{E}\% = 0,9\%$	$\bar{x} = 73,7\%$; $Sx = 0,33$; $\Delta X = 1,4$; $\bar{E}\% = 1,9\%$	$\bar{x} = 87,7\%$; $Sx = 0,16$; $\Delta X = 1,7$; $\bar{E}\% = 1,9\%$	$\bar{x} = 87,7\%$; $Sx = 0,61$; $\Delta X = 1,5$; $\bar{E}\% = 1,7\%$

Из представленных данных видно, что увеличение времени экстракции до 3 мин. привело к изменению степени экстракции неврипина до $87,7 \pm 1,9\%$.

Таблица 3. Определение степени извлечения невирапина в зависимости от кратности экстракции (время экстракции 3 мин.)

Кратность экстракции		
однократная	двукратная	трёхкратная
Степень экстракции, %		
88,0	88,61	88,49
87,44	88,02	88,11
87,76	87,94	88,09
$\bar{x} = 87,7\%$; $S\bar{x} = 0,16$; $\Delta X = 1,7$; $\bar{E}\% = 1,9\%$	$\bar{x} = 88,2\%$; $S\bar{x} = 0,21$; $\Delta X = 0,9$; $\bar{E}\% = 1,2\%$	$\bar{x} = 88,2\%$; $S\bar{x} = 0,18$; $\Delta X = 1,8$; $\bar{E}\% = 2,0\%$

Увеличение кратности экстракции не изменило степень экстракции невирапина. Условия изолирования невирапина из водных растворов применили для разработки методики изолирования невирапина из биологических объектов: моча, слюна и плазма крови.

Идентифицировали невирапин после изолирования из модельных образцов с использованием методов ТСХ и УФ-спектрофотометрии [12]. Значение R_f пятна извлечения невирапина из биологического материала соответствовало значению R_f стандартного образца свидетеля невирапина ($0,43 \pm 0,01$). УФ-спектр стандартного образца невирапина в хлористоводородной кислоте 0,1 М характеризуется максимумом поглощения при длине волны 313 ± 1 нм (рис. 1), что соответствует максимуму поглощения невирапина в извлечениях, полученных из биологических объектов.

Степень экстракции невирапина из мочи, слюны и плазмы крови оценивали методом УФ-спектрофотометрии. Статистически обработанные результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4. Степень извлечения невирапина из модельных образцов мочи, слюны и плазмы крови

Биологический объект	Метрологические характеристики, n = 10, P = 0,95%		
	0,2 г	0,4 г	0,6 г
Моча	$\bar{x} = 71,59\%$; $S\bar{x} = 0,53$; $\Delta X = 1,32$; $\varepsilon = 4,85\%$; CV=3,96%	$\bar{x} = 80,07\%$; $S\bar{x} = 0,17$; $\Delta X = 1,27$; $\varepsilon = 4,80\%$; CV=3,78%	$\bar{x} = 89,21\%$; $S\bar{x} = 0,14$; $\Delta X = 1,36$; $\varepsilon = 4,89\%$; CV=4,15%
Слюна	$\bar{x} = 65,38\%$; $S\bar{x} = 2,15$; $\Delta X = 5,47$; $\bar{E}\% = 4,37\%$; CV=3,98%	$\bar{x} = 68,40\%$; $S\bar{x} = 2,66$; $\Delta X = 6,71$; $\bar{E}\% = 4,81\%$; CV=4,15%	$\bar{x} = 68,74\%$; $S\bar{x} = 2,57$; $\Delta X = 1,43$; $\bar{E}\% = 4,63\%$; CV=3,33%
Плазма крови	$\bar{x} = 68,25\%$; $S\bar{x} = 0,04$; $\Delta X = 1,36$; $\varepsilon = 4,89\%$; CV=4,41%	$\bar{x} = 71,18\%$; $S\bar{x} = 0,09$; $\Delta X = 1,39$; $\varepsilon = 4,92\%$; CV=3,16%	$\bar{x} = 76,55\%$; $S\bar{x} = 0,05$; $\Delta X = 1,43$; $\varepsilon = 4,96\%$; CV=4,55%

Из табл. 4 видно, что с использованием разработанной методики из модельных образцов мочи, слюны и плазмы крови изолируется достаточное количество невирапина для установления факта отравления. Валидационная оценка разработанной методики показала её пригодность для химико-токсикологического анализа. Относительное стандартное отклонение (RSD, %) при оценке сходимости и внутрилабораторной воспроизводимости не превышала 4,6% для мочи; 4,8% для слюны; 4,9% для плазмы крови.

Выводы

1. Разработаны методики идентификации и количественного определения невирапина в извлечениях из мочи, слюны и плазмы крови методами ТСХ и УФ-спектрофотометрии. Подобраны условия изолирования невирапина (экстрагент – дихлорметан, pH 8, время – 3 мин., однократная экстракция) с использованием метода жидкость-жидкостной экстракции.
2. Разработаны методики изолирования невирапина из биологических объектов: мочи, слюны и плазмы крови с использованием метода жидкость-жидкостной экстракции ($89,21 \pm 4,89\%$; $68,74 \pm 4,63\%$; $76,55 \pm 4,96\%$ соответственно).

3. Проведена валидационная оценка разработанных методик, которая свидетельствует о пригодности предложенных методик для химико-токсикологического анализа. Относительное стандартное отклонение (RSD, %) при оценке сходимости и внутрилабораторной воспроизводимости не превышала 4,6% для мочи; 4,8% для слюны; 4,9% для плазмы крови.

Литература (references)

1. Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия: учебник. – М.: МЕДпрессинформ, 2012. – 432 с. [Vergeichik T.H. *Toksikologicheskaya chimia: uchebnik*. Toxicological chemistry: textbook. – Moscow: MEDpressinform, 2012. – 432 p. (in Russian)]
2. Гончикова Ю.А. Совершенствование методов анализа антиретровирусных лекарственных средств: дис. ... к-та фарм. наук. – Улан-Удэ: Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, 2018. – 188 с. [Gonchikova Yu.A. *Sovershenstvovaniye metodov analiza antiretrovirusnykh lekarstvennykh sredstv (doctoral dis.)*. Improvement of methods of analysis of antiretroviral drugs (Doctoral Thesis. – Ulan-Ude: Institute of General and Experimental Biology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018. – 188 p. (in Russian)]
3. Илларионова Е.А. Совершенствование спектрофотометрического и хроматографического методов анализа азотсодержащих лекарственных средств: дис. ...д-ра хим. наук. – М.: Российский университет дружбы народов, 2004. – 379 с. [Illarionova E.A. *Sovershenstvovanie spektrofotometricheskogo i khromatograficheskogo metodov analiza azotsoderzhashchih lekarstvennykh sredstv (doctoral dis.)*. Improving spectrophotometric and chromatographic methods for the analysis of nitrogen-containing drugs (Doctoral Thesis). – Moscow: Peoples' friendship university of Russia, 2004. – 379 p. (in Russian)]
4. Илларионова Е.А., Чмелевская Н.В., Гончикова Ю.А. Химико-токсикологическое определение ламивудина в биологических объектах // Судебно-медицинская экспертиза. – 2020. – №1 (63). – С. 42-46. [Illarionova E.A., Chmelevskaya N.V., Gonchikova Yu.A. *Khimiko-toksikologicheskoye opredeleniye lamivudina v biologicheskikh ob"yektakh*. Chemical and toxicological determination of lamivudine in biological objects // Forensic-medical examination. – 2020. – N.1 (63). – P. 42-46. (in Russian)]
5. Илларионова Е.А., Чмелевская Н.В., Гончикова Ю.А., Скрипко А.А. Химико-токсикологический анализ зидовудина // Фармация. – 2019. – №7(68). – С. 16-20. [Illarionova E.A., Chmelevskaya N.V., Gonchikova Yu.A., Skripko A.A. *Khimiko-toksikologicheskii analiz zidovudina*. Chemical and toxicological analysis of zidovudine // Pharmacy. – 2019. – N.7(68). – P. 16-20. (in Russian)]
6. Костянян А.Е., Сафиулина А.М., Тананаев И.Г., Мясоедов Б.Ф. Многофазная экстракция // ДАН. 2005. – Т.404, №6. – С. 778-780. [Kostanyan A.E., Safiulina A.M., Tananaev I.G., Myasoedov B.F. DAN. – 2005 – V.404, N6. – P. 778-780. (in Russian)]
7. Кравченко А.В., Рафальский В.В. Антиретровирусные препараты // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т.5, №4. – С. 360. [Kravchenko A.V., Rafal'skii V.V. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2003. – V.5, N4. – P. 360. (in Russian)]
8. Онищенко Г.Г. ВИЧ-инфекция-проблема человечества // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2009. Т.1. №1. С. 5-9. [Onishchenko G.G. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. HIV infection and immunosuppression. – 2009. – V.1., N1. – P. 5-9. (in Russian)]
9. ОФС.1.1.0013.15 Статистическая обработка результатов химического эксперимента // Государственная фармакопея Российской Федерации. – XIII изд. – Москва, 2015. – Т.1. – С. 235-265. – URL: <http://www.femb.ru/feml> [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. – XIII edition. – Moscow, 2015. – V.1. – P. 235-265. – URL: <http://www.femb.ru/feml> (in Russian)]
10. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 258 с. [Ramenskaya G.V. *Pharmaceuticheskaya chimia: uchebnik*. Pharmaceutical chemistry: textbook. – М.: BINOM. Knowledge lab, 2015. – 258 p. (in Russian)]
11. Степанова Е.В. Побочные эффекты и оптимизация высокоактивной антиретровирусной терапии по материалам Санкт-Петербургского Центра СПИД / Е.В. Степанова, Н.Г. Захарова, С.Э. Торопов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т.2, №3. – С. 101-108. [Stepanova, Ye.V. Pobochnyye efekty i optimizatsiya vysokoaktivnoy antiretrovirusnoy terapii po materialam Sankt-Peterburgskogo Tsentra SPID. Stepanova, E.V. Side effects and optimization of highly active antiretroviral therapy based on materials from the St. Petersburg AIDS Center / E.V. Stepanova, N.G. Zakharova, S.E. Toropov // HIV infection and immunosuppression. – 2010. – V.2, N3. – P. 101-108. (in Russian)]

12. Харкевич Д.А. Фармакология: учебник. 10-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 908 с. [Kharkevich D.A. *Farmakologiya: uchebnik*. Pharmacology: textbook. 10th ed. – Moscow: GEOTAR-Media, 2010. – 908 p. (in Russian)]
13. Fell A.F. Analysis of pharmaceutical dosage forms by second derivative ultraviolet-visible spectrophotometry // Proc. analyt. div. chem. soc. – 1978. – V.15, N9. – P. 260-267.
14. Nagulwar V.P. A validated UV spectrophotometric method for the simultaneous estimation of Lamivudine, Nevirapine and zidovudine in combined tablet dosage // Journal of Pharmacy Research. – 2009. – V.2, N4. – P. 666-669.

Информация об авторах

Илларионова Елена Анатольевна – доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: illelena24@mail.ru

Гончикова Юлия Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gonchikova1984@mail.ru

Костенко Елена Сергеевна – студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena_kostenko_99@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБЗОРЫ

УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33

14.03.03 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.4

DIABETES MELLITUS – APPROACHES TO EXPERIMENTAL MODELING AND MOLECULAR MARKER

© Bon E.I., Lychkovskaya M.A.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80**Резюме***Objective.** Generalization and systematization of literature data on the pathogenesis of diabetes mellitus, molecular markers and experimental models.**Methods.** The basis of this study was a review of the literature on this topic.**Results.** In most cases, the development of the autoimmune process plays a leading role in the pathogenesis of diabetes mellitus. This process usually lasts several years and is accompanied by the gradual destruction of the β -cells of the islets of Langerhans in the pancreas. A number of experimental models are used to model diabetes mellitus: surgical, dithizone, streptozocin, alloxan, dexamethasone. Insulin-like growth factor 1, protein S100 β , basic myelin protein, neuroglobin protein, microRNA 23b-3p can act as molecular markers of diabetes mellitus.**Conclusion.** The search for new molecular markers, the development of new adequate models of diabetes mellitus will serve as a fundamental basis for detailing the pathogenesis necessary to improve the methods of prevention, diagnosis and correction of diabetes mellitus.*Keywords:* diabetes mellitus, experimental modeling, molecular markers**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – ПОДХОДЫ К ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛИРОВАНИЮ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ**

Бонь Е.И., Лычковская М.А.

*Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80**Abstract***Цель.** Обобщение и систематизация данных литературы о патогенезе сахарного диабета, молекулярных маркерах и экспериментальных моделях.**Методика.** Основой данного исследования стал обзор литературы по данной теме.**Результаты.** В большинстве случаев в патогенезе сахарного диабета ведущую роль играет развитие аутоиммунного процесса. Этот процесс обычно длится несколько лет и сопровождается постепенным разрушением β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Для моделирования сахарного диабета используется ряд экспериментальных моделей: хирургическая, дитизоновая, стрептозоциновая, аллоксановая, дексаметазоновая. В качестве молекулярных маркеров сахарного диабета могут выступать: инсулиноподобный фактор роста 1, белок S100 β , основной миелиновый белок, белок нейроглобин, микроРНК 23b-3p.**Заключение.** Поиск новых молекулярных маркеров, разработка новых адекватных моделей сахарного диабета, послужит фундаментальной базой для детализации патогенеза, необходимой для улучшения способов профилактики, диагностики и коррекции сахарного диабета.*Ключевые слова:* сахарный диабет, экспериментальное моделирование, молекулярные маркеры

Introduction

Diabetes mellitus is a disease characterized by hyperglycemia as a direct consequence of insulin resistance, insufficient insulin secretion or excessive glucagon secretion.

Type I diabetes is an autoimmune disease that causes the destruction of the β -cells of the pancreas. Type II diabetes mellitus, which is much more common, is a problem of progressive dysregulation of glucose due to a combination of dysfunctional β -cells of the pancreatic islets of Langerhans and insulin resistance [16]. The number of people with diabetes has increased dramatically: from 108 million in 1980 to 422 million today (about 8% of the population in 2019), and it is projected that by 2025 this number may increase to 550 million [2]. According to the Ministry of Health, in Belarus there are about 18 thousand patients with type I diabetes (including almost 2.3 thousand children) and almost 315 thousand patients with type II diabetes (94% of all cases) [10].

There are such complications of diabetes mellitus as: cognitive, micro- and macrovascular ones, ketoacidosis, ketoacidotic coma, hyperosmolar coma, lacticidotic coma, diabetic rhinopathy, diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic arthropathy, diabetic foot disease and encephalic foot disease. The main cause of death from diabetes mellitus is the neglect of the disease, namely: diabetic coma, hypoglycemic coma, chronic renal failure, gangrene complicated by sepsis [17].

Type II diabetes increases the risk of death from stroke by almost 3 times. Diabetes mellitus type II is also characterized by the development of diabetic macroangiopathy, the manifestation of which is atherosclerosis of the cerebral arteries. Some studies have established a high rate of detection of occlusion and pronounced atherosclerotic stenosis (atherosclerosis) of the extracranial parts of the internal vertebral and carotid arteries in patients with type II diabetes mellitus than in patients who do not have it [1].

The relationship between hyperglycemia and poor outcome after stroke is strongly pronounced in large cerebral infarctions and less pronounced in lacunar stroke. The negative effect of hyperglycemia on the outcome of stroke is explained by the need to take antihyperglycemic drugs in the acute phase [3]. Chronic hyperglycemia is the initiator of diabetic vascular complications. It leads to increased production of glycation end products, stimulation of the polyol pathway, activation of protein kinase C, vascular inflammation, an increase in free radicals, expression of genes for insulin-like growth factors and cytokines, activation of macrophages and platelets, and determines the progression of diabetic vascular complications. The main pathogenetic basis of cognitive impairment is chronic cerebral ischemia, cerebrovascular insufficiency or neurodegenerative process, and sometimes a combination of both. Type II diabetes mellitus is a risk factor for both cerebral vascular disease and Alzheimer's disease. Chronic cerebrovascular pathology is regarded as one of the characteristic manifestations of type II diabetes mellitus, which develops in parallel with disorders of carbohydrate metabolism. The combination of type II diabetes mellitus and arterial hypertension in persons under the age of 70, without a previous stroke, leads to a decrease in cognitive function. Arterial hypertension is currently considered the main risk factor for dementia and is an independent risk factor for cognitive dysfunction in any age group. Among other things, arterial hypertension is closely associated with the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), biologically active components of the RAAS are involved in the physiological function of the regulation of cerebral blood flow and the regulation of behavioral reactions. Today, many scientists believe that hypoglycemia is the main cause of neurocognitive dysfunction [11].

The neurons in the brain are extremely sensitive to changes in blood sugar. The central nervous system has a rather limited store of glucose, and neurons have a very high level of glucose utilization. Decreased glucose availability leads to neuroglycopenia and severe brain damage. In patients with type II diabetes mellitus, deposits of tau-protein, amyloid, signs of activation of oxidative stress, manifested due to hyperglycemia and caused by the accumulation of glycosylated metabolic products, are detected in the brain tissues [11].

In diabetes mellitus, damage to the tissue of the nervous system occurs, which is explained by 2 mechanisms: the effect of angiopathies (both micro- and macro-) and the toxic effect of glucose metabolites on the tissue.

Dystrophic changes in the neurons of the spinal cord occur at the onset of the disease, pigment dystrophy prevails among them with a large accumulation of lipofuscin in the cytoplasm of the cell. In the later stages of the disease, neuronal death occurs. In the spinal ganglia at the initial stages of the disease, as a rule, unchanged neurons, cells of the shadow and cells in a state of acute swelling were found. Atrophy, manifested by deformation of the nerve trunks and the expansion of the endoneurium layers, was found in the sciatic nerve. At this stage of the disease, skeletal muscles were not atrophied, but their longitudinal cleavage was observed. The cross striation was retained. At a later stage of the disease, microangiopathy became much more common and pronounced, and there was also a significant thickening of the walls of the arterioles and a narrowing of their lumen. Microangiopathy leads to the appearance of foci of prolapse of neurons in the spinal cord, and can also cause cerebral ischemia. In the remaining neurons, the

formation of shadow cells, pigmentary dystrophy, and acute swelling are observed. In addition to neuronal damage in the spinal cord, there was also a massive lesion of the white matter manifested by axon and myelinopathy. At the moment when the damage to the brain substance occurred, hypertrophy of astrocytes and their processes could be noticed. In diabetes, a large number of rounded formations located subpially or perivascularly were found in the lumbar spinal cord tissue. The morphological features of diabetic polyneuropathy are pronounced axon- and myelinopathy and other degenerative changes in the neuropil [9].

Experimental diabetes mellitus

Diabetes mellitus is modeled in rats, mice, rabbits and dogs. In general, the smaller the animal, the more the model will be adapted to different conditions and, accordingly, the cheaper the cost of the experiment, therefore, rats and mice are often used. However, serious criticism of the use of rodents is based on the fact that the data obtained may inadequately reflect the disease in relation to humans, which is why larger animals are required, such as cats, dogs, pigs and primates [14].

Experimental diabetes mellitus also develops after the administration of counterinsular hormones. So, after prolonged use of hormones of the adenohypophysis (corticotropin, somatotropin), pituitary diabetes can develop. Due to the introduction of glucocorticoids, it is possible to achieve the development of steroidal diabetes mellitus. Spontaneous diabetes mellitus is observed more often in Chinese hamsters and some mice. Genetically determined disorders of the immune system in the form of an excess of T-effectors and a deficiency in the suppressor function of T-lymphocytes are more often observed in mice. All forms of experimental diabetes mellitus clearly prove that the base of its development is absolute or relative insulin deficiency. Absolute (pancreatic) insulin deficiency is explained by genetic or acquired disorders in the synthesis and secretion of insulin, relative (extrapancreatic) occurs with the normal formation of insulin under the influence of the factors that contribute to the suppression of its action or accelerate catabolism.

Surgical models of diabetes mellitus

In animals in which the regulation of carbohydrate metabolism was carried out with the help of insulin, it was possible to obtain a pancreatectomy form of diabetes mellitus. After a few hours, the rats, with the complete removal of the pancreas, developed diabetes mellitus. When the organ was removed, 96% of the diabetes mellitus developed only after two weeks, 93% – after 3-5 months, 80% – after 9 months. The main reason for the development of diabetes was insulin deficiency [8].

Dithizone diabetes

Otherwise known as "zinc diabetes". Zinc is a part of the catalytically active center of a number of enzymes - dehydrogenase, carboxypeptidase, transforylase. A certain amount of zinc ions is found in the pancreatic islets in humans, rabbits, cats, dogs, mice, rats and other animals, but not in guinea pigs. At the time of glucose administration, the amount of zinc in B cells decreases, and at a high glucose concentration it can disappear altogether. Doses of dithizone administration: the object of study is rabbits, rarely mice. Before the experiment, the animals should starve for about 1-2 days, after which they will be more sensitive to dithizone. After 2-5 minutes, dithizone enters into a chemical bond with zinc in pancreatic B cells, forming zinc dithizonate. Dithizone quickly and completely disappears from the vascular bed and after 15-20 minutes only traces of it can be found in the blood. On the first day after the introduction of the substance, a change in the concentration of sugar in the blood can be observed, moreover, it will be accompanied by structural changes in B cells [8].

Streptozocin diabetes

Models of rats with streptozocin diabetes mellitus are more often reproduced on male rats, while for modeling type I diabetes mellitus in sexually mature rats at the age of 8-10 weeks. Streptozocin dissolved in citrate buffer is injected intravenously (at a dosage of 60 mg/kg and 55 mg/kg, respectively). After 8 weeks after the onset of diabetes mellitus, a 3-4-fold increase in albuminuria is observed with a simultaneous decrease in the glomerular filtration rate by 1.5 times from the initial one, accompanied by the appearance of tubulointerstitial fibrosis and a 1.5-fold increase in the thickness of the glomerular basement membrane (according to electron microscopy). The duration of the experiment in this case is limited by the development of metabolic disorders due to severe hyperglycemia (more than 30 mmol/l) and insulinopenia. To accelerate the onset of specific diabetic changes in the renal tissue, surgical reduction of the mass of functioning nephrons is used. For this purpose, the rats preliminarily (3 weeks before the injection with streptozocin) undergo right-sided nephrectomy. In such cases, the first signs of diabetic nephropathy are detected already within the first month after the onset of diabetes, manifested by

hyperfiltration, a significant increase in blood pressure is noted at the 8th week, and after 8 months of diabetic status - a more than 30-fold increase in the level of albumin excretion in the urine relative to initial data, as well as morphological signs of diabetic glomerulosclerosis of varying severity. So, relatively recently, models of heminephrectomized rats with alimentary obesity (caused by the appointment of a high-fat diet) and the induction of diabetes by means of one or two administrations with a weekly interval of subdiabetic doses of streptozocin (30-35 mg/kg) have begun to be used. Diabetes mellitus type II is diagnosed 1 week after the injection with streptozocin by performing an oral glucose tolerance test, during which fasting blood glucose levels are measured in rats and 30, 60, 90 and 120 minutes after intragastric administration of 40% glucose solution at a dose of 3 g/kg, and a glycemic level from 9.0 to 14.0 mmol/l. In this case, the development of laboratory and morphological signs of late stages of diabetic nephropathy at 35-40 weeks of the experiment (proteinuria, diffuse glomerulosclerosis) [7].

The most sensitive rats are considered with a single intravenous injection of streptozocin at a dosage of 35 to 65 mg/kg. For mice, the average dosage is 100-200 mg/kg, for rabbits – 300 mg/kg. The likelihood of developing kidney or liver insulinoma directly depends on the duration of the experiment due to the oncogenic effect of streptozocin, and, as a consequence, spontaneous "recovery" is possible in the form of compensation for the diabetes pattern [7].

It is known that keeping rats on a high-fat diet leads to the development of insulin resistance in them. At the same time, it is known that low doses of streptozocin cause a moderate deterioration in insulin secretion, as in the later stage of type II diabetes mellitus. Therefore, the world began to actively develop models of non-insulin dependent diabetes, obtained by combining a high-fat diet and low doses of streptozocin. These models are of undoubted interest for pharmacological testing, since they make it possible to reproduce the metabolic characteristics of this disease characteristic of humans. After 2 weeks of keeping the rats on a high-fat diet, both groups were injected with streptozocin intraperitoneally at a low dose (35 mg/kg). In rats on a high-fat diet, in response to the injection of the diabetogenic agent streptozocin, pronounced hyperglycemia was found, in the control - a moderate increase in the level of plasma glucose. The plasma insulin content in the experimental group decreased only to the level in the control after streptozocin injection. In addition, in the rats of the experimental group, the concentrations of triglycerides and total cholesterol in the blood plasma remained elevated. In contrast, in rats of the control group fed by a diet with a normal fat content, streptozocin did not cause significant changes in plasma insulin, triglycerides, and total cholesterol. Thus, the authors concluded that this model (high fat diet/streptozocin) reproduces the natural progression of the disease and metabolic characteristics typical of people with an increased risk of developing type II diabetes mellitus due to insulin resistance and obesity, therefore it can be used for testing antidiabetic agents [12].

Alloxan diabetes

The model of alloxan diabetes, which occurs after the administration of alloxan to animals, is considered to be quite common. This substance damages the β -cells of the islets of the pancreas, due to which the secretion of insulin is significantly reduced. Diabetes mellitus in animals can also be reproduced with the help of antibodies to insulin. Such diabetes occurs in the case of both active and passive immunization.

The diabetogenic dose of alloxan in rats varies between 100 and 200 mg/kg. However, a single intravenous administration of alloxan at these doses is highly toxic and often ends in death in animals. Therefore, in order to reduce mortality and toxicity, it is recommended to reduce the dose of alloxan by 2-3 times. As part of the research, it was revealed that the most successful method for the induction of diabetes (with a mortality rate of 10 and 80%) is intraperitoneal single administration of alloxan at a dosage of 200 mg/kg. Hyperglycemia that occurs after alloxan destroys the β -cells of the islets of Langerhans in the pancreas is unstable and may turn out to be a reversible process, which, after a certain time, will lead to the normalization of blood glucose levels. The presence of GLUT2 receptors in the cells of the renal tubules and hepatocytes explains the high hepatotoxicity and nephrotoxicity, which in turn causes the development of uremico-diabetic syndrome in the first 5 days after surgery with an average mortality rate of 30% [14].

In rabbits with diabetes mellitus, left ventricular hypertrophy, increased interstitial fibrosis and atrial fibrillation, increased expression of markers of oxidative stress and fibrosis, and intracellular calcium were observed [23].

Dexamethasone diabetes

As a research of new drugs with antidiabetic activity, a model of dexamethasone non-insulin-dependent diabetes mellitus is used. High doses of glucocorticoids can lead to impaired secretory function of β -cells of the islets of Langerhans of the pancreas, as well as the development of insulin resistance. The model is

reproduced as follows: 18-month-old rats are injected subcutaneously with dexamethasone at a dose of 0.125 mg/kg body weight for 13 days. The animals develop moderate basal hyperglycemia, a twofold increase in the concentration of insulin and unsaturated fatty acids in the blood serum, a decrease in carbohydrate tolerance and sensitivity of peripheral tissues to the action of insulin. Subsequently, it was shown that a decrease in glucose utilization by adipocytes after administration of dexamethasone is associated with its direct effect on the expression of glucose transporters GLUT1 and GLUT4, which leads to insulin resistance. The inhibitory effect of dexamethasone on the secretory activity of pancreatic β -cells is possibly due to inactivation of mitochondrial FAD-glycerophosphate dehydrogenase, which is a key enzyme in glucose-induced insulin secretion. Thus, the dexamethasone model of type II diabetes mellitus in old rats, like the nicotinamide/streptozocin model, makes it possible to induce a violation of insulin secretion and action. This modeling of the state of prediabetes makes it possible to study new hypoglycemic substances, the mechanism of action of which may be associated with an increase in carbohydrate tolerance and the sensitivity of peripheral tissues to the action of insulin [12].

From which it follows that among the presented experimental forms of diabetes mellitus, the advantage remains with streptozocin diabetes. Since it is the simplest in terms of reproductiveness, it is possible to obtain diabetes of varying severity and duration thanks to this model, which makes it possible to simulate the constantly developing dysfunction of β -cells of the islets of Langerhans of the pancreas.

The overwhelming body of evidence from both experimental and clinical studies proves that oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of type I and type II diabetes. It is assumed that it underlies the cellular changes that lead to diabetic complications. As a result of glucose oxidation, non-enzymatic glycation of proteins and subsequent oxidative degradation of glycosylated proteins in diabetes, free radicals are formed. An extremely high level of free radicals and a parallel decrease in antioxidant defense mechanisms often lead to damage to cell organelles and enzymes, an increase in lipid peroxidation and the development of insulin resistance. These consequences of oxidative stress can contribute to the development of complications of diabetes mellitus [20].

Lipid peroxidation is the main causative factor in the development of oxidative stress, which leads to diabetes and associated micro- and macroangiopathies. Thus, we conclude that the measurement of markers of oxidative stress can be one of the additional methods for the diagnosis and prognosis of diabetes [21].

In diabetes mellitus, there is a violation of the oxygen transport function of hemoglobin in chronic hyperglycemia, as well as the development of systemic hypoxia. As a result of hypoxia, the intensity of lipid peroxidation and the formation of reactive oxygen species increase. Several studies have demonstrated the hypoglycemic effect of gold nanoparticles. In the blood of rats with simulated diabetes, after the introduction of gold nanorods, the glucose level did not significantly decrease. Nevertheless, a significant decrease in the level of lipid hydroperoxides in the blood was noted, and in the serum of rats with combined pathology (liver cancer against the background of diabetes), a decrease in the number of average weight molecules. This indicates a possible decrease in the intensity of lipid peroxidation and the formation of toxic molecules of average weight [13].

Diabetes mellitus pathogenesis

In some cases, the pathogenesis of absolute insulin deficiency has a common link: the development of an autoimmune process. This process usually lasts several years and is accompanied by the destruction of β -cells of the islets of Langerhans in the pancreas. Symptoms of diabetes only appear when more than 75% of the β -cells of the islets of Langerhans in the pancreas are destroyed.

The chain of the mechanism of development of the autoimmune variant of diabetes mellitus includes the following facts - the introduction of a carrier of a foreign antigen into the body of persons genetically predisposed to diabetes mellitus. More often these are viruses, less often other microorganisms. Cells containing antigens are attacked by the body's immunobiological surveillance system, which perceives its own antigens as foreign. This phenomenon is called "cross-immune response". In the course of this reaction, the β -cells of the islets of Langerhans of the pancreas are destroyed, and the freely located proteins are denatured and become autoantigenic. Absorption, processing and presentation to lymphocytes of both foreign antigens and newly formed autoantigens of β -cells of the pancreatic islets of Langerhans by monocytes/macrophages. The autoimmune process is potentiated by the synthesis and transport of HLA class I and II antigens to the surface of damaged β -cells of the islets of Langerhans of the pancreas. These antigens stimulate helper T-lymphocytes and, as a consequence, the production of specific immunoglobulins and the differentiation of cytotoxic T-lymphocytes. Immune autoaggression against the pancreatic islets of Langerhans' own β -cells is enhanced. In this connection, the scale of damage to the insular apparatus is increasing. Migration to the regions of damaged and destroyed β -cells of the pancreas of phagocytes with the destruction of β -cells of the pancreatic islets of Langerhans with

the participation of lysosomal enzymes, reactive oxygen species and lipid peroxides, free radicals of organic substances, cytokines (γ -IFN, TNF- α , IL1). Release from the destroyed β -cells of the islets of Langerhans of the pancreas "foreign" proteins for the immune system (normally they are only intracellular and do not enter the bloodstream): heat shock, cytoplasmic gangliosides, proinsulin. Absorption by macrophages of the indicated cytoplasmic proteins of β -cells of the islets of Langerhans of the pancreas, their processing and presentation to lymphocytes. This triggers the next and recurring episode of immune attack with the destruction of additional β -cells of the islets of Langerhans in the pancreas. With a decrease in their mass to 75% of normal, clinical signs of diabetes mellitus immediately appear. As the β -cells of the islets of Langerhans of the pancreas die, the stimulus for the reaction of immune autoaggression also decreases. Thus, the level of antibodies to β -cell antigens significantly decreases 1-1.5 years after their first detection [15] [19] [22].

Based on the pathogenesis of diabetes mellitus, molecular markers can be used in experiments:

Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), formerly called somatomedin C, is a polypeptide protein hormone similar in molecular structure to insulin. It plays an important role in childhood growth and continues to have anabolic effects in adults. Human IGF1 is a 70 amino acid single chain polypeptide cross linked by 3 disulfide bridges with a calculated molecular weight of 7.6 kDa. The IGF1 gene, mapped to 12q22-q24.1, contains 5 exons. Exons 1-4 encode a 195 amino acid precursor (IGF1B) and exons 1, 2, 3 and 5 encode a 153 residue peptide (IGF1A). The structure of IGF1 is similar to that of IGF2. And the IGF1 and IGF2 genes have structures with many promoters. The expression of both genes is regulated at the levels of transcription, RNA processing, and translation. IGF-1 is produced by the liver as an endocrine hormone and in target tissues in a paracrine/autocrine manner. Moreover, approximately 97% of IGF-1 is always bound to one of 6 binding proteins (IGF-BP). Among other things, IGF-1 is a stimulator of cell growth and reproduction and a potent inhibitor of programmed cell death [18].

Protein S100 is often used as a marker of brain damage in various studies. Its increase is also noted in diabetes mellitus. S100 β is also used as an assessment of the neuroprotective properties of anesthetics in conjunction with neuropsychological testing in studies aimed at assessing the effect of general anesthetics on cognitive impairment. S100 β protein is the most convenient biochemical indicator due to its short (20-25 minutes) half-life, moreover, its concentration in serum will not depend on gender and age. Its serum concentration does not change with alcohol overdose, hemolysis, or moderate renal dysfunction. But the likelihood that the S100 β protein can be released outside the brain will limit its use as a marker of brain damage. So, it is sometimes released during physical exertion, acute damage to muscle tissue, melanoma and sepsis-associated encephalopathy. Neuron-specific enolase (NSE) is a glycolytic enzyme 2-phospho-D-glycerate hydrolase, which belongs to the enolase family and is involved in the last stage of glycolysis - it catalyzes the transition of 2-phospho-D-glyceric acid to 2-phosphoenolpyruvate. It has a molecular weight of 78 kDa, a half-life of 24 hours, and exists in various variants of dimers, consisting of three subunits: α , β , γ . In this case, the α -subunit of enolase is secreted in various tissues, the β -subunit is found only in the heart and striated muscles. They were initially detected in high concentrations in neurons and endocrine cells, as well as in tumors that originated from these cells. Determination of the NSE level in diabetes mellitus makes it possible to judge the degree of neuronal damage and impairment of the membrane function of the blood-brain barrier. Today, this marker is used to diagnose acute conditions, namely, in cerebral ischemia and brain hypoxia, and is also used to study the pathogenesis of neurological diseases. It is very important in pathologies of the nervous system, such as epilepsy, Parkinson's disease, senile dementia, Alzheimer's disease, in perinatal brain damage, primary hypothyroidism, and brain tumors [6].

Protein S100B is a glial neurospecific biomarker. It contains glutamic and aspartic acids, phenylalanine and a small amount of tryptophan, tyrosine and proline. These proteins belong to Ca-binding proteins with low molecular weight up to 21 kDa and have three known subtypes, consisting of α - and β -chains. Various combinations of subunits divide the S100 family into homodimeric (α - α , β - β) and heterodimeric (α - β) forms. Protein S100 β has a molecular weight of 10-12 kDa and consists of β - β , α - β forms. It is found in the cytoplasm of astrocytes, Schwann cells, adipocytes, chondrocytes, melanocytes. At low concentrations, S100 β exhibits neuroprotective properties by blocking NMDA receptors and acting as a growth and differentiation factor for neurons and glia. At a very high concentration, it triggers the synthesis of proinflammatory cytokines and, therefore, leads to neuronal apoptosis [5].

Basic myelin protein is a marker of oligodendrocyte damage (a group of glial cells localized in the central nervous system and involved in the myelination of CNS axons). The oligodendrocyte winds its membrane around several axons of nerve cells, ensures their isolation, forming a multilayer myelin sheath, and the ability to quickly conduct a nerve impulse. It is with the destruction of this membrane in blood serum and cerebrospinal fluid that the concentration of basic myelin protein increases [5].

Of particular interest is the involvement of BDNF in the pathogenesis of depression. A decrease in the content of this neurotrophin in people suffering from depression and a return to normal after treatment with antidepressants have been revealed. The same results have been obtained in animal experiments. The receipt of these data is explained from the point of view of the neuroplastic theory, according to which depressive states are caused by a violation of the neuroplasticity of the hippocampus, which in turn leads to a decrease in the adaptive abilities of the brain. This is also supported by post-mortem studies in people with depression, showing a decrease in hippocampal volume and inhibition of hippocampal neurogenesis, in which BDNF is involved. Among other things, chronic stress leads to dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal system and the neurotransmitter serotonergic system. A study of cognitive dysfunction in patients with type II diabetes mellitus revealed a relationship between BDNF and HbA1c levels, which confirms the effect of the degree of compensation of this disease on the development and progression of cognitive dysfunction. An improvement in cognitive performance is observed with an increase in the level of cerebral neurotrophic growth factor in blood plasma [5].

Protein neuroglobin

Neuroglobin is a protein involved in neuroprotection that is highly specific to spinal nerves. At the moment, some studies have revealed its role in the formation of cognitive impairments during the development of various toxic and ischemic pathological processes in the central nervous system. The mechanism of action is to protect cells from hypoxia and oxidative stress by excreting nitric oxide. It is also known that this protein reduces the content of β -amyloid.

In patients with diabetes mellitus, neuroglobin was considered from the position of a biomarker of vascular complications of the disease in a model of retinopathy, and the significance of its expression for diagnosis was shown. A couple of years ago, a study was published that showed the relationship between neuroglobin and protein kinase B, namely, overexpression of this protein led to the activation of the insulin pathway, leading to a significant increase in central insulin resistance [6].

MicroRNA 23b-3p

Over the past few years, miRNAs have attracted attention as potential participants in the development of microvascular complications of diabetes mellitus, which affect the function of the kidneys, retina, and neurons, participating in the processes of fibrosis, apoptosis, inflammation, and angiogenesis. In an experimental study of the effect of microRNA-23b-3p on cognitive impairment in diabetes mellitus, it was found that overexpression of this RNA increased oxidative stress and apoptosis of neurocytes through the Sirt1/Nrf2 signaling pathway. At the same time, the Nrf2 pathway regulates the endogenous balance of oxidants and antioxidants; therefore, its activation may be associated with a potential protective effect in terms of correcting diabetic encephalopathy [6].

Genes Used to Diagnose Diabetes Mellitus

The following main groups of genes are distinguished in the gene network: genes of the major histocompatibility complex (HLA), which are responsible for the production, transport and presentation of the corresponding antigens on cell membranes (HLA, class II and III), genes that control the production of cytokines (IL1, IL1R1, IL1N1, TNFA), insulin gene - INS, genes that include the mechanisms of destruction, protection and repair of β -cells of the pancreatic islets of Langerhans (SOD2, HSP-70, NOS2), known and yet unidentified genes of IDDM loci, genes of the major histocompatibility complex MHC (HLA), also called IDDM 1. Traditionally, there are three classes of HLA genes and their products - I, II, III, moreover, HLA antigens of I and II classes - products corresponding genes. Studies have shown that the genes MIC-A and MIC-B are also associated with type I diabetes mellitus in various heterogeneous combinations. HLA class II genes, namely DRB, DQA, DQB, play the greatest role in susceptibility to type I diabetes mellitus. According to research, genes of both HLA classes are involved in the presentation of T-cell antigens. HLA I class present the antigen to cytotoxic T cells (CD8+), while T helper cells (CD4+) usually recognize the antigen by HLA class II. HLA II is able to present T antigens in part from the amino acid composition of their alpha and β chains. Substitutions at one or two critical positions can markedly increase or decrease the binding of the corresponding autoantigens and susceptibility to type I diabetes mellitus. More than 90 percent of patients with type I diabetes mellitus are carriers of either HLA-DR3, DR3-DQ2 or DR4, DR4-DQ8. In addition, about 30% of patients have the DR3/4 combined haplotype, which is associated with the highest disease susceptibility. A carrier of such a heterozygous genotype (DR3/DR3 and DR4/DR4) has a higher risk than a homozygous one. Among relatives of patients with type I diabetes, DR3/DR4 siblings are at greater risk than offspring [4].

TRPM7 gene belongs to the melastatin subfamily of the transient receptor potential ion channel families. Defects in this gene are the cause of amyotrophic lateral sclerosis — parkinsonism — dementia (Guam complex). The encoded protein is involved in the organization of the cytoskeleton, cell adhesion, cell migration, and organogenesis.

Among other things, the protein encoded by this gene is an ion channel whose kinase activity contributes to the regulation of magnesium ion homeostasis. It is also known that magnesium-containing supplements affect spatial memory by improving the processes of synaptic plasticity, as well as restoring the signaling pathway of the NMDA receptor.

The TRPM7 gene is associated with an increase in intracellular calcium levels, and when the channel is activated, the basal autophagy of Ca²⁺ is modulated, which reduces the deposition of β -amyloid and leads to an improvement in cognitive functions. Another mechanism is believed to be the effect of this channel on presenilins, a complex of proteins associated with the development of Alzheimer's disease.

In addition, the TRPM7 channel is known to play an important role in neuronal apoptosis and the response to cellular stress associated with hyperglycemia. It has been shown in models of type I diabetes mellitus that suppression of the TRPM7/miR-34a gene can improve spatial memory and increase the number of surviving neurons [4]. In this regard, the TRPM7 gene is responsible for the regulation of the metabolism of trace elements, which directly or indirectly affect the parameters of neuroplasticity in patients with diabetes mellitus [4].

Conclusion

Thus, in most cases, the development of the autoimmune process plays a leading role in the pathogenesis of diabetes mellitus. This process usually lasts several years and is accompanied by the gradual destruction of the β -cells of the islets of Langerhans in the pancreas. A number of experimental models are used to model diabetes mellitus: surgical, dithizone, streptozocin, alloxan, dexamethasone. Insulin-like growth factor I, protein S100 β , basic myelin protein, neuroglobin protein, microRNA 23b-3p can act as molecular markers of diabetes mellitus. The search for new molecular markers, the development of new adequate models of diabetes mellitus will serve as a fundamental basis for detailing the pathogenesis necessary to improve the methods of prevention, diagnosis and correction of diabetes mellitus.

References

1. Ануфриев П.Л., Танашян М.М., Гулевская Т.С., Аблякимов Р.Э., Гнедовская Е.В. Особенности атеросклероза церебральных артерий и патоморфологии инфарктов головного мозга при сахарном диабете 2-го типа // Клиническая неврология. – 2015. – N3. – С. 467-470. [Anufriev P.L., Tanashyan M.M., Gulevskaya T.S., Ablyakimov R.E., Gnedovskaya E.V. *Klinicheskaya nevrologia*. Clinical neurology. – 2015. – N3. – P. 467-470. (in Russian)]
2. Батюкова О.В. Всемирный день борьбы против диабета // Бюллетень эксперимент биологии и медицины. – 2008. – N10. – С. 467-470. [Batyukova O. *Billuten eksperiment biologii i mediciny*. Journal of experimental biology and medicine. – 2008. – N10. – P. 467-470. (in Russian)]
3. Борнштейн Н.М., Корчин А.М., Скуг И.А. Диабет и мозг: вопросы и нерешенные проблемы // Журнал эффективная фармакотерапия. – 2014. – N39. – С. 50-59. [Bornshtein N.M., Korchin A.M., Skug I.A. *Zhurnal effektivnaya farmakoterapiya*. Journal of effective pharmacotherapy. – 2014. – N39. – P. 50-59. (in Russian)]
4. Волинкина А.П., Горшков И.П., Прилуцкая О.А. Генетические маркеры сахарного диабета // Журнал успехи современной науки. – 2017. – N5. – С. 123-126. [Volynkina A.P., Gorshkov I.P., Prilutskaya O.A. *Zhurnal uspehi sovremennoi nauki*. Journal of the success of modern science. – 2017. – N5. – P. 123-126. (in Russian)]
5. Маркелова Е.В., Зенина А.А., Кадыров Р.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга // Журнал современные проблемы науки и образования. – 2018. – N5. – С. 1-13. [Markelova E.V., Zenina A.A., Kadyrov R.V. *Zhurnal sovremennye problem nauki i obrazovaniya*. Journal of modern problems of science and education. – 2018. – N5. – P. 1-13. (in Russian)]
6. Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., Кудлай Д.А., Ротканк М.А., Лейман О.П. Редкие генетические маркеры когнитивных нарушений при сахарном диабете // Журнал неврологии и психиатрии. – 2019. – N2. – С. 76-79. [Matveeva M.V., Samoilova Yu.G., Zhukova N.G., Kudlai D.A.,

- Rotkank M.A., Leiman O.P. *Zhurnal neurologii i psichiatrii*. Journal of Neurology and Psychiatry. – 2019. – N2. – P. 76-79. (in Russian)]
7. Митрейкин В.Ф. Моделирование сахарного диабета и диабетической нефропатии в эксперименте // Журнал современные проблемы науки и образования. – 2015. – N4. – С. 3-7. [Mitreykin V.F. *Zhurnal sovremennye problem nauki i obrazovania*. Journal of modern problems of science and education. – 2015. – N4. – P. 3-7. (in Russian)]
 8. Можейко Л.А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета часть II. Хирургический, Стрептозотоциновый и Дитизиновый диабет // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – N4. – С. 5-10. [Mozheiko L.A. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Journal of Grodno State Medical University. – 2013. – N4. – P. 5-10. (in Russian)]
 9. Одинак М.М., Гайкова О.Н., Емельянов А.Ю., Барсуков И.Н., Онищенко Л.С., Третьяков Е.В., Белясник А.С. Морфологические изменения нервной системы при алкогольной и диабетической полиневропатии // Журнал клинической и экспериментальной неврологии. – 2011. – N1. – С. 19-23. [Odinak M.M., Gaikova O.N., Emelyanov A.Yu., Barsukov I.N., Onishchenko L.S., Tretyakov E.V., Belyasnik A.S. *Zhurnal klinicheskoi i eksperimentalnoi neurologii*. Journal of Clinical and Experimental Neurology. – 2011. – N1. – P. 19-23. (in Russian)]
 10. Салко О.Б., Богдан Е.Л., Шепелькевич А.п., щавелева М.в., Ярош Е.А. Распространенность хронических осложнений сахарного диабета в республике Беларусь // Научная публикация. – 2016. – N5. – С. 31-34. [Salko O.B., Bogdan E.L., Shepelkevich A.P., Shchhaveleva M.V., Yarosh E.A. *Nauchnaya publikatiya*. Scientific publication in the journal. – 2016. – N5. – P. 31-34. (in Russian)]
 11. Чугунова Л.А., Семенова И.В., Орлов Ю.Ю., Шестакова М.В. Сахарный диабет 2 типа и когнитивные нарушения // Эндокринологический центр Росмедтехнологий. – 2008. – N1. – С. 61-66. [Chugunova L.A., Semenova I.V., Orlov Yu.Yu., Shestakova M.V. *Endokrinologicheskii centr Rosmedtechnologii*. Endocrinological Center of Rosmedtechnology. – 2008. – N1. – P. 61-66. (in Russian)]
 12. Чуканова Г.Н., Дворацка М., Искакова С.С., Курмамбаев Е.Ж. Моделирование сахарного диабета 2 типа для изучения лекарственных средств с антидиабетической активностью // Журнал наука и исследования. – 2014. – N4. – С. 4-8. [Chukanova G.N., Dvoratska M., Iskakova S.S., Kurmambaev E.Zh. *Zhurnal nauka i issledovaniya*. Journal of Science and Research. – 2014 – N4. – P. 4-8. (in Russian)]
 13. Яворская В.А., Малахов В.А., Белоус А.М. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах при начальных формах сосудистых заболеваний головного мозга // Неврологический вестник. – 1995. – N3. – С. 15-17. [Yavorskaya V.A., Malakhov V.A., Velous A.M. *Nevrologicheskii vestnik*. Neurological Bulletin. – 1995. – N3. – P. 15-17. (in Russian)]
 14. Ярмолинская М.И., Андреева Н.Ю., Абашова Е.И., Мишарина Е.В. Экспериментальные модели сахарного диабета 1-го типа // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – N2. – С. 109-118. [Yarmolinskaya M.I., Andreeva N.Yu., Abashova E.I., Misharina E.V. *Zhurnal okusherstva i zhenskikh boleznei*. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. – 2019. – N2. – P. 109-118. (in Russian)]
 15. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides // Journal of Lipids. – 1980. – N15. – P. 137-140.
 16. Blair M. Diabetes Mellitus Review // Journal of Urology. – 2016. – N36. – P. 27-36.
 17. Freeman J.S. The increasing epidemiology of diabetes and review of current treatment algorithms // Journal of Osteopathic Medicine. – 2010. – N10. –P. 572.
 18. Hyo-Jin Jeon, Joo-Hyun Shin, English AW. Insulin-like growth factor binding protein-6 released from human mesenchymal stem cells confers neuronal protection through IGF-1R-mediated signaling // European Journal Neuroscience. – 1951. – N1. – P. 265-275.
 19. Lowry O.H. Protein measurement with the folin phenol reagent // Journal of Biology and Chemistry. – 1951. – N1. – P. 265-275.
 20. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review // Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. – 2003. – N17. – P. 24-38.
 21. Rehman K, Akash MSH. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? // Journal of Cellular Biochemistry. – 2017. – N118. –P. 3577-3585
 22. Wendell P.Z. Distribution of glutathione reductase and detection of glutathionecystine transhydrogenase in rat tissues // Journal of Biochemistry. – 1968. – N1. – P. 179-181.
 23. Yang Y, Zhao J, Qiu J, Li J, Liang X, Zhang Z, Zhang X, Fu H, Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Li G, Liu T. Xanthine Oxidase Inhibitor Allopurinol Prevents Oxidative Stress-Mediated Atrial Remodeling in Alloxan-Induced Diabetes Mellitus Rabbits // Journal of the American Heart Association. – 2018. – N2. – P. 1-5.

Информация об авторах

Бонь Елизавета Игоревна – кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет», Респ. Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

Лычковская Мария Александровна – студентка педиатрического факультета Гродненского государственного медицинского университета, Респ. Беларусь. E-mail: lychkovskaya.m@gmail.com

Information about the authors

Bon Elizaveta I. – Associate Professor of the Department of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov Grodno State Medical University, Rep. Belarus. E-mail: asphodela@list.ru

Lychkovskaya Maria A. – student of Pediatrics faculty of Medicine Grodno State Medical University, Rep. Belarus. E-mail: lychkovskaya.m@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616-002.7

14.01.04 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.5

ТРУДНОСТИ ПРИЖИЗНЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА В УСЛОВИЯХ ИНФЕКЦИОННОГО (КОВИДНОГО) ГОСПИТАЛЯ© **Мяконький Р.В.¹, Каплунов К.О.², Краюшкин С.И.², Гасанов И.И.^{1,2}, Дудкина А.А.¹**¹Волгоградская областная клиническая больница №3, Россия, 400001, Волгоград, ул. Циолковского, 1²Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1*Резюме*

Цель. Расширить уровень знаний и клинической настороженности профессионального сообщества в отношении указанного системного заболевания, а также снизить число вероятных тактических и технических ошибок в общелечебной медицинской сети.

Методика. Комплексное изучение материалов амбулаторной карты пациента, результатов клинико-эпидемиологических, лабораторных (общеклинических, биохимических, серологических, молекулярно-генетических) и инструментальных (УЗИ, рентгенография, КТ, МРТ) методов исследований пациента. Подробно описываются терапевтический и хирургический способы лечения больного.

Результаты. Гранулематоз с полиангиитом, также известный как гранулематоз Вегенера, редкое системное заболевание, характеризующееся некротизирующим васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра с повреждением различных органов, с частым вовлечением в патологический процесс респираторного тракта и почек. Настоящий кейс посвящен описанию клинического случая гранулематоза с полиангиитом, диагностированного в Волгоградской областной клинической больнице №3, в период пандемии оказывающего медицинскую помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Подробно описываются выявленные клинико-лабораторные особенности течения заболевания с их последующим критическим анализом.

Заключение. Сделан вывод, что в связи редкой встречаемостью и недостаточной настороженностью специалистов общеклинической медицинской сети в настоящее время диагностика гранулематоза Вегенера вызывает значительные трудности и не является своевременной, что в свою очередь препятствует своевременному лечению и ухудшает прогноз данного заболевания.

Ключевые слова: болезнь Вегенера, системный некротический васкулит, орфанные заболевания

DIFFICULTIES OF IN VIVO DIAGNOSIS OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS IN INFECTIOUS (COVID-19) HOSPITALMyakonky R.V.¹, Kaplunov K.O.², Krayushkin S.I.², Hasanov I.I.^{1,2}, Dudkina A.A.¹¹Volgograd Regional Clinical Hospital No.3, 1, Tsiolkovsky St., 400001, Volgograd, Russia²Volgograd State Medical University, 1, Pavshih Borcov Sq., 400131, Volgograd, Russia*Abstract*

Objective. To increase the level of knowledge and a clinical alertness of the professional community in relation to this systemic disease, as well as to reduce the number of likely tactical and technical errors in the general medical network.

Method. A comprehensive study of the materials of the patient's outpatient chart, the results of clinical and epidemiological, laboratory (general clinical, biochemical, serological, molecular genetic) and

instrumental (ultrasound, radiography, CT, MRT) methods of research of the patient. The therapeutic and surgical methods of treating the patient are described in detail.

Results. Granulomatosis with polyangiitis, also known as Wegener's granulomatosis, is a rare systemic disease characterized by necrotizing vasculitis of small and medium-sized vessels with damage to various organs, with frequent involvement in the pathological process of the respiratory tract and kidneys. This case is devoted to the description of a clinical case of granulomatosis with polyangiitis, diagnosed in Volgograd Regional Clinical Hospital No. 3, during the pandemic providing medical care to patients with new coronavirus infection COVID-19. The identified clinical and laboratory features of the course of the disease are described in detail with their subsequent critical analysis.

Conclusion. It is concluded that due to the rare occurrence and the insufficient alertness of specialists of the general clinical medical network, the diagnosis of Wegener's granulomatosis currently causes significant difficulties and is not timely, which in turn hinders timely treatment and worsens the prognosis of this disease.

Keywords: Wegener's disease, systemic necrotic vasculitis, orphan diseases

Введение

Обстоятельства, продиктованные продолжающейся пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19) привели к тому, что общелечебная медицинская сеть была вовлечена в мероприятия максимальной мобилизации сил и средств национальной системы здравоохранения. При этом многие медицинские учреждения были временно репрофилированы в инфекционные (ковидные) госпитали. Именно в них стали активно аккумулироваться пациенты с разной степенью поражения легочной ткани, главным образом, причиной которого являлся специфический вирусный пневмонит – осложнение COVID-19. В результате поточной госпитализации клиницистам, ранее не сталкивающимся с таким объемом пациентов с поражениями легких, пришлось дифференцировать поражения легочной ткани с разным этиопатогенезом, в том числе иметь дело с достаточно редкими патологиями поражения легких. В частности, специалисты инфекционного госпиталя, развернутого на базе многопрофильного стационара Волгоградской областной клинической больницы №3, столкнулись с орфанной патологией – гранулематозом Вегенера (ГВ, код по МКБ-10: М31.3), сумев прижизненно верифицировать диагноз.

Клинический кейс из собственной практики авторов позволяет продемонстрировать несвоевременность диагностики ГВ у мужчины среднего возраста, дебютировавшего поражением органа слуха с вовлечением оболочек головного мозга и последующим развитием субтотального поражения легочной ткани.

ГВ – редкое системное аутоиммунное заболевание окончательно неизученной и до конца не определенной этиологией, морфологически характеризующееся гранулематозно-некротическим системным васкулитом с наиболее частым вовлечением в процесс верхних и нижних дыхательных путей с дальнейшим повреждением непосредственно легочной ткани [1].

Дебют ГВ, как правило, в большинстве случаев отличается неспецифичностью клинической картины, что осложняет своевременную диагностику и приводит к поздней инициации лечения и, как следствие, обуславливает негативный прогноз [2]. Ряд авторов характеризуют ГВ как гранулематоз с полиангиитом, и относят данную патологию к антинейтрофильно-цитоплазматическим антителоассоциированным васкулитам, общим для которых является обнаружение в крови антинейтрофильных цитоплазматических антител [3]. В указанной группе васкулитов происходит поражение сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол, артерий мышечного типа) во многих органах, что обычно сочетается с вовлечением в патологический процесс легких и почек.

В медицинской литературе исторически зафиксировано описание первого случая подобного заболевания, называемого в настоящее время гранулематозом с полиангиитом, которое сделали Heinz Klinger и Friedrich Wegener [4]. Их описание относилось к 70-летнему врачу с нефритом, артритом и хроническим синуситом. Морфологическая картина заболевания характеризовалась васкулитом и развитием гранул с деструкцией костей черепа и носовой перегородки. Сочетанное поражение было интерпретировано как форма узелкового полиартериита, а не как самостоятельное заболевание, а развившийся патологический процесс связывался с изменениями в «старых» сосудах.

В 1933 г. Robert Rössle опубликовал два наблюдения, касающиеся пациентов с васкулитом и некрозом слизистой оболочки верхних дыхательных путей. В 1966 г. F. Wegener описывает три случая гранулематоза с полиангиитом, которые он наблюдал у молодых пациентов (мужчины 38 лет и двух женщин – 33 и 36 лет), при этом им впервые выделяются данные заболевания в самостоятельную нозологию, что в последствии станет причиной эпонимического названия патологии. Описанные им случаи заболевания длились от 4 до 7 мес., начинались с язвенно-некротического поражения верхних дыхательных путей, ринита, стоматита, фарингита, ларингита и трахеита. У двоих пациентов отмечалось развитие перфорации носовой перегородки, в свою очередь, у мужчины разрушение носовой перегородки привело к формированию седловидного носа. В лабораторных маркерах автором были отмечены следующие изменения: ускорение скорости оседания эритроцитов, умеренная анемия, гематурия в сочетании с протеинурией. Заболевание имело клинические признаки сепсиса с гектической лихорадкой до 39,5°C, а также характеризовалось развитием гломерулонефрита с прогрессирующей почечной недостаточностью. Все наблюдаемые пациенты погибли. Гистологическое исследование аутопсийных материалов характеризовалось гранулематозными изменениями в сочетании с распространенным васкулитом.

В доступных открытых зарубежных источниках приведена статистика общей заболеваемости ГВ, регистрирующая 10-30:1000000 человек в год, с небольшим преобладанием мужчин в соотношении 1,5:1 случаев [5]. ГВ редко встречаются у детей, с возрастом отмечается увеличение заболеваемости с пиком случаев в возрастной группе от 65 до 74 лет, которая составляет порядка 6:100000. В частности, в европейской популяции заболеваемость ГВ находится в диапазоне 10-24:1000000. В доступной отечественной литературе нам не удалось найти достоверных статистических и эпидемиологических данных по ГВ в России.

Клиническое течение ГВ предполагает четыре последовательные стадии [6]: 1-я стадия, или гранулематозно-некротический васкулит – протекает с проявлениями гнойно-некротического или язвенно-некротического риносинусита, назофарингита и ларингита, а также с деструктивными изменениями тканей носовой перегородки и глазниц; 2-я стадия, или легочный васкулит – воспалительный процесс затрагивает паренхиму легких; 3-я стадия, или генерализованный васкулит – наблюдаются множественные очаги поражения, которые локализируются в нижних дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте, почках, а также в сосудах и артериях; 4-я или терминальная стадия – вызывает легочно-сердечную или почечную недостаточность, которые в течение года приводят к смерти больного.

Методика

Проведено комплексное изучение материалов амбулаторной карты пациента, результатов клинико-эпидемиологических, лабораторных (общеклинических, биохимических, серологических, молекулярно-генетических) и инструментальных (УЗИ, рентгенография, КТ, МРТ) методов исследований пациента. Подробно описываются терапевтический и хирургический способы лечения больного.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациент был госпитализирован 4 февраля 2021 г. в инфекционный госпиталь с диагнозом: Двухсторонняя полисегментарная пневмония. Состояние после торакоскопической резекции левого легкого. Кровохарканье. Больной был направлен участковым терапевтом поликлиники, доставлен каретой скорой медицинской помощи. При поступлении предъявлял жалобы на субфебрильную лихорадку до 37,5°C, сухой кашель с прожилками алой крови, головную боль. Сатурация без донации кислорода при измерении пульсоксиметром составляла 98%. ЧДД 20 в мин. АД 160/80 мм. рт. ст., пульс 115 уд/мин., аритмичный.

Из анамнеза заболевания было установлено: считает себя больным с июля 2020 г., когда стал отмечать снижение слуха в правом ухе, в связи с чем, обращался к оториноларингологу поликлиники, амбулаторно выполнена миринготомия – хирургическое вмешательство по рассечению двух задних квадрантов барабанной перепонки на всем их протяжении. 27.07.2020 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (ГМ) – выявлена МР-картина структурных изменений правой гемисферы мозга, вероятно воспалительного характера (субдуральная эмпиема?), структурные изменения височной кости также вероятно воспалительного характера. В связи с указанными изменениями больной был госпитализирован в оториноларингологическое отделение одной из городских клиник Волгограда, где повторно

выполнена мириготомия справа, проведено лечение в объеме: нестероидные противовоспалительные препараты, антибактериальная терапия, анальгетики. Согласно представленному выписному эпикризу пациент выписан в удовлетворительном состоянии, после амбулаторного этапа лечения приступил к труду – работает водителем легкового автомобиля.

В связи с эпизодическими приступами выраженной головной боли 13.10.2020 г. пациенту проведена повторная МРТ ГМ – выявлены утолщения твердой мозговой оболочки с активным накоплением контрастного вещества в лобной, теменной и височной областях, а также в задней черепной ямке справа (вероятнее, воспалительного характера).

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выполнена 22.10.2020 г. – выявлены изменения в 9 сегменте левого легкого, которые интерпретированы как новообразование нижней доли левого легкого диаметром 20 мм. В связи с выявленным новообразованием больной госпитализирован в Волгоградский областной клинический онкологический диспансер (ВОКОД), где 10.11.2020 г. подвергнут оперативному лечению в объеме видеоассистированной атипичной резекции нижней доли левого легкого. Макропрепарат – ткань легкого с участками серого цвета, при срочном гистологическом исследовании выявлены карнификаты. Послеоперационно изучен микропрепарат: в ткани легкого отмечено полнокровие сосудов с эритроцитарными стазами, очаговые кровоизлияния, интерстициальный и альвеолярный отек, диффузно-очаговые скопления в просвете альвеол десквамированных альвеоцитов, макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов, единичные гигантские многоядерные клетки, в просвете бронхиол слущенный эпителий с примесью нейтрофилов, отмечены очаги некроза. Заключение морфолога – пневмония.

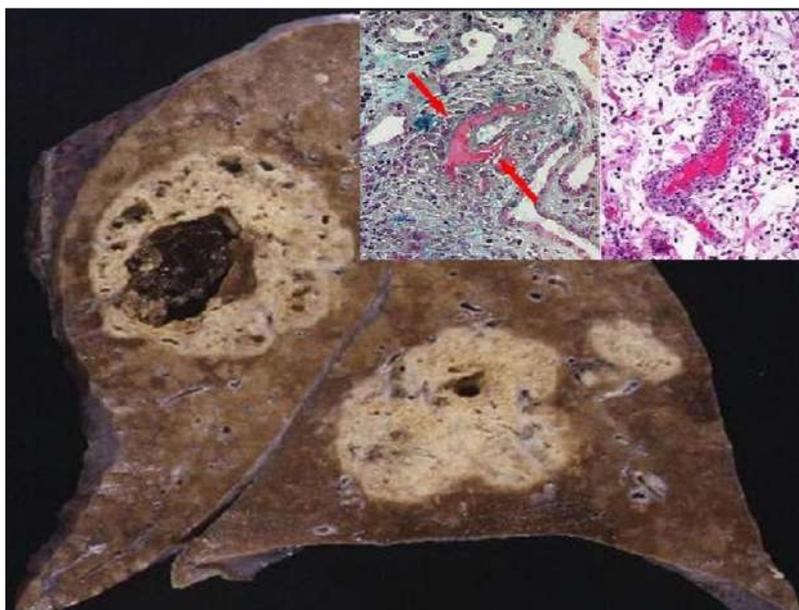


Рис. 1. Макро- и микропрепарат легочной ткани при ГВ (собственное наблюдение)

В послеоперационном периоде, 12.11.2020 г. в условиях ВОКОД произведено лабораторное обследование: ОАК: эритроциты – $3,87 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 106 г/л, тромбоциты – $288 \times 10^9/л$, лейкоциты – $12,8 \times 10^9/л$, эозинофилы – 0%, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 79%, лимфоциты – 10%, моноциты – 10%; глюкоза (венозная кровь) – 7,35 ммоль/л; биохимический анализ крови: общий билирубин – 10,1 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АлАт) – 28,7 Е/л, аспаратаминотрансфераза (АсАт) – 11,5 Е/л, мочевины – 8,8 ммоль/л, креатинин – 88,7 мкмоль/л.

За время госпитализации в ВОКОД пациент получал лечение в объеме: Амоксиклав 1200 мг в/в за 30 минут до операции (антибиотикопрофилактика); Эниксум 0,4 мг п/к – профилактика тромбоэмболических осложнений; в послеоперационном периоде Транексамовая кислота 750 мг в/в, 12,5% Этамзилат 6,0 в/в – гемостатическая терапия. 11.11.2020 г. и 13.11.2021 г. также в ВОКОД выполнены контрольные рентгенографии ОГК в послеоперационном периоде – без легочно-плевральных осложнений.

Период стационарного лечения в ВОКОД составил 4 суток (реализация принципа Fast Track Surgery и санитарно-противоэпидемических мероприятий в связи с COVID-19). При направлении на амбулаторный этап лечения выставлен диагноз: Карнифицирующая пневмония легких.

Состояние после видеоассистированной атипичной резекции нижней доли левого легкого от 10.11.2020 г. Последствия воспалительных болезней центральной нервной системы в виде стойкого цефалгического синдрома. Невралгия тройничного нерва справа после перенесенной эмпиемы. Через 5 мес. после дебюта заболевания отмечена негативная динамика: усиление жалоб на головную боль в лобно-височной области справа давящего характера, боль за глазом справа, усиливающаяся при ярком свете, общую слабость, приведшими к нетрудоспособности. 13.12.2020 г. повторно выполнена МРТ ГМ – выявлена МР-картина синдрома экстрааксиального пахименингеального (дурального) распределения контрастного вещества правой половины головного мозга и менингит задней черепной ямки, возможно отогенного характера.

Учитывая МР-картину, пациент госпитализирован в неврологическое отделение Волгоградской областной клинической больницы №1, где выставлен диагноз: Менингит неуточненный. Хронический сфеноидит справа, обострение. Смешанная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость двухсторонняя 1 степени. 22.12.2020 г. выполнена очередная МРТ ГМ с контрастированием препаратом «Магневист» 15 мл. Из протокола исследования: Отмечено утолщение и активное накопление контраста оболочками мозга (больше в правой гемисфере и задней черепной ямке). В основной пазухе воспалительные изменения с горизонтальным уровнем жидкости. В правом сосцевидном отростке признаки хронического воспалительного процесса. Заключение: МР-признаки менингита. Наружная гидроцефалия. 28.12.2020 г. выполнена компьютерная томография (КТ) правой височной кости: Справа – ячейки сосцевидных отростков частично заполнены содержимым. Барабанная полость пневматизирована. В основной пазухе слева имеется содержимое. Слизистая верхнечелюстных пазух утолщена. Заключение: Правосторонний отит. Сфеноидит.

Проведено консервативное лечение: Пиридоксина гидрохлорид 1,0 × 1 р/с, в/м; Цианокобаламин 500 мкг × 1 р/с, в/м; Дексаметазон 8 мг × 1 р/с, в/м; Омепразол 20 мг × 2 р/с; L-лизина эсцинат 10 мл на 0,9% Натрия хлорида 200 мл × 1 р/с, в/в кап.; Кеторолак 1,0 в/м при боли; Амитриптилин 12,5 мг × 1 р/с, внутрь на ночь; 25% Магния сульфат 10 мл на 0,9% Натрия хлорида 200 мл × 1 р/с, в/в кап.

Период стационарного лечения в неврологическом отделении составил 14 суток, после чего пациент продолжил лечение амбулаторно в поликлинике по месту жительства, к трудовой деятельности в связи с сохраняющейся нетрудоспособностью не приступал. 22.01.2021 г. выполнена КТ ОГК: в сравнении с ранее проведенной КТ ОГК от 22.10.2020 г. отмечена отрицательная динамика в виде увеличения количества и размеров участков консолидации легочной ткани в легких с обеих сторон и появления участков распада в структуре отдельных из них (наиболее крупные с сегменте 1 справа до 32×26 мм), состояние после резекции нижней доли левого легкого в зоне резекции визуализируется наиболее крупный участок консолидации легочной паренхимы неправильной формы с сохранением просвета бронхов на этом фоне, приблизительным размером до 59×42 мм – выявленные изменения более вероятно обусловлены двухсторонним полисегментарным воспалительным процессом в виде отдельных инфильтратов в легочной паренхиме (с тенденцией к распаду), могут быть обусловлены грибковой этиологии или другим системным инфекционным поражением.

Во исполнение мер по предупреждению возникновения и распространения COVID-19 в Волгоградской области и согласно порядку оказания медицинской помощи на основании актуальных на тот момент временных методических рекомендаций Минздрава РФ по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 пациенту П. при госпитализациях дважды (03.11.2020 г., 16.12.2020 г.) выполнялись носороглоточные мазки с последующим исследованием методом амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР), давшие отрицательные результаты.

С 01.02.2021 г. у пациента появился кашель с прожилками алой крови, инспираторная одышка в покое, усиливающаяся при бытовой физической нагрузке. 02.02.2021 г. возникли симптомы нижних мочевых путей, на фоне аденомы простаты появилось нарушение опорожнения с развитием острой задержки мочи, разрешенная установкой уретрального катетера Фолея 14 Fr.

За время краткосрочного стационарного лечения в ВОКБ №3, составившего 2 сут., пациенту было проведено лечение в объеме: Дексаметазон 20 мг на 0,9% натрия хлорида 200 мл в две инфузии в/в кап., Цефтриаксон 2000 мг на 0,9% натрия хлорида 200 мл × 1 р/с, в/в, Трамадол 2 мг в/м при боли, Фуросемид 40 мг × 1 р/с, в/м, Омепразол 20 мг × 2 р/с, внутрь, Амброгексал 8 мг × 3 р/с, внутрь, Карбамазепин 200 мг × 2 р/с, внутрь, Аллапинин 25 мг × 2 р/с, внутрь, Ивабраин 2,5 мг × 2 р/с, внутрь.

Кроме того, было проведено клинико-лабораторное исследование в объеме: определение группы крови и резуса фактора – В (III) Rh (+) положительная; коагулограмма: протромбиновое время

(ПВ) – 16,8 с., протромбиновый индекс (ПИ) – 90%, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,11, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 27,9 с., фибриноген – 10,58 г/л; ОАК: эритроциты – $3,81 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 97 г/л, гематокрит – 28,4%, цветной показатель – 0,77, тромбоциты – 513×10^9 /л, лейкоциты – $11,4 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 1%, палочкоядерные – 12%, сегментоядерные – 75%, лимфоциты – 9%, моноциты – 3%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 15 мм/ч; биохимический анализ крови: общий билирубин – 7,9 мкмоль/л, АлАт – 193,7 Е/л, АсАт – 134,7 Е/л, щелочная (ЩФ) – 260 Е/л, гамма-глутаминтрансфераза (γ-ГТ) – 249,2 Е/л, мочевины – 3,8 ммоль/л, креатинин – 90,7 мкмоль/л, общий белок – 64,2 г/л; глюкоза крови из вены – 7,6 ммоль/л; ОАМ: цвет – желтый, прозрачность – слабо мутная, плотность – 1010, белок – 0,3 г/л, глюкоза – 2,8 ммоль/л, pH – кислая, лейкоциты – 4-5 в п/зр., эритроциты – 50-60 в п/зр., эпителий плоский – 2-3 в п/зр., слизь – небольшое к-во в п/зр., бактерии – небольшое к-во в п/зр.; молекулярно-генетическое исследование (ПЦР на РНК коронавируса SARS-CoV-2) – мазок из носоглотки – не обнаружено; определение антигена SARS-CoV-2 в биологических жидкостях методом иммунохроматографического анализа (ИХА) экспресс-тест «XEMA Тест CoviNAg» – отрицательно; серологический анализ крови на IgM и IgG к SARS-CoV-2: IgM – отрицательно, IgG – положительно (ИП – 2,76); анализ крови на D-димер – 267,5 нг/мл; ферритин – > 2000 нг/л; С-реактивный белок (СРБ) – 84,23 мг/л; прокальцитонин – 0,32 нг/л.

Представляется необходимым прокомментировать полученные результаты: 1) распространенность В (III) Rh (+) положительной группы крови в популяции составляет порядка 20,5%, нам не удалось найти исследований, показывающих заболеваемость и/или прогноз ГВ в зависимости от группы крови, что в свою очередь требует дополнительного изучения; 2) лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом не исключает наличие вторичных бактериальных осложнений; 3) повышение уровня С-реактивного белка и фибриногена говорят о наличии острой системной воспалительной реакции; 4) нормальный уровень прокальцитонина свидетельствует о малой вероятности развития септических осложнений на момент проведения исследования; 5) сниженные показатели эритронов говорят о наличии гипохромной железодефицитной анемии в результате кровопотери, что в свою очередь является одним из лабораторных симптомов ГВ; 6) ферритин, являясь острофазным белком, свидетельствует о наличии острой системной воспалительной реакции, его повышение также обусловлено наличием анемии; 7) тромбоцитоз и повышенный уровень D-димера настораживают в отношении тромбоэмболических осложнений; 8) повышения уровня печеночных трансфераз свидетельствует о цитолитическом синдроме, что может быть связано с токсическим действием фармакотерапии, а повышение уровня ЩФ и γ-ГТ может быть связано с синдромом холестаза; 9) выявленная гипопроотеинемия может быть объяснена нарушением синтетической функции печени на фоне имеющегося гепатита – наиболее вероятная причина, нарушением всасывания белка из-за воспалительных процессов в кишечнике и/или недостатком питания (алиментарный фактор); 10) интерпретация ОАМ затруднена в связи с наличием катетера Фолея, выявленные изменения, в частности гематурия, может быть, как следствием травматизации мочевого пузыря, так и лабораторным симптомом нефротоксического процесса. Кроме того, в начале заболевания ГВ, как правило, присутствует умеренная гематурия, протеинурия и глиалинурия; 11) невысокая гипергликемия может быть объяснена парентеральным приемом глюкокортикостероидов, но требует дополнительного исследования с целью исключения нарушения толерантности к глюкозе или дебюта сахарного диабета 2 типа. 12) согласно результатам проведенной серологической диагностики следует заключить, что пациент анамнестически переболел COVID-19, об этом свидетельствует наличие у него IgG к SARS-CoV-2. На фоне имеющегося поражения легких не представляется возможным достоверно определить в какой форме протекала указанная инфекция и ее роль в течении ГВ.

В качестве ключевых лабораторно-клинических анализов, играющих ключевую роль, выступают такие показатели как количество лейкоцитов и СОЭ в ОАК, СРБ, уровень фибриногена, фактор Виллебранда, уровень эндотелина-1, циркулирующих в кровотоке десквамированных эндотелиальных клеток, число которых достоверно коррелирует с клинической активностью васкулита. Кроме того, исследованию подлежит определение антител к цитоплазме нейтрофилов. Маркером ГВ являются антитела к цитоплазме нейтрофилов, которые связываются с антигенами, экспрессируемыми нейтрофилами (протеиназой-3, миелопероксидазой) и могут вызвать дегрануляцию этих клеток с высвобождением протеолитических ферментов. Для оценки функции почек определяют уровень креатинина, мочевины, электролитов сыворотки, проводят подсчет скорости клубочковой фильтрации и оценивают показатели ОАМ.

Представленная рентгенограмма органов ОГК в прямой проекции (рис. 2) иллюстрирует патологические изменения за счет наличия участков уплотнения легочной ткани – диффузная инфильтрация без четких контуров: справа сегменты 2-4, 6, 10; слева – сегменты 1, 2, 4, 5. Вовлеченность паренхимы легких составляет от 50 до 75%. Корни легких малоструктурны,

легочный рисунок умеренно усилен. Диафрагма с ровным контуром. Плевральные синусы свободны. Сердце с умеренно увеличенным правым желудочком. Тень аорты усилена. При этом рентгенолог сделал заключение о наличии двухсторонней пневмонии с высокой типичной картиной COVID-19. Несмотря на специфичные для ГВ изменения, рентгенологом, интерпретировавшим рентгенограмму, описаны воспалительные изменения в легочной ткани и сделан вывод о наличии вирусной пневмонии. Это может быть объяснено поточностью пациентов инфекционного стационара, отсутствием настороженности в отношении ГВ, а также отсутствием у конкретного врача лучевой диагностики личного опыта.

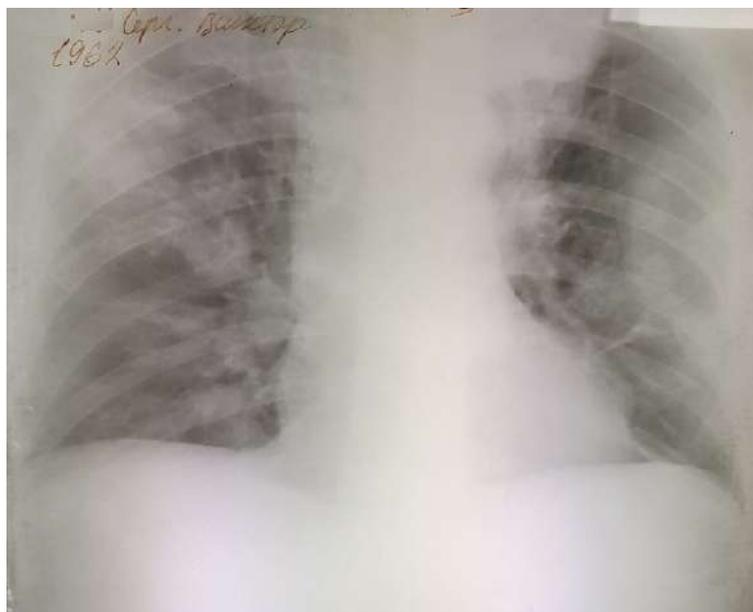


Рис. 2. Рентгенограмма ОГК пациента П. (собственное наблюдение)

Выполненная КТ и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) ОГК (рис. 3) позволили описать следующие изменения: легочные поля обычной формы и конфигурации. Справа и слева во всех отделах по периферии легочных полей определяются множественные полостные фокусы инфильтрации, дренирующиеся выражено деформированными инфильтративными утолщенными бронхами. Также местами фокусы с множественными полостями. Внутригрудные лимфатические узлы (ВГЛУ) имеют обычную форму, размеры и плотностные показатели. В структуре ВГЛУ нижней паратрахеальной, бифуркационной, правой бронхопюльмональной группы кальцинаты. Средостение не смещено. Просвет трахеи и главных бронхов не изменен. Патологических объемных образований в переднем, среднем, заднем отделах средостения не выявлено. Сердце имеет обычную конфигурацию, нормальных размеров. Основные внутригрудные сосуды и сосуды, отходящие от аорты не изменены. При этом именно лучевой диагност выстраивает дифференцированный диагностический ряд и рекомендует КТ-картину клинически дифференцировать между микотическим поражением легких, муковисцидозом, бронхоэктатической болезнью, а также ГВ. Данных за пневмонию, в том числе ассоциированную с COVID-19, специалистом не получено. Являясь основным методом лучевой диагностики КТ ОГК, позволило отвергнуть наличие пневмонии и выстроить вероятный дифференциальный ряд, в который, в том числе, вошел ГВ. Заподозрить наличие ГВ позволил личный опыт врача, интерпретировавшего результаты исследования (специалист с более чем десятилетним опытом работы трижды встречал в своей практике данное заболевание, в частности, проходя курс повышения квалификации в клиниках Санкт-Петербурга).

Наметившийся вероятный диагноз ГВ, симптомы нижних мочевых путей и ранее имевшая место острая задержка мочи, потребовали выполнения ультразвукового исследования (УЗИ) почек, мочевого пузыря и предстательной железы. Данное исследование было выполнено трансабдоминальным датчиком: Правая почка – расположение обычное, размеры не изменены: 131×58 мм, контуры ровные, паренхима сохранена, толщина 20 мм, структура умеренно неоднородна, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена. Левая почка – расположение обычное, размеры не изменены: 125×59 мм, контуры ровные, паренхима сохранена, толщина 21 мм, структура умеренно неоднородна, ЧЛС не расширена. В верхней чашечке единичные гиперэхогенные структуры до 3 мм с нечеткой акустической тенью. Надпочечники не увеличены.

Мочевой пузырь наполнен через уретральный катетер Фолея, объем наполнения 130 мл – удовлетворительный. Внутренний контур мочевого пузыря неровный, стенка 5 мм. Полость мочевого пузыря анэхогенная в просвете определяется наполненный баллон катетера. Предстательная железа: 45×51×41 мм, контуры ровные, нечеткие, объем 45 см³. Эхогенность понижена, структура неоднородна за счет кальцинатов. Имеется умеренный внутривезикулярный рост. Заключение: Диффузные изменения в паренхиме обеих почек. Мочекаменная болезнь – конкременты левой почки. Гиперплазия предстательной железы на фоне диффузных изменений в ней и наличия кальцинатов. Почти также часто, как и легкие, при ГВ поражаются почки, что при сочетанном поражении указанных органов позволяет ряду авторов в ГВ выделять респираторно-ренальную форму узелкового периартериита. Симптомы поражения почек чаще всего проявляются на высоте развития заболевания, в период генерализации процесса или в его финале. В начале ГВ они недостаточно выражены и проявляются, как правило, лишь в виде умеренной гематурии, протеинурии и глиалинурии.

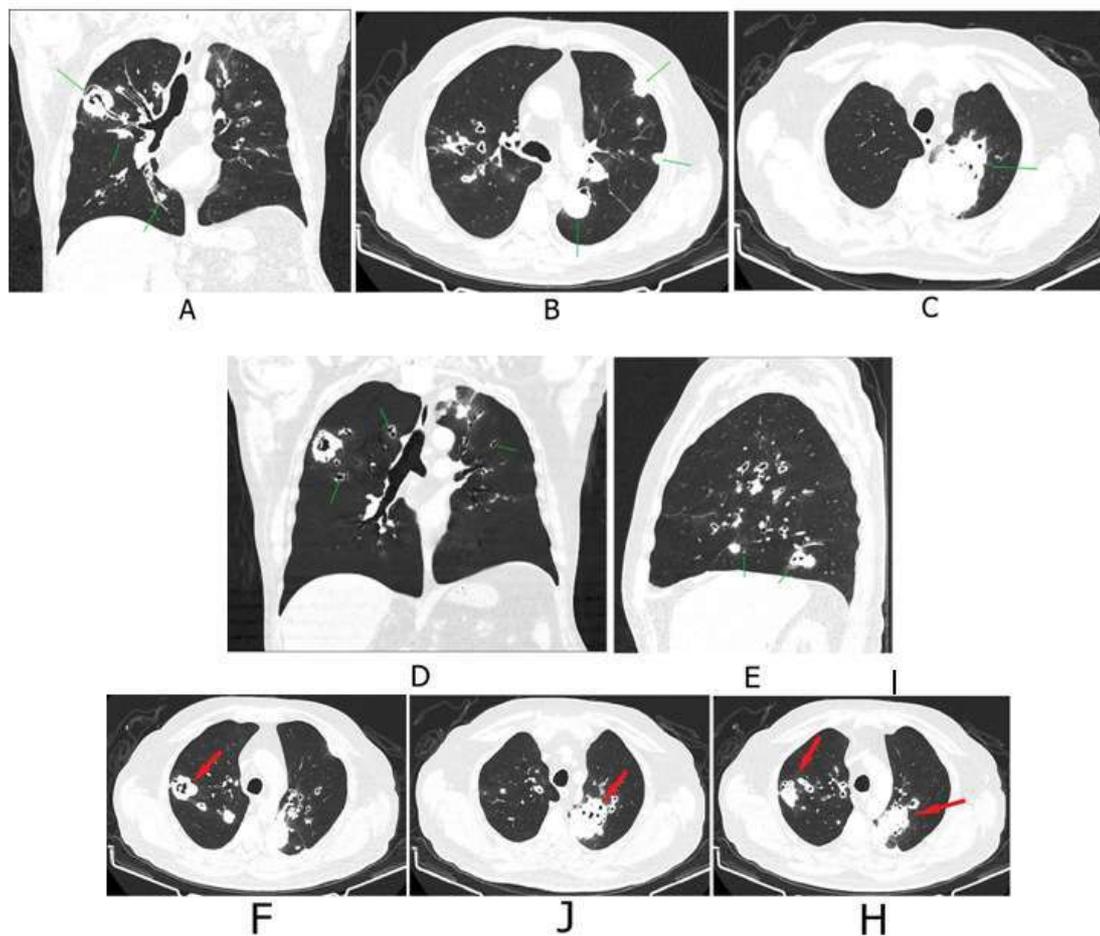


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография ОГК пациента П. (собственное наблюдение). А – перибронховаскулярные солидные узелки разных размеров с неровными контурами, сливающиеся в конгломераты; В – субплевральные солидные узелки разных размеров с неровными контурами; С – субплевральная консолидация клиновидной формы как вследствие инфаркта легочной ткани; D – кровоизлияния, проявляющиеся участками «матового стекла» вокруг узелков и консолидаций; E – кавитации в узелках с неровными толстыми стенками и бронхоэктазы; F-H – фокусы поражения легочной ткани, в основе которых лежит распространенное воспаление мелких сосудов с одновременным формированием периваскулярных и экстраваскулярных гранулем макрофагального типа, показаны участки деструкции

Рутинно была выполнена и электрокардиография, показавшая синусовый (ускоренный) ритм. ЧСС 88 в мин. Резкое отклонение электрической оси сердца влево. Полную блокаду правой ножки пучка Гиса. Блокаду передней ветви левой ножки пучка Гиса. Частую одиночную предсердную экстрасистолию, периодически возникающую по типу бигеминии, в том числе блокированную

предсердную экстрасистолу. Гипертрофию левого желудочка. Выявленные изменения могут быть как причиной самостоятельной патологии, так и ассоциированной с ГВ. По литературным данным аритмия и тахикардия могут быть обусловлены гранулематозным миокардитом, наличие артериальной гипертензии в полиморфизме клинической симптоматики заболевания считается доказательством васкулита и обнаруживается у 50% больных ГВ.

Обсуждение результатов исследования

Анализ совершенных врачебных ошибок, касающихся рассматриваемого клинического кейса, установил наличие диагностических и организационных ошибок, которые имели как объективные, так и субъективные причины. В качестве объективных причин нужно указать следующие: относительность и неконкретность медицинских знаний – постулаты и диагностические программы, изложенные в руководствах и монографиях, касаются наиболее частых вариантов клинических проявлений, но нередко у постели больного врач сталкивается с нетипичным течением патологического процесса; различия врачей по опыту, знаниям, уровню подготовки; различия в оснащении медучреждений безусловно сказываются на уровне диагностики; появление новых заболеваний, или известных, но давно забытых, а также наличие сочетанных патологий.

Анализируя приведенный клинический случай, ретроспективно было установлено, что от дебюта заболевания до постановки правильного диагноза прошло 9 мес. Через 5 мес. отмечено поражение левого легкого, оставаясь без необходимого лечения болезнь прогрессировала и через 7 мес. имело место билатеральное поражение легочной ткани. В связи с редкостью ГВ, незнакомства с указанной патологией врачей общеклинической сети, а также во многом из-за специализации докторов на исключительно специфичной патологии, своевременная диагностика и лечение оказались невозможными.

Манифестацией заболевания у пациента П. явилось поражение придаточных пазух в виде правостороннего сфеноидита и органа слуха – правостороннего отита, а вместе с этим развитием вторичного менингита. Именно поражение ЛОР-органов (одно- и двусторонний средний отит со снижением остроты слуха и возможностью развития глухоты, эрозивный и язвенно-некротический ринит с отхождением геморрагических корок из носа с неприятным гнилостным запахом, синусит) рассматривается как локальное проявление при ГВ [7]. Можно предположить, что боль за глазницей справа, усиливающаяся при ярком свете, на которую указывал больной, может быть обусловлена формированием гранулемы мягких тканей орбиты.

Касаясь структуры локализации поражения органов и тканей при ГВ, по сводным литературным данным можно определить [8-10]: ЛОР-органы поражаются с частотой 90%, легкие – 50-95%, почки – 80%, суставы – 60%, глаза – 50%, генерализованная форма (пурпура, папулезно-некротические элементы над крупными суставами, напоминающие ревматоидные узелки, гангренозная пиодермия с множественными обширными и глубокими участками некроза мягких тканей) встречается в 45%, поражение периферической нервной системы регистрируется в 25% и желудочно-кишечного тракта в 20-25%.

Авторы, изучающие ГВ, подчеркивают наличие антибиотикорезистентности, волнообразность течения заболевания с чередованием периодов обострения и спонтанной ремиссии [11]. На основании этого возможно предположить, что проводимое в начале заболевания лечение лишь частично имело патогенетическую направленность в отсутствии точного диагноза ГВ.

Дебют ГВ стартовал с поражения внутреннего уха справа и придаточных пазух, что стало причиной выполнения правосторонней миринготомии, однако, не являясь патофизиологическим методом лечения, удовлетворительного эффекта от проведенного хирургического лечения не наступило. По мере прогрессирования ГВ и появления фокусов поражения в левом легком, больной ввиду онкологической настороженности был направлен в онкодиспансер и подвергнут оперативному лечению, которое по своему результату оказалось лишь диагностическим, исключив онкологический процесс, но при этом не предоставив уточненного диагноза.

Заключение

Таким образом, заболевание в своем дебюте имело подострое течение, постепенно перешедшее в хроническую форму, начавшись с поражения придаточных пазух носа и среднего уха справа (1-я стадия), на момент установления диагноза достигло 2-й стадии, проявившейся гранулематозом с полиангиитом легочной ткани. Верификация достоверного прижизненного диагноза ГВ в условиях инфекционного госпиталя явилась, вероятнее всего, случайной (авторы впервые в своей

практике столкнулись с ГВ) и основывалась на анализе клинико-анамнестических и инструментальных данных. Для определения лечебной тактики потребовалось проведение мультидисциплинарного консилиума. При проведении дифференциальной диагностики и исключенной вирусной COVID-19 ассоциированной пневмонии потребовался перевод пациента в профильное лечебное учреждение стационарного типа, поскольку процент поражения легочной ткани оставался весьма значительным.

В связи с тем, что наиболее рутинным методом лучевой «старт-диагностики» в нашей стране остается рентгенологический, для топического описания патологического процесса представляется удобным ориентация на общепринятое сегментарное деление легких с проекцией на рентгенограммы в двух проекциях. В качестве «золотого стандарта» инструментальной диагностики неизменно остается гистологическое исследование пораженной ткани (слизистой оболочки носа, ткани легкого, кожи или почки, грануляционной ткани орбиты глаза), получаемой в ходе оперативных вмешательств или путем биопсии, с обнаружением фибриноидного некроза и воспаления стенки сосудов в сочетании с периваскулярными и экстравазальными гранулемами. Задача морфолога правильно интерпретировать результаты исследования, предложив клиницисту версию соответствия морфологической картины проявлением ГВ.

В рутинной практике должны широко использоваться методы лучевой и радиоизотопной диагностики ОГК: рентгенография, КТ, МРТ, а при подозрении на ГВ, такие как сцинтиграфия с галлием-67 и позитрон-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой.

Отсутствие достоверного диагноза, учитывая редкость рассматриваемого заболевания, привело к несвоевременно начатому лечению, прогрессированию болезни, необоснованно излишней лучевой нагрузке и оперативному лечению. Безусловно, залогом успешной курации больных с рассматриваемой патологией является своевременная диагностика, однако как показывает практика, в современных реалиях отечественного здравоохранения зачастую является проблематичной. Относительно благоприятный прогноз ГВ возможен при условии лечения пациента на базе специализированного отделения с применением современных подходов и в рамках действующих регламентирующих документов.

При отсутствии правильного лечения прогноз течения ГВ неблагоприятный – 93% пациентов погибает в период от 5 месяцев до 2 лет. Проведение иммуносупрессивной терапии способствует улучшению состояния у 90%, а у 75% пациентов позволяет добиться стойкой ремиссии. Период ремиссии в среднем продолжается около 1 года, после чего у 50% пациентов наступает новое обострение. Прогрессирующее течение ограниченного ГВ, несмотря на иммуносупрессивную терапию, отмечается у 13% заболевших. Пациенты с ГВ должны находиться на диспансерном учете у ревматолога. Мероприятий по профилактике ГВ на сегодняшний день не разработано.

Литература (references)

1. Fujimoto S., Watts R.A., Kobayashi S. et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. // *Rheumatology*. – 2011. – V.50, N10. – P. 1916-1920.
2. Herlyn K., Buckert F., Gross W.L. Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany // *Rheumatology*. – 2014. – V.53, N5. – P. 882-889.
3. Hunder G.G., Arend W.P., Bloch D.A. et al. Criteria for the classification of vasculitis // *The American College of Rheumatology*. – 1990. – V.33, N8. – P. 1065-1067.
4. Knight A., Sandin S., Askling J. Increased risk of autoimmune disease in families with Wegener's granulomatosis // *Rheumatology*. – 2010. – V.37, N12. – P. 2553-2558.
5. Knight A., Sandin S., Askling J. Risks and relative risks of Wegener's granulomatosis among close relatives of patients with the disease // *Rheumatology*. – 2008. – V.58, N1. – P. 302-307.
6. Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al. Criteria for the classification of Wegener's granulomatosis // *The American College of Rheumatology*. – 1990. – V.33, N8. – P. 1101-1107.
7. Mahr A.D., Neogi T., Merkel P.A. Epidemiology of Wegener's granulomatosis: Lessons from descriptive studies and analyses of genetic and environmental risk determinants // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2006. – V.24, N2. – P. 82-91.
8. Popa E.R., Stegeman C.A., Abdulahad W.H. et al. Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis // *Rheumatology*. – 2007. – V.46, N6. – P. 1029-1033.
9. Watts R.A., Lane S., Scott D.G. What is known about the epidemiology of the vasculitides? // *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. – 2005. – V.19, N2. – P. 191-207.

10. Watts R.A., Mahr A., Mohammad A.J. et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis // *The Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2015. – V.30, N1. – P. 14-22.
11. Watts R.A., Mooney J., Skinner J. et al. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis // *Rheumatology*. – 2012. – V.51, N5. – P. 926-931.

Информация об авторах

Мяконький Роман Викторович – врач инфекционного госпиталя на базе ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №3», хирург. E-mail: mrv_komissar@mail.ru

Каплунов Кирилл Олегович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, эксперт консультативной бригады по лечению COVID-19 комитета здравоохранения Волгоградской области, инфекционист. E-mail: kkaplunovtmss@yandex.ru

Краюшкин Сергей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой амбулаторной и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, терапевт. E-mail: 892725855050@mail.ru

Гасанов Илкин Избал оглы – врач инфекционного госпиталя на базе ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №3», аспирант кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, кардиолог. E-mail: ilkininio@mail.ru

Дудкина Анастасия Александровна – врач клинической лабораторной диагностики инфекционного госпиталя на базе ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №3». E-mail: wwwdis2013@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.849.1

14.01.11 Нервные болезни 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.6

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА РАННЕЙ СТАДИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ© Чухонцева Е.С.¹, Морозова Т.Г.^{1,2}, Борсуков А.В.²¹ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Показать возможности магнитно-резонансной диагностики хронической ишемии головного мозга ранней стадии с использованием транскраниальной электростимуляции с обратной связью.

Методика. Пациентам с хронической ишемией головного мозга ранней стадии (ХИМ РС) в возрасте от 38 до 76 лет проводились анализ жалоб, анамнеза, магнитно-резонансная томография головного мозга с использованием ASL-перфузии (Arterial spin label – артериальная спиновая маркировка) и транскраниальная электростимуляция с обратной связью (ТЭС).

Результаты. Пациенты предъявляли жалобы, характерные для ХИМ РС. При оценке МРТ головного мозга по критериям STRIVE (Standarts for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging) у 100% испытуемых не выявлены микрокровоизлияния и недавние лакунарные инфаркты. Абсолютные значения скорости церебрального кровотока (CBF) в покое до ТЭС $52 \pm 3,6$ мл/100г/мин. После электростимуляции методом ТЭТОС на повторной МРТ наблюдается статистически достоверное увеличение скорости церебрального кровотока в зонах интереса.

Заключение. Для пациентов с ХИМ РС не характерно наличие всех МР-признаков ХИМ по критериям STRIVE. Выявлено снижение скорости церебрального кровотока у данных пациентов. После воздействия ТЭС отмечается усиление кровотока в выбранных исследуемых зонах.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, ASL-перфузия, транскраниальная электростимуляция с обратной связью, церебральная перфузия

MAGNETIC RESONANCE DIAGNOSIS OF EARLY-STAGE CHRONIC BRAIN ISCHEMIA USING TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATIONChukhontseva E.S.¹, Morozova T.G.^{1,2}, Borsukov A.V.²¹Clinical Hospital №1, 40, Frunze St., Smolensk, 214006, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia*Abstract*

Objective. To show the possibilities of magnetic resonance diagnostics of early-stage chronic cerebral ischemia using transcranial electrical stimulation with monitoring.

Method. Patients with early-stage chronic cerebral ischemia (CCI) aged 38 to 76 years were subjected to the analysis of complaints, anamnesis, magnetic resonance imaging of the brain using ASL-perfusion (Arterial spin label) and transcranial electrical stimulation with monitoring (TES).

Results. The patients presented complaints typical of early-stage CCI. When evaluating the brain MRI according to the STRIVE (Standarts for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging) criteria, 100% of the subjects did not have micro-hemorrhages and recent lacunar infarcts. Absolute values of the cerebral blood flow (CBF) at rest counted up to TES 52 ± 3.6 ml/100g/min. After electrostimulation by the TETOS method on repeated MRI, a statistically significant increase in the speed of cerebral blood flow in the selected areas of interest is observed.

Conclusion. Patients with early-stage CCI do not have all MR-signs of CCI according to the STRIVE criteria. A decrease in the rate of cerebral blood flow in these patients was revealed. There is an increase in blood flow in the selected study areas after exposure of TES.

Keywords: chronic cerebral ischemia, ASL-perfusion, transcranial electrical stimulation with monitoring, cerebral perfusion

Введение

Хроническая цереброваскулярная патология в частности хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) является частой нозологией в практике врача общей практики, терапевта, невролога и врача лучевой диагностики [7]. ХИМ, поражая людей старшего трудоспособного возраста представляет тяжелую социально-экономическую нагрузку на общество [1]. Ввиду снижения когнитивных функций, вплоть до сосудистой деменции, доказана более частая госпитализация и инвалидизация этих пациентов [2, 7]. Немаловажен тот факт, что 50-60% пациентов уже на ранней стадии ХИМ имеют психиатрический диагноз, а именно: органическое расстройство личности, органическое астеническое и тревожное расстройство и др. [2].

В настоящее время диагностический алгоритм хронических цереброваскулярных заболеваний включает лабораторные методы обследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, липидный профиль, коагулограмма) и инструментальные, такие как ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий, магнитно-резонансная томография, при необходимости электроэнцефалография, осмотр специалистов – невролога, кардиолога, окулиста [8]. Данные методы позволяют поставить диагноз хронической ишемии мозга уже в развернутой стадии с наличием клинко-морфологических изменений [7, 8].

Среди хронической цереброваскулярной патологии в настоящее время в мировой литературе выделяются следующие формы: гипертоническая церебральная микроангиопатия, амилоидная микроангиопатия, генетические формы болезни малых сосудов мозга, в частности ЦАДАСИЛ [3, 14]. Если генетически обусловленные варианты, пока что на научном уровне, научились определять с помощью лабораторно-генетических методов, то гипертоническую и амилоидную микроангиопатию диагностируют по-прежнему с помощью магнитно-резонансной томографии по морфологическим изменениям вещества головного мозга [3, 8]. Как правило стадию ХИМ возможно определить лишь после осмотра невролога и подробного нейропсихологического тестирования пациента [4, 7, 8], на которое у врача амбулаторного звена зачастую не хватает отведенного времени приема. А ранняя стадия ХИМ и вовсе часто остается незамеченной.

В настоящее время врачи кабинета МРТ для определения хронической ишемии головного мозга пользуются критериями STRIVE, разработанными в 2013 г. [14]. Они включают в себя лакунарные инфаркты, лакуны сосудистого происхождения, микрокровоизлияния, лейкоареоз, расширенные пространства Вирхова-Робина и атрофию головного мозга. Рекомендованными режимами для МР-визуализации ХИМ являются: T1, T2, T2* или SWI, FLAIR, ДВИ [3, 14]. Однако, все чаще как с целью академического интереса, так и в рутинную практику входят и другие режимы, такие как тензорная, функциональная МРТ, бесконтрастная ASL-перфузия [6, 10].

Следует отметить, что изучение перфузии мозга является важным достижением в изучении патогенеза и динамики хронических цереброваскулярных патологий [5]. Перфузионная МРТ подтвердила свои возможности по определению скорости церебрального кровотока наряду с позитронно-эмиссионной томографией [10, 13]. При том перфузионная МРТ без контраста (ASL-перфузия) имеет ряд преимуществ перед ПЭТ и другими перфузионными методиками: этот метод прост в исполнении, не требует введение контрастного вещества пациенту, что позволяет использовать его у людей с почечной недостаточностью, а также не несёт лучевой нагрузки [6].

Данная методика чувствительна к микроциркуляции и позволяет определить и оценить прохождение крови через ткань органа, используя преимущества магнитомаркированной крови как эндогенного индикатора. Маркером при ASL-перфузии выступают «меченые» спины артериальной крови, их «маркировка» (насыщение) производится с помощью специальных радиочастотных импульсов, изменяющих намагниченность крови в магистральных артериях [6, 13].

Транскраниальная электростимуляция головного мозга – перспективный метод воздействия на внутримозговые процессы путём наложения электродов на кожу головы. В настоящее время активно изучаются процессы, происходящие как в головном мозге, так и в кровеносной системе и других органах и системах под воздействием постоянного и переменного токов [9, 12]. В отечественной и мировой литературе описаны многие положительные эффекты от данной процедуры: обезболивающий, вазоактивный, стимулирующий речевые зоны и т.д. Несмотря на это, в источниках скудная информация об использовании ТЭС в диагностических процедурах. Разработанный сотрудниками ЗАО НПФ «БИОСС» (Россия, Москва) компьютерный диагностико-терапевтический комплекс транскраниальной электротерапии с обратной связью (ТЭТОС) позволяет использовать токи в виде различных импульсов, с разной силой и одновременно отслеживать функциональное состояние коры головного мозга через те же электроды [9]. Восемь независимых каналов биосигналов (полоса частот 0,5-90 Гц) генерируют импульсы и регистрируют биоэлектрическую активность головного мозга. Данная модификация создана для

мониторинга лечения, а также сведение к минимуму риска возникновения побочных реакций. В данном исследовании представляет интерес использование при помощи ТЭТОС постоянного тока малой величины в магнитно-резонансной диагностике ХИМ.

Цель исследования – показать возможности магнитно-резонансной диагностики хронической ишемии мозга ранней стадии с использованием транскраниальной электростимуляции с обратной связью.

Методика

В исследовании приняло участие 44 человека (женщин – 54,5% (n=24), мужчин – 45,5% (n=20) в возрасте от 38 до 76 лет с хронической ишемией головного мозга ранней стадии (ХИМ РС). Данные пациенты находились на амбулаторном наблюдении у невролога по месту жительства. Более трех месяцев все участники испытывали симптомы, описанные пентадой Максудова [4]: нарушение памяти, снижение умственной работоспособности, периодические головокружения, сдавливающую «по типу обруча» головную боль, постоянный фоновый шум в голове. В том числе, пациентов периодически беспокоили астенические состояния, нервозность, повышенная плаксивость и неустойчивый фон настроения. Контрольная группа состояла из 16 условно здоровых в возрастном диапазоне от 37 до 70 лет. В соответствии с классификацией Европейского бюро ВОЗ 1963 г. пациенты основной и контрольной групп были ранжированы по возрасту на 3 группы: I группа (n=15) – среднего возраста (30-44 года), II группа (n=15) – зрелого (45-59 лет), III (n=14) – пожилого (60-74 года). У всех испытуемых доминантное полушарие – левое (правши).

Критериями исключения для всех участников исследования являлись: легочные и сердечные заболевания, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью, черепно-мозговые травмы и острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, эпилепсия, гемическая гипоксия, онко-анамнез, наличие металлических конструкций в теле, повреждение кожных покровов волосистой части головы.

Алгоритм исследования включал: анализ амбулаторных карт и анамнестических данных, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на МР-томографе 1,5 Т (Toshiba, Япония), транскраниальная электростимуляция головного мозга с обратной связью (ИПФ «БИОСС», Россия). МР-протокол включал следующие режимы: T1-взвешенные изображения (ВИ), T2-ВИ, диффузионные ВИ (DWI), FLAIR, T2*-ВИ и бесконтрастную ASL-перфузию.

На основании стандартных режимов МРТ оценивались 5 признаков цереброваскулярной патологии по критериям STRIVE (Standarts for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging) [14]: лейкоареоз по шкале Fazekas, лакуны, недавние лакунарные инфаркты, расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния и атрофия головного мозга.

Транскраниальная электростимуляция с обратной связью проводилась после МРТ головного мозга постоянным током малой величины (0,3-0,5 мА) в течение 7 мин. всем пациентам. При помощи повторной ASL-перфузии после ТЭС оценивалось наличие или отсутствие изменений церебрального кровотока.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета прикладных программ статистика 6.0. Статистические гипотезы проверялись при помощи непараметрического критерия Крускалла-Уолиса ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе амбулаторных карт и анамнестических данных были изучены основные симптомы ранней стадии хронической ишемии мозга в исследуемой выборке (табл. 1).

Исходя из данных таблицы можно заключить, что такие жалобы как снижение памяти, работоспособности и эмоциональная неустойчивость ревалентно одинаковы для всех возрастных групп. По данным осмотра невролога очаговой патологии в неврологическом статусе выявлено не было у 100% испытуемых. Согласно схеме исследования, вначале пациентам выполнялась контрольная МРТ головного мозга. В 100% случаев на DWI и T2* не выявлено острых нарушений мозгового кровообращения, в частности недавних лакунарных инфарктов и микрокровоизлияний.

Таблица 1. Характеристика основных симптомов у пациентов с ранней стадией хронической ишемии мозга

Жалобы	I группа – пациенты среднего возраста, n (%)	II группа – зрелого возраста, n (%)	III группа – пожилого возраста, n (%)
Снижение памяти	14(93,3%)	14(93,3%)	14(100%)
Головная боль	13(86,7%)	14(93,3%)	7(50%)
Головокружение	7(46,7%)	6(40%)	14(100%)
Шум в голове	5(33,3%)	10(66,7%)	14(100%)
Снижение работоспособности	15(100%)	15(100%)	14(100%)
Эмоциональная лабильность	15(100%)	15(100%)	14(100%)

В табл. 2 представлена характеристика изменения вещества головного мозга согласно критериям STRIVE.

Таблица 2. Изменения вещества головного мозга в исследуемых группах согласно критериям STRIVE

Изменения вещества головного мозга	I группа – пациенты среднего возраста, n (%)	II группа – зрелого возраста, n (%)	III группа – пожилого возраста, n (%)
Лакуны	0 (0%)	1 (6,7%)	1 (7,1%)
Недавние лакунарные инфаркты	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Лейкоареоз (Fazekas 0-III)	5 (33,3%)	5 (33,3%)	10 (71,4%)
Периваскулярные пространства (I-III тип)	3 (20%)	2 (13,3%)	5 (41,7%)
Микро кровоизлияния	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Атрофия	0 (0%)	0 (0%)	3 (21,4%)

Наблюдается четкая корреляция увеличения лейкоареоза и возраста пациента, а также расширения периваскулярных пространств ($p=0,01$). Атрофия головного мозга встречалась у 3 (21,4%) пациентов III группы. Подобные данные могут объясняться нормальными возрастзависимыми изменениями вещества головного мозга [3]. Несмотря на выраженность лейкоареоза, атрофии и расширенных периваскулярных пространств у пациентов пожилого возраста сохранены когнитивные функции в виду компенсаторных возможностей перфузионной церебральной системы, хорошей развитости ассоциативных волокон [1, 5].

При помощи ASL-перфузии получены абсолютные значения скорости мозгового кровотока (CBF) в покое, варьирующие в зависимости от выбранной зоны измерения в пределах $52\pm 3,6$ мл/100г/мин для первых двух групп и $50\pm 1,9$ мл/100г/мин для III группы. Измерения проводились при помощи ROI-анализа в следующих зонах: дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК), прецентральная кора (ПЦК), двигательная моторная кора (ДМК), поле Бродмана (ПБ), семиовальные центры (СЦ), (табл. 3).

Таблица 3. Скорость церебрального кровотока в мл/100г/мин в зонах интереса у пациентов с хронической ишемией головного мозга ранней стадии.

Зона интереса	CBF в I группе, мл/100г/мин	CBF во II группе, мл/100г/мин	CBF в III группе, мл/100г/мин
ДЛПФК справа	54,7 [49,6;56,7]	47,6 [44,3;49,7]	51,9 [44,3;57,5]
ДЛПФК слева	53,3 [50,2;55,5]	53,5 [52,1;54,6]	48,5 [45,4;50,3]
ПЦК справа	53,7 [47,3;53,9]	53,9 [47,3;45,5]	53,3 [51,2;54,5]
ПЦК слева	53,8 [48,4;54,9]	50,1 [47,9;54,0]	51,7 [47,7;53,0]
ДМК справа	50,7 [47,6;53,5]	49,3 [48,1;53,0]	48,3 [45,1;53,2]
ДМК слева	51,4 [48,6;55,1]	52,3 [48,5;54,6]	50,6 [46,5;53,6]
ПБ справа	50,8 [48,7;53,1]	53,5 [47,2;56,6]	49,8 [48,9;52,1]
ПБ слева	50,8 [47,6;54,0]	52,8 [49,3;55,8]	51,4 [46,3;53,2]
СЦ справа	52,7 [49,6;56,1]	51,3 [47,3;54,0]	47,8 [47,6;50,0]
СЦ слева	51,4 [48,6;57,3]	50,8 [48,6;52,2]	48,1 [46,1;52,3]

Примечание: CBF – cerebral blood flow /скорость церебрального кровотока, ДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора, ПЦК – прецентральная кора, ДМК – двигательная моторная кора, ПБ – поле Бродмана, СЦ – семиовальные центры

Оценка CBF по выбранным зонам важна для изучения патофизиологической роли изменения церебрального кровотока в генезе когнитивных расстройств. В группе контроля скорость мозгового кровотока по заданным точкам была в пределах нормальных значений, средняя вариация составила $52,6 \pm 3,4$ мл/100г/мин по обоим полушариям головного мозга, что соответствует наиболее репрезентативным исследованиям по сопоставлению средних значений CBF для коры головного мозга при ASL-перфузии и ПЭТ: $54,1 \pm 10$ мл/100г/мин и $53,9 \pm 11$ мл/100г/мин соответственно [10, 13].

Согласно алгоритму исследования, далее испытуемые основной и контрольной групп подвергались транскраниальной электростимуляции методом ТЭТОС. Во время исследования каждый пациент в положении сидя находился в состоянии спокойного бодрствования (мышцы лица расслаблены, глаза закрыты). Предварительная запись биоэлектрической активности головного мозга с использованием функциональных проб показала отсутствие у 100% пациентов специфической пароксизмальной активности. Мощностная межполушарная асимметрия у всех пациентов обеих исследуемых групп ($n=60$) не превышала 30%. На основании этих данных проводилась электроимпульсная стимуляция постоянным током по центрально-саггитальной схеме расположения электродов в течение 7 мин. Сила тока определялась порогом индивидуальной болевой чувствительности каждого пациента с учетом коэффициент адаптационных реакций [9]. Завершающим пунктом в исследовании было выполнение повторной ASL-перфузии после ТЭС с оценкой CBF по зонам интереса.

Согласно значениям, полученным по данным ASL-перфузии, после транскраниальной электростимуляции отмечается некоторое увеличение церебральной перфузии у 90,9% ($n=40$) пациентов с хронической ишемией мозга ($p=0,002$), независимо от возрастной группы ($p>0,05$), (рис.). У 9,1% ($n=4$) статистически значимых изменений скорости церебрального кровотока выявлено не было ($p>0,05$).

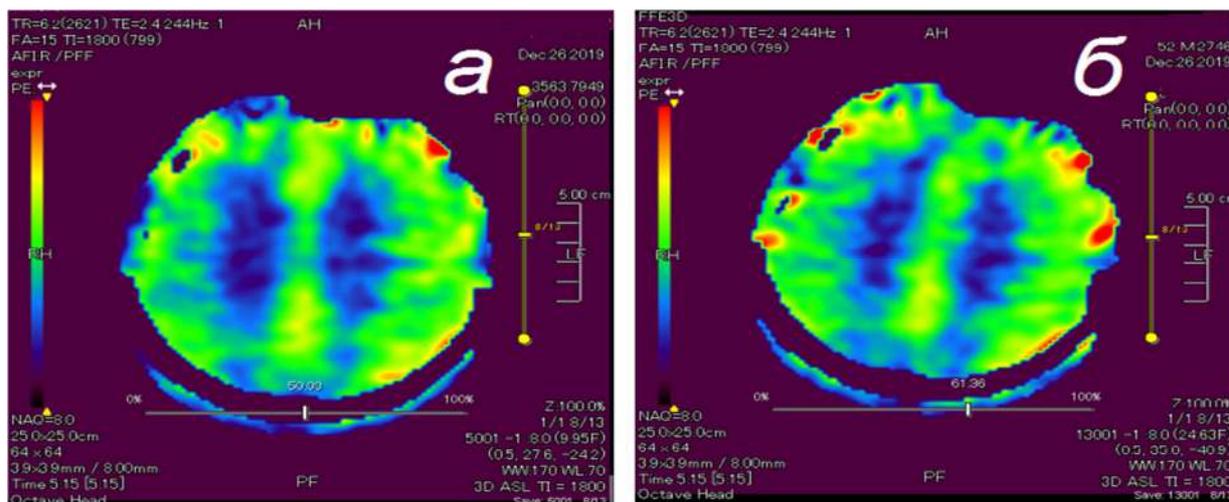


Рис. МРТ головного мозга в режиме ASL-перфузии у пациента с хронической ишемией мозга ранней стадии: *а* – до ТЭС; *б* – после ТЭС (МР-признаки усиления CBF в лобных долях обоих полушарий)

Максимальные изменения CBF отмечены для ДЛПФК, больше правой, которая является ведущим регулировщиком в выполнении когнитивных функций связанных с торможением нерелевантных стимулов [1]. Отмечено увеличение CBF в ДМК всех возрастных групп. В данной области серого вещества лобной доли формируется план и последовательность движений [11], что объясняет исследования по реабилитации движений после инсульта в данной области посредством транскраниальной электростимуляции [12]. В семиовальных центрах отчетливое увеличение церебральной перфузии было характерно только для I и II исследуемой группы.

Заключение

Для пациентов с хронической ишемией ранней стадии не характерно наличие всех критериев STRIVE при МР-томографии. Скорость церебрального кровотока для данных пациентов достоверно снижена в сравнении со здоровыми испытуемыми. Транскраниальная электростимуляция с обратной связью показывает компенсаторные возможности у пациентов с ХИМ РС в виде усиления кровотока в выбранных исследуемых зонах. Данный факт может служить объективным диагностическим паттерном в исследуемой нозологии и требует дальнейшего изучения и дифференциального сравнения в будущем.

Литература (references)

1. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н. Управляющие функции мозга: функциональная магнитно-резонансная томография с использованием теста Струпа и теста серийного счета про себя у здоровых добровольцев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. – N11. – С. 64-71. [Dobry`nina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Morozova S.N. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry Ss Korsakov. – 2018. – N11. – P. 64-71. (in Russian)]
2. Казакова С.Е., Бондарь Р.Б. Современные воззрения на психические расстройства сосудистого генеза (обзор) // Украинский медицинский альманах. – 2008. – №5. – С. 213-218. [Kazakova S.E., Bondar' R.B. *Ukrainskij medicinskij al'manah*. Ukrainian Medical Almanac. – 2008. – N5. – P. 213-218. (in Ukraine)]
3. Кремнева Е.И., Суслин А.С., Кротенкова М.В. Как распознать возраст-зависимую церебральную микроангиопатию (болезнь мелких сосудов) на МРТ: алгоритм исследования // REJR – 2020. – Т.10, №4. – С. 186-206. [Kremneva E.I., Suslin A.S., Krotenkova M.V. *REJR*. REJR 2020. – V.10, N4. – P. 186-206. (in Russian)]
4. Максудов Г.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Сосудистые заболевания нервной системы. – М.: Медицина, 1975. – 211 с. [Maksudov G.A. *Discirkulyatornaya encefalopatiya. Sosudistye zabolevaniya nervnoj sistemy*. Dyscirculatory encephalopathy. Vascular diseases of the nervous system. – Moscow: Medicine, 1975. – 211 p. (in Russian)]
5. Сергеева А.Н., Коновалов Р.Н., Сергеев Д.В. Трансформация церебральной перфузии при стенозах внутренних сонных артерий после хирургической реваскуляризации // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2008. – N3. – С. 30-37. [Sergeeva A.N., Konovalov R.N., Sergeev D.V. *Annaly` klinicheskoy i e`ksperimental`noy nevrologii*. Annals of Clinical and Experimental Neurology. – 2008. – N3. – P. 30-37. (in Russian)]
6. Сергеева А.Н., Селивёрстова Е.В., Добрынина Л.А. Импульсное спиновое маркирование артериальной крови (PASL) в получении перфузионных и функциональных данных: возможности метода // REJR – 2019. – Т.9, №1. – С. 148-159. [Sergeeva A.N., Seliv`erstova E.V., Dobry`nina L.A. *REJR*. REJR. – 2019. – V.9, N1. – P. 148-159. (in Russian)]
7. Шавловская О.А. В здоровом уме и твердой памяти // Non nocere, новый терапевтический журнал. – 2018. – №11. – С.39-43. [Shavlovskaya O.A. *Non nocere, novyj terapevticheskij zhurnal*. Non nocere, new therapeutic journal. 2018. – N11. – P. 39-43. (in Russian)]
8. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // Неврологический журнал – 2001. – Т.6, №3. – С. 10-19. [Yahno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. *Nevrologicheskij zhurnal*. Neurological Journal. 2001. – V.6, N3. – P. 10-19. (in Russian)]
9. Электростимулятор транскраниальный компьютеризированный с обратной связью для оптимизации нейропсихологических характеристик «ТЭТОС»: руководство по эксплуатации. – М.: НПФ «БИОСС», 2006. – 16 с. [Elektrostimulyator transkranal'nyj komp'yuterizirovannyj s obratnoj svyaz'yu dlya optimizacii nejropsihologicheskij harakteristik «TETOS»: rukovodstvo po ekspluatcii. Transcranial computerized electrical stimulator with monitoring for optimization of neuropsychological characteristics "TETOS": operating manual. – Moscow: NPF «BIOSS», 2006. – 16 p. (in Russian)]
10. Kamano H., Yoshiura T., Hiwatashi A. et al. Arterial spin labeling in patients with chronic cerebral artery stenocclusive disease: correlation with (15)O-PET // Acta Radiology. – 2013. – N54. – P. 99-106.
11. Smith E.E., Beaudin A.E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI // Current Opinion in Neurology. – 2018. – V.31, N1. – P. 36-43.
12. Solomons C.D., Shanmugasundaram V. A review of transcranial electrical stimulation methods in stroke rehabilitation // Neurology India. – 2019. – N67. – P. 417-423.
13. Zhang K., Herzog H., Mauler J. et al. Comparison of cerebral blood flow acquired by simultaneous [15O] water positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2014. – N34. – P. 1373-1380.

14. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration // The Lancet Neurology. – 2013. – N12. – P. 822-838.

Информация об авторах

Чухонцева Екатерина Сергеевна – врач невролог ОГБУЗ «Клиническая больница №1». E-mail: chukhontsevae@mail.ru

Морозова Татьяна Геннадьевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: t.g.morozova@yandex.ru

Борсуков Алексей Васильевич – профессор, доктор медицинских наук, директор проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pnilsgmu@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЭРБ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ**© Россиянов В.В., Россиянов А.В.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Проследить результаты пролонгированного лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП) амбулаторных больных с различными эндоскопическими формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Методика. Пациентам с неэрозивными формами ГЭРБ основной курс лечения ИПП назначался в средних терапевтических дозах в течение 4 нед., при выявлении множественных эрозий пищевода – в течение 8 нед. Поддерживающая терапия с неэрозивными формами заболевания назначалась до 6 мес., с эрозивными – до 12 мес. Контрольное эндоскопическое исследование проводилось после основного курса лечения и окончания поддерживающей терапии, далее ежегодно в течение 3 лет. Эзофагогастродуоденоскопия проводилась на аппаратах KARL STORZ (Германия) и Fujinon (Япония). 46 пациентов с эрозивными формами заболевания были обследованы на наличие в слизистой оболочке желудка (СОЖ) *Helicobacter pylori* (HP).

Результаты. Результаты исследования показали, что эрозивные формы ГЭРБ достоверно чаще встречались у лиц старше 40 лет, а неэрозивные – у пациентов более молодого возраста. У больных с типичными клиническими симптомами заболевания чаще встречались эрозивные формы заболевания, а в группе с малосимптомным и бессимптомным течением заболевания преобладали неэрозивные формы. У пациентов с неэрозивными формами заболевания положительная эндоскопическая картина наблюдалась через 4 нед., а заживление эрозий при эрозивных формах, отмечалось через 8 нед. от начала лечения. Поддерживающая терапия ИПП проводилась в зависимости от тяжести течения заболевания. Дальнейшее наблюдение в течение 3-х лет показало, что у 78% пациентов обострений заболевания не наблюдалось, им была рекомендована терапия «по требованию».

Заключение. Проведение пролонгированной основной и поддерживающей терапии ИПП у больных с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни приводит к длительной ремиссии заболевания.

Ключевые слова: гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эзофагогастродуоденоскопия, кислото-пептический фактор, ингибитор протонной помпы, *Helicobacter pylori*

RESULTS OF GERD PROLONGED TREATMENT WITH PROTON PUMP INHIBITORS IN OUTPATIENTS**Russianov V.V., Russianov A.V.***Smolensk State Medical University, Krupskoj St., 28, 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To follow the results of prolonged treatment with proton pump inhibitors (PPIs) in outpatients with various endoscopic forms of gastro-esophageal reflux disease (GERD).

Methods. Patients with non-erosive forms of GERD were treated with proton pump inhibitors mean therapeutic doses for 4 weeks, in case of multiple erosions of the esophagus - for 8 weeks. Maintenance therapy with non-erosive forms of the disease was prescribed for up to 6 months, with erosive forms - up to 12 months. The control endoscopic study was conducted after the main course of treatment and after completion of maintenance therapy, then annually during 3 years. Esophagogastroduodenoscopy was performed on devices Karel STORZ (Germany) and Fujinon (Japan). 46 patients with erosive forms of the disease were examined for the presence of *Helicobacter pylori* (HP) in the gastric mucosa.

Results. Results of the study showed that erosive forms of GERD were significantly more frequent in patients older than 40 years old, and non-erosive forms - in patients of younger age. Erosive forms of the disease occurred more frequently in patients with typical clinical symptoms, and non-erosive forms prevailed in the group with low-symptomatic and asymptomatic course of the disease. In patients with non-erosive forms of the disease positive endoscopic picture was observed after 4 weeks, and healing of erosions in erosive forms was observed after 8 weeks from the treatment start. Maintenance therapy with PPIs was carried out depending on the severity of the disease course. Further follow-up within three years showed that 78% of patients had no exacerbations of the disease, they were recommended therapy "on demand".

Conclusions. Prolonged basic and maintenance therapy with PPIs in patients with various forms of gastroesophageal reflux disease leads to long-term remission of the disease.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, gastroesophageal reflux, esophagogastroduodenoscopy, acid-peptide factor, proton pump inhibitor, *Helicobacter pylori*

Введение

По распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) занимает первое место среди гастроэнтерологических заболеваний. В России распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет 18-46%, при этом у 65-90% больных отмечается незначительно и умеренно выраженный эзофагит, у 10-35% - тяжелый эрозивный эзофагит [2, 5, 8].

Несмотря на многообразие патогенетических моментов и клинических форм, ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, а кислото-пептический фактор играет в её возникновении и хронизации ведущую роль [3, 6, 7]. Поэтому ведущим принципом лечения рефлюксной болезни в настоящее время является назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) с проведением длительной основной (не менее 4-8 нед.) и поддерживающей (6-12 мес.) терапии [1, 4, 7, 9]. Исследования, проведенные во многих странах мира, показали, что более чем у 80% пациентов, не получающих адекватного поддерживающего лечения, рецидив заболевания развивается в течение ближайших 26 нед., а вероятность развития рецидива в течение года составляет 90-98% [10-11].

Цель исследования – проследить результаты пролонгированного лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП) амбулаторных больных с различными эндоскопическими формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Методика

В исследование были включены 72 амбулаторных пациента с различными эндоскопическими формами ГЭРБ (эндоскопически позитивные формы). Наблюдения проводились в течение трех лет. В исследование не включались пациенты с эндоскопически негативной формой и наличием на момент исследования кислотозависимых заболеваний в фазе обострения (язвенная болезнь, эрозивный гастрит, эрозивный дуоденит и принимающие длительно НПВП). Возраст больных был от 20 до 69 лет, из них мужчин было 30 (41,7±5,8%), женщин – 42 (58,4±5,8%). В возрасте до 40 лет наблюдалось 27 (37,5±5,8%) пациентов, от 40 до 69 лет – 45 (62,5±32,5%). Давность заболевания колебалась от 2 до 12 лет (в среднем 6,3±1,0 лет). Эндоскопические исследования проводились на аппаратах KARL STORZ (Германия) и Fujinon (Япония). Обследование на наличие *Helicobacter pylori* (НР) в слизистой оболочке желудка (СОЖ) проводилось с помощью простого уреазного дыхательного теста (Хелик-теста) и прямой микроскопии биопсийного материала на базе Смоленского областного института патологии. Всем пациентам назначалась длительная основная терапия ИПП в средних терапевтических дозах: с неэрозивными формами в течение 4 нед., с тяжелыми эрозивными формами – в течение 8 нед. При улучшении самочувствия и положительной эндоскопической динамике переходили на приём ИПП в поддерживающих дозах: для неэрозивных форм до 6 мес., для эрозивных – до 12 мес. (согласно Российским стандартам лечения ГЭРБ). Параллельно давались подробные рекомендации по коррекции образа жизни и питанию. Дальнейшее наблюдение осуществлялось в течение трех лет с ежегодным эндоскопическим контролем. 46 больным с эрозивными формами заболевания до назначения ИПП проводилось обследование на наличие НР в СОЖ. Исследовался биопсийный материал СОЖ на базе Смоленского областного института патологии и с помощью простого уреазного дыхательного теста (Хелик-теста). У 22 (48%) пациентов из 46 обследованных результат был положительным,

им была проведена эрадикационная терапия с применением 3-х или 4-х компонентных схем, согласно Маастрихтским соглашениям [9]. Результаты исследования обрабатывались с помощью программного пакета Statistica 10. Статистический анализ количественных признаков проводился по критерию Стьюдента. Различия считались значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$, допустимой при проведении медицинских научных исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение больных по возрасту и тяжести течения заболевания показало, что у пациентов до 40 лет достоверно чаще встречались неэрозивные формы ($p < 0,01$), а у лиц старше 40 лет преобладали эрозивные формы заболевания ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных ГЭРБ по возрасту и тяжести течения

Возраст	Больные ГЭРБ (n=72)		p
	Клинические формы		
	Эрозивные	Неэрозивные	
До 40 лет (n= 27)	5 (18,5±7,6%)	22 (81,4±7,6%)	$p < 0,01$
От 40 до 69 лет (n=45)	27 (60,0±5,6%)	18 (40,0±7,3%)	$p < 0,05$
	$p_{1-2} < 0,02$	$p_{1-2} > 0,05$	

Типичные клинические симптомы, характерные для рефлюксной болезни, имелись у 48 (66,7±5,6%) пациентов; у 26 (54,2±7,2%) из них выявлялся эрозивный эзофагит, у 22 (45,8±7,2%) – неэрозивный эзофагит. Из 24 (33,3±5,1%) больных с малосимптомным и бессимптомным течением заболевания эрозивный эзофагит встречался у 6 (25,0±8,8%), неэрозивный – у 18 (75,0±8,8%) (табл. 2).

Таблица 2. Распределение больных по клиническим и эндоскопическим формам течения ГЭРБ

Клинические формы	Больные ГЭРБ (n=72)		p
	Эрозивные	Неэрозивные	
С типичными симптомами (n=48)	26 (54,2±7,2%)	22 (45,8±7,2%)	$p > 0,05$
Мало- и бессимптомное течение (n=24)	6 (25±8,8%)	18 (75,0±8,8%)	$p < 0,001$
	$p_{1-2} < 0,01$	$p_{1-2} > 0,05$	

Как следует из представленных данных, эрозивные формы ГЭРБ чаще встречались у больных с типичными клиническими симптомами ($p_{1-2} < 0,01$), однако достоверной разницы между эрозивными и неэрозивными формами не выявлялось ($p > 0,05$). Неэрозивные эзофагиты чаще встречались у лиц с малосимптомным и бессимптомным течением заболевания ($p < 0,001$), достоверной разницы между эрозивными и неэрозивными формами в этой группе больных не было ($p_{1-2} > 0,05$).

В ряде случаев имелись выраженные эндоскопические признаки эзофагита (эрозивные формы) без наличия стойкой изжоги (как основного признака рефлюксной болезни). В других случаях изжога носила стойкий характер, а признаки повреждения слизистой оболочки пищевода были минимальны. Поэтому в начале курса лечения больным был разъяснен механизм возникновения симптомов заболевания, особенности образа жизни и характера питания, без которых медикаментозное лечение бывает малоэффективным или дает кратковременный эффект.

Результаты лечения больных с применением ИПП показали, что у всех 32 (100±5,2%) пациентов с эрозивными формами ГЭРБ клинические симптомы исчезали через 4 нед., а заживление эрозий наблюдалось через 8 нед. от начала лечения. У всех 40 (55,6±5,8) пациентов с неэрозивными формами клинические симптомы и эндоскопические признаки исчезали через 4 нед. После улучшения клинических и эндоскопических показателей всем больным назначалась пролонгированная поддерживающая терапия ИПП в половинной дозе.

Дальнейшее наблюдение показало, что у 56 (78±5,9%) пациентов, регулярно принимавших поддерживающую терапию ИПП, при эндоскопическом контрольном исследовании через 6 и 12 мес. обострений заболевания не наблюдалось. В дальнейшем им была рекомендована терапия по

«требованию». При ежегодном динамическом наблюдении в течение 3-х лет рецидивов заболевания не наблюдалось.

У 16 (22,2±4,9%) пациентов с эрозивными формами заболевания при переходе на терапию по «требованию» в течение 3-х лет наблюдались рецидивы заболевания. Им приходилось назначать повторные курсы лечения с последующим взятием на диспансерный учет (Приказ МЗ РФ от 21 декабря 2013 г. №1344н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения»).

Выводы

1. Тяжелые (эрозивные) формы ГЭРБ у амбулаторных больных чаще встречаются в возрасте старше 40 лет. Отсутствует прямая зависимость между выраженностью клинических симптомов ГЭРБ и морфологическими изменениями слизистой оболочки дистального отдела пищевода.
2. Проведение пролонгированной основной и поддерживающей терапии ИПП у больных с различным течением ГЭРБ приводит к длительной ремиссии заболевания. Пациентам с ГЭРБ при назначении ИПП на длительный срок следует выявить наличие инфекции НР и осуществить её эрадикацию.

Литература (references)

1. Дехнич Н.Н. Ингибиторы протонной помпы в терапии кислотозависимых заболеваний // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – №1. – С. 21-24. [Dekhnich N.N. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Herald of Smolensk State Medical Academy. – 2011. – N1. – P. 21-24. (in Russian)]
2. Иваников И.О., Исаков В.А., Маев И.В. Рациональная диагностика и терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Тер. арх. – 2004. – №2. – С. 71-75. [Ivanikov I.O., Isakov V.A., Maev I.V. Ter. arh. Therapeutic archive. – 2004. – N2. – P. 71-75. (in Russian)]
3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. – М.: Рекомендации по диагностике и лечению, 2013. – 20 с. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezn'. Gastroesophageal reflux disease. – Moscow: Recommendations for diagnosis and treatment, 2013. – 20 p. (in Russian)]
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2017. – Т.27, №4. – С. 75-95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Truhmanov A.S. i dr. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. – 2017. – V.27, N4. – P. 75-95. (in Russian)]
5. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ») // Терапевтический архив. – 2011. – №1. – С. 45-50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. i dr. Terapevticheskij arhiv. Therapeutic archive. – 2011. – N1. – P. 45-50. (in Russian)]
6. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам // Consilium medicum. – 2013. – Т.15, №8. – С. 30-34. [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. Consilium medicum. – 2013. – V.15, N8. – P. 30-34. (in Russian)]
7. Масловский Л.В., Чугунникова Л.И., Минушкин О.Н. и др. Новые возможности диагностики неэрозивных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – №5. – С. 10-14. [Maslovskij L.V., Chugunnikova L.I., Minushkin O.N. i dr. Ros. zhurn. gastroenterol. Russian Journal of Gastroenterology. – 2005. – N5. – P. 10-14. (in Russian)]
8. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Теплухина О.Ю. и др. Изучение эпидемиологических особенностей эрозивной и неэрозивной форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – №5. – С. 11-18. [Minushkin O.N., Maslovskij L.V., Tepluhina O.Yu. i dr. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. – 2005. – N5. – P. 11-18. (in Russian)]
9. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., Management of Helicobacter pylori infection-Maastricht V // Florence consensus report. Gut. – 2017. – N.66 – P. 6-30.
10. Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease // Aliment Pharmacol Ther. – 2006. – N23. – P. 1473-1477.

11. Shindlbeck N.E., Klauser A.G., Berghammer G. Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease // Gut. – 1992. – N33. – P. 1016-1019.

Информация об авторах

Руссиянов Виктор Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: viktor-098@yandex.ru

Руссиянов Андрей Викторович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: russiyanovandrew@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.8-008.64:578.834.1

14.01.14 Нервные болезни 14.01.04 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.8

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ© Симоненко В.В.¹, Вакал Т.Н.¹, Михалик Д.С.², Жуков Г.В.², Николаенкова Л.И.²¹ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Смоленск»²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Представить клинический случай диагностики неврологических осложнений после перенесенной коронавирусной инфекции.

Методика. Авторы наблюдали пациентку с затянувшимся течением тревожно-депрессивного расстройства в сочетании с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы после перенесенного COVID-19. Проанализирована отечественная и зарубежная литература по влиянию коронавирусной инфекции на центральную и периферическую нервную системы.

Результаты. Представлен клинический случай затяжного течения тревожно-депрессивного расстройства с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы у больной, перенесшей коронавирусную пневмонию с 15% поражением легочной ткани. Приводятся практические рекомендации из отечественной литературы по психосоциальной коррекции влияния коронавируса на различные слои населения.

Заключение. Новая коронавирусная инфекция может усугубить течение ранее имевшейся депрессии и тревожного расстройства центральной нервной системы либо осложниться такими психоневрологическими нарушениями. Многогранные воздействия коронавирусной инфекции на центральную и периферическую нервную систему определяют необходимость многопрофильного подхода к лечению COVID-19 и его осложнений с обязательным участием специалиста-невролога.

Ключевые слова: коронавирус SARS-CoV-2, центральная нервная система, тревожно-депрессивное расстройство, клинический случай

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS AFTER CORONAVIRUS INFECTION

Simonenko V.V.¹, Vakal T.N.¹, Mikhailik D.S.², Zhukov G.V.², Nikolaenkova L.I.²¹Smolensk Railway Station Clinical Hospital, 15, 1-st Krasnoflotskiy Lane, 214025, Smolensk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoy Str., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To present a clinical case of the diagnosis of neurological complications after coronavirus infection.

Methods. The authors observed a female patient with a prolonged course of anxiety-depressive disorder combined with somatoform dysfunction of her autonomic nervous system after suffering from COVID-19. The authors analyzed Russian and foreign literature concerned the influence of coronavirus infection on the central and peripheral nervous systems.

Results. The authors presented a clinical case of a prolonged course of anxiety-depressive disorder with somatoform dysfunction of the autonomic nervous system in a female patient who suffered from coronavirus pneumonia with 15% lung tissue damage. Practical recommendations from Russian literature on the psychosocial correction of the impact of coronavirus in various segments of the population are given.

Conclusion. A new coronavirus infection can exacerbate the course of pre-existing depression and anxiety disorders of the central nervous system, or be complicated by such neuropsychiatric disorders. The multifaceted effects of coronavirus infection on the central and peripheral nervous system determine the need for a multidisciplinary approach to the treatment of COVID-19 and its complications with the obligatory participation of a neurologist.

Keywords: SARS-CoV-2 coronavirus, central nervous system, anxiety-depressive disorder, clinical case

Введение

Инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), сопровождается многочисленными поражениями различных органов и систем человеческого организма и нередко приводит к летальному исходу, особенно при наличии факторов риска (пожилой возраст, абдоминальное ожирение, тяжелая артериальная гипертензия, сахарный диабет) [4]. Неврологи описывают при этом вирусном заболевании частое поражение различных отделов центральной и периферической нервной системы [2, 4]. Инфекция COVID-19 может сопровождаться неврологическими симптомами (например, головная боль, инсульт), которые появляются даже раньше респираторных признаков и обуславливают более тяжелое течение вирусного заболевания. В недавнем китайском ретроспективном исследовании было установлено, что неврологическая манифестация определялась в 36,4% случаев. Например, головную боль и головокружение отмечали 24,8% больных, а нарушение зрения, обоняния или вкуса – почти 10% инфицированных [8]. Кроме того, специалисты различного профиля стали отмечать развитие и/или усиление депрессии и посттравматического стрессового расстройства после перенесенной новой коронавирусной инфекции [6]. По данным прошлогоднего анализа, из 76 пациентов с COVID-19 депрессивные расстройства были выявлены у 36 (46,3%) пациентов, тревожные расстройства в виде субклинической тревоги – у 16 (21,05%), клинической тревоги – у 19 (25%) [5].

Наблюдали пациентку с затянувшимся тревожно-депрессивным расстройством в сочетании с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы на фоне перенесенного COVID-19.

Цель исследования – представить клинический случай диагностики неврологических осложнений после перенесенной коронавирусной инфекции.

Методика

Наблюдали пациентку с затянувшимся течением тревожно-депрессивного расстройства в сочетании с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы после перенесенного COVID-19. Проанализирована отечественная и зарубежная литература по влиянию коронавирусной инфекции на центральную и периферическую нервную системы.

Описание клинического случая

Ю.В.Г., 1979 г.р., обратилась за помощью к неврологу с жалобами на тошноту, возникающую утром натощак и не связанную с приемом пищи, с ослабевающими позывами рвоты, периодически учащенный стул без болей в животе, боли в костях ног и в области локтей, а также провалы памяти.

Длительно страдает мигренью со зрительной аурой. Принимает 50 мг метопролола 2 раза/сутки. В связи с недостаточной эффективностью метопролола дополнительно временно использовала amitriptyline, который был отменен в связи с усилением побочного действия – тошнотой. В настоящее время отмечает 3-4 приступа мигрени в месяц. В августе 2020 года появилось тревожно-депрессивное расстройство. Отмечала также боли в животе, из-за чего стала подозревать онкологический процесс. Принимала атакак по 50 мг/сутки, на фоне чего напряжение, бессонница и тревога уменьшились. Препарат был отменен. В ноябре 2020 года перенесла COVID-19. В мазках из рото- и носоглотки больной 10.11.20 были обнаружены РНК коронавируса COVID-19 (2019-nCoV-2).

Протокол мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки №20/11177 от 01 ноября 2020 г. (шаг томографа 0,5 мм, ЭЭД = 6,0 мЗв): легочный рисунок усилен, деформирован. Просветы крупных бронхов визуализируются, стенки бронхов не уплотнены. В обоих легочных полях по всей поверхности, преимущественно субплеврально и в задне-базальных отделах, определяются единичные мелкие интерстициальные изменения по типу «матового стекла» с неровными нечеткими контурами и утолщением междолькового интерстиция. Процент поражения легочной ткани 15%. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. В плевральных полостях свободная жидкость не визуализируется. Междолевая и диафрагмальная плевра не утолщены. Куполы диафрагмы четкие. Средостение не смещено, структурное. Камеры сердца и крупные сосуды – возрастные особенности.

Заключение: КТ-признаки двусторонней сегментарной пневмонии (может соответствовать вирусной этиологии) КТ-1 легкая степень тяжести.

Пациентка лечилась с применением цефтриаксона в/м по 1 г 2 раза/сутки в течение 10 дней, а также азитромицина по 500 мг/сутки в течение 6 дней, затем принимала амоксицилин 1 г/сут в течение 7 дней, ципрофлоксацин 500 мг 2 раза/сутки 5 дней. Кроме того, использовала ингавирин, амиксин, делала ингаляции с беродуалом и пульмикортом, принимала метипред 4 мг 1 раз/сутки, витаминные комплексы.

На фоне вирусной пневмонии у пациентки обострился тревожный процесс, в связи с чем был возобновлен прием атаракса. Пробно назначались антидепрессанты из группы средств, ингибирующих обратный захват серотонина (СИОЗС), в частности, сертралин, однако в связи с усилением болей в животе этот препарат был отменен. Отмечала появление болей в области сердца, пользовалась нитроглицерином с положительным эффектом. Спустя 3 месяца появились тошнота и боли в костях.

По данным рентгенографии ЖКТ от 06.04.21: без явной патологии. В общих анализах крови, мочи и биохимическом анализе крови от 09.04.21 патологических изменений не выявлено. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости от 05.04.21 отмечена гепато- и спленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, увеличение желчного пузыря, холестаза. Больная проконсультирована пульмонологом 20.04.21. Заключение: хронический обструктивный бронхит в стадии неполной ремиссии, не исключается бронхиальная астма.

Неврологический статус. В сознании, контактна, ориентирована правильно в месте, времени и собственной личности. Черепные нервы: зрачки одинаковы с обеих сторон, реакция на свет сохранена, нистагма и диплопии нет, конвергенция сохранена, обоняние не нарушено. Чувствительность на лице сохранена, пальпация тригеминальных точек безболезненна, лицо симметричное, острота слуха не снижена, глотание и фонация в норме, речь не нарушена, язык – по средней линии. Менингеальных знаков на момент осмотра не выявлено. Сухожильные рефлексы без акцентов и выпадений, брюшные рефлексы сохранены, патологических кистевых и стопных знаков нет. Мышечная сила не снижена. Чувствительность не нарушена. Симптомы натяжения не выявлены. В позе Ромберга устойчива. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

Диагноз. Основное заболевание: затянувшееся тревожно-депрессивное расстройство в сочетании с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы. Фоновое: постковидный синдром. Сопутствующие: эпизодическая мигрень со зрительной аурой. Хронический обструктивный бронхит, неполная ремиссия. Артериальная гипертензия II стадии, риск 4. Ожирение 2 степени.

В настоящее время пациентка находится под амбулаторным наблюдением невролога, терапевта и гастроэнтеролога, принимает атаракс 25 мг ½ таблетки утром, ½ таблетки в обед, 1 таблетку вечером с клиническим улучшением, L-карнитин 200 мг по 5 мл в/м через день №10.

Обсуждение клинического случая

Неврологические расстройства при COVID-19 обсуждаются в трех разделах: (1) неврологические особенности вирусной инфекции, (2) постинфекционные неврологические осложнения, (3) инфекции у пациентов с сопутствующими неврологическими заболеваниями. Очень важны меры предосторожности против заражения, а также своевременное лечение коронавирусной инфекции для особой группы неврологических пациентов, которым применяют иммунодепрессанты. В эту группу входят больные рассеянным склерозом, миастенией и аутоиммунным энцефалитом. Изучение механизмов развития неврологических проявлений COVID-19, особенностей клинической картины, разработка методов их диагностики и лечения позволили сформулировать определенные рекомендации по лечению и последующему ведению пациентов с COVID-19 [2, 3, 8].

SARS-CoV-2 поступает на особые рецепторы нейронов и глиальных клеток непосредственно через цереброспинальную жидкость, обонятельный и тройничный нерв, описаны также нейрональная диссеминация и гематогенные пути [8]. К поражению головного мозга приводит гематогенная диссеминация COVID-19 или ретроградный аксональный транспорт во время ранней или более поздней фазы инфекции. Измененное обоняние или гипосмия у пациентов с COVID-19 требует исключения возможности вовлечения ЦНС. В головном мозге вирус поражает в первую очередь эндотелий капилляров, что приводит к повреждению нейронов без выраженных воспалительных

явлений. Последующие разрывы мозговых капилляров и более крупных сосудов могут иметь фатальные последствия у пациентов с COVID-19.

Специалисты предполагают, что SARS-CoV-2 не только воздействует на респираторный тракт, но и проникает в центральную нервную систему, вызывая неврологические расстройства. Механизмы возможного вовлечения центральной нервной системы различны, и авторы выделяют три наиболее вероятных варианта [2, 7].

Во-первых, не исключается, что развитие дыхательной недостаточности, сопровождающей новую коронавирусную инфекцию, связано с вовлечением в патологический процесс не только нижних дыхательных путей, но и дыхательного центра в стволе головного мозга. Эпидемиологические исследования показывают, что при развитии коронавирусной инфекции среднее время от появления первых симптомов до развития дыхательной недостаточности составляет 5 дней. За это время вирус может проникнуть через гематоэнцефалический барьер через кровь или трансинаптическим путем и воздействовать на нейроны ствола головного мозга, нарушив тем самым работу дыхательного центра.

Во-вторых, для инвазии в клетки COVID-19 использует ангиотензинпревращающий фермент 2 типа (АПФ2) в качестве рецептора, который обнаруживается на поверхности нейронов и глиальных клеток в головном мозге. Взаимодействие коронавируса с этими рецепторами может приводить к прямому повреждению нейронов без развития воспаления.

В-третьих, особое внимание уделяется аутоиммунным механизмам. Развитие цитокинового шторма при коронавирусной инфекции повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера, делая возможным бесконтрольное проникновение вирусов, бактерий, иммунных клеток, токсичных метаболитов и воспалительных агентов в структуры ЦНС.

В литературе имеются описания различных неврологических синдромов, осложняющих коронавирусную инфекцию или служащих ее особым клиническим проявлением со стороны центральной и/или периферической нервной системы. Они включают в себя следующие патологии: острый поперечный миелит, вирусный энцефалит и менингит, токсическую вирусную энцефалопатию, острую геморрагическую некротизирующую энцефалопатию, лейкоэнцефалопатию, острый диссеминированный энцефаломиелит, острые цереброваскулярные заболевания (инсульты), острый полирадикулоневрит Гийена-Барре, а также нарушения координации и гипорефлексию [1, 8]. В доступной литературе стали появляться статьи о депрессивных и тревожных постинфекционных COVID-19 расстройствах [3, 5, 6]. Подобный клинический случай представлен в настоящей статье.

Международные исследователи описали наличие постковидного синдрома, при котором до 20% людей, перенесших коронавирусную инфекцию, страдают от долгосрочных симптомов, продолжающихся до 12 нед. и в 2,3% случаев дольше [9, 10]. Постковидный синдром внесен в Международную классификацию болезней (МКБ-10) в формулировке «Post COVID-19 condition». В декабре 2020 года специалисты Национального института здоровья Великобритании (NICE) предложили следующую классификацию постковидных состояний: острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до 4-х нед.); продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 нед.); постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и снова возникать, повреждая различные системы организма).

К долгосрочным симптомам относят следующие признаки: парализующая слабость, одышка, неполный вдох, апноэ, тяжесть за грудиной; головные боли, миалгические боли в мышцах, неврологические и суставные боли; потеря обоняния (возможно, связанная с поражением обонятельного нерва), искажение запаха/вкуса; потеря волос, выпадение зубов, кистозные образования в челюстях; васкулитные проявления на коже, кожные псевдоаллергические реакции (обширная крапивница, капиллярные сетки); повышение артериального давления и учащение пульса, аритмии, тахикардии (в том числе ортостатическая тахикардия), головокружения; когнитивные нарушения (потеря памяти, «туман в голове», дезориентация в пространстве, тревога и панические атаки); расстройство желудочно-кишечного тракта, диарея, возникающая волнообразно и не зависящая от диеты, либо приема лекарств; продолжительная субфебрильная температура или гипотермия либо скачки температуры; синдром Гийена-Барре; другие многочисленные специфические симптомы [9, 10].

Представляется важным, чтобы практический врач своевременно обращал внимание на измененный психосоциальный статус больных после перенесенного коронавирусного заболевания. Приводим рекомендации российских специалистов по работе с различными социальными слоями населения в это нелегкое время пандемии [6].

Таблица. Психосоциальное воздействие COVID-19 на различные слои общества и предполагаемые мероприятия [4]

Социальные слои	Психосоциальные проблемы	Мероприятия
COVID-19-положительные пациенты и лица на карантине	Одиночество, тревога, паника, ПТСР, депрессия	Безопасный канал связи между пациентом и его семьей. Предоставление отчетов о прогрессе и обсуждение с членами семьи дальнейших планов лечения по телефону, с использованием видеозвонков, WhatsApp, электронной почты и т.д. Тщательный мониторинг психического состояния. Своевременное направление на стационарное лечение. Психотерапия по модели адаптации к стрессу. Психиатрическое наблюдение после выписки при необходимости.
Лица, оказывающие медицинские услуги	Страх бесполезности. Чувство вины. Чрезмерное давление на работе. Лишение личного общения с семьей во время нахождения на карантине. Эмоциональное выгорание. Депрессия. Страх перед инфекцией и последствиями. Неопределенность. ПТСР. Злоупотребление психоактивными веществами.	Поддержка со стороны высшего руководства. Четкая коммуникация и регулярные точные обновления относительно мер предосторожности. Устойчивая связь с семьей и друзьями посредством смартфона. Более короткая продолжительность работы, регулярный отдых. Достаточное снабжение соответствующими средствами индивидуальной защиты. Организация хорошо оборудованных изоляторов, специально предназначенных для инфицированных работников здравоохранения, система страхования от несчастных случаев на производстве. Долгосрочное психологическое наблюдение.
Дети	Скука. Тревога, связанная с образованием. Раздражительность. Проблемы развития. Страх перед инфекцией.	Правильное воспитание детей. Интернет-классы, предоставление учебных материалов онлайн. Ясная, прямая, открытая и подробная информация о передаче заболевания и мерах предосторожности. Поддержание цикла сна, физические упражнения. Обучение надлежащей гигиене.
Лица пожилого и старческого возраста	Раздражительность, гнев, страх, беспокойство, снижение когнитивных способностей. Лишение общения. Трудности в доступе к лекарствам из-за самоизоляции.	Домашние физические упражнения. Сеансы по телефону, онлайн-видеоконференции для врачей и служб охраны психического здоровья. Система доставки основных лекарств.

Заключение

Новая коронавирусная инфекция может усугубить течение ранее имевшейся депрессии и тревожного расстройства центральной нервной системы либо осложниться такими психоневрологическими нарушениями. Многогранные воздействия коронавирусной инфекции на центральную и периферическую нервную систему определяют необходимость многопрофильного подхода к лечению COVID-19 и его осложнений с обязательным участием специалиста-невролога.

Литература (references)

1. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклашев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19 // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, №2. – С. 60-80. [Belopasov V.V., Yashu Ya., Samoylova E.M. // Clinical Practice. – 2020. – V.11, N2. – P. 60-80. (in Russian)]
2. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, №6. –

- С. 7-16. [Gusev E.I., Martynov M.Yu., Boyko A.N. et al. // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2020. – V.120, N6. – P. 7-16 (in Russian)]
3. Демьяновская Е.Г., Крыжановский С.М., Васильев А.С., Шмырев В.И. Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации // Лечащий Врач. – 2021. – Т.2, №24. – С. 54-60. [Demyanovskaya E.G., Kryzhanovsky S.M., Vasilyev A.S., Shmyrev V.I. // Attending Physician. – 2021. – V.2, N24. – P. 54-60. (in Russian)]
 4. Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Чугунов А.В. Поражение периферической нервной системы при коронавирусной инфекции COVID-19 // «РМЖ». – 2021. – №5. – С. 30-34. [Kamchatnov P.R., Evzelman M.A., Chugunov A.V. Referative Medicine Journal. – 2021. – N5. – P. 30-34. (in Russian)]
 5. Павлов В.Н., Карпов Д.А., Сафин Ш.М., Юлдашев В.Л. Частота проявления депрессивных и тревожных расстройств у пациентов с COVID-19 // Неврологический вестник. – 2020. – Т.52, №3. – С. 35-40. [Pavlov V.N., Karpov D.A., Safin Sh.M., Yuldashev V.L. // Neurology Bulletin. – 2020. – V.52, N3. – P. 35-40. (in Russian)]
 6. Пизова Н.В., Пизов А.В. Депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство при новой коронавирусной инфекции // Лечебное дело. – 2020. – №1. – С. 82-88. [Pizova N.V., Pizov A.V. // Medical Business. – 2020. – N1. – P. 82-88. (in Russian)]
 7. Alomari S.O., Abou-Mrad Z., Bydon A. COVID-19 and the central nervous system // Clinical Neurology and Neurosurgery. – V. 198. November 2020 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106116>
 8. Ling M., Huijuan J., Mengdie W., Yu H. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // JAMA Neurology. – 2020. – V.77, N6. – P. 683-690.
 9. Moreno-Perez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M., Boix V., Gil J. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study // Journal of Infection. – 2021. – V.82, N3. – P. 378-383. (<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>)
 10. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky <http://orcid.org/0000-0002-8624-8116>T. et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App // <https://doi.org/10.1101/2020.10.19.20214494>

Информация об авторах

Симоненко Вадим Владимирович – врач-невролог ЧУЗ «Клиническая больница ОАО «РЖД». E-mail: vadim.simonenko88@mail.ru

Вакал Татьяна Николаевна – заведующая неврологическим отделением ЧУЗ «Клиническая больница ОАО «РЖД». E-mail: tanyavakal@gmail.com

Михалик Дмитрий Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

Жуков Геннадий Валентинович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Николаенкова Людвиг Ивановна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: i6.van@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.831-003.8

14.01.14 Нервные болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.9

ВИТАМИН D И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА© Шнайдер Н.А.^{1,2}, Донцева Е.А.², Насырова Р.Ф.¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии

им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. Проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*Резюме***Цель.** Проанализировать роль витамина D как биомаркера Альцгеймера (БА).**Методика.** Проведен поиск в англоязычных и русскоязычных базах данных. Глубина поиска – 10 лет (2010-2020 гг.). Также, анализировались более ранние публикации, имеющие исторический интерес. Анализировались полнотекстовые публикации.**Результаты.** В последние десятилетия накапливаются данные, указывающие на значительную связь между витамином D и БА. *In vitro* витамин D стимулирует макрофаги, которые увеличивают клиренс бляшек амилоида бета (A β), снижает A β -индуцированную цитотоксичность и апоптоз в первичных кортикальных нейронах и влияет на A β -стимуляцию индуцибельной синтазы оксида азота, которая способствует модуляции воспалительного процесса, связанного с БА. Изменения в генах *VDR* и *1,25-MARRS*, связанные с действием и метаболизмом витамина D, приводят к неэффективному использованию витамина D, делая нейроны уязвимыми для нейродегенеративных изменений. Витамин D и его рецепторы *VDR* и *PDIA3* могут играть важную роль в пути процессинга A β в нейронах. Носитель витамина D, белок DBP, также был идентифицирован на пониженных уровнях при профилировании белков плазмы у субъектов с когнитивными нарушениями и у пациентов с БА по сравнению с контролем. DBP ингибирует агрегацию A β и предотвращает опосредованную им гибель нейронов в культивируемых клетках гиппокампа. Витамин D может защищать от когнитивной дисфункции через свое влияние на нейропротекцию, нейротрансмиссию, синаптическую пластичность, иммунную модуляцию, нейрональную регуляцию кальция и усиление нервной проводимости.**Заключение.** Витамин D играет важную роль в нутритивной стратегии профилактики развития БА и снижении темпов ее прогрессирования. Механизмы протективного эффекта витамина D при БА продолжают активно изучаться. Необходимы долгосрочные рандомизированные клинические испытания добавок витамина D в больших популяциях взрослых с риском нейродегенерации, включая семейные и спорадические случаи БА.**Ключевые слова:** витамин D, метаболизм, головной мозга, биомаркер, болезнь Альцгеймера

VITAMIN D AND ALZHEIMER'S DISEASE

Shnajder N.A.^{1,2}, Donceva E.A.², Nasyrova R.F.¹¹*Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (V.F. Voyno-Yasenetsky KrasSMU) 1, Partizana Zheleznjaka Str., 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation*²*Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology (V.M. Bekhterev NMRC PN) 3, Behtereva Str., 192019, St.-Petersburg, Russian Federation**Abstract***Objective.** To analyze the role of vitamin D as a biomarker of Alzheimer's disease (AD).**Methods.** We searched English and Russian databases. The search depth was – 10 years (2010-2020). In addition, the review included earlier publications of historical interest. We analyzed full-text publications in Russian and English.**Results.** In recent decades, evidence has accumulated indicating a significant link between vitamin D and AD. *In vitro*, vitamin D stimulates macrophages that increase amyloid beta (A β) plaque clearance, reduce A β -induced cytotoxicity and apoptosis in primary cortical neurons, and affect A β -stimulation of inducible

nitric oxide synthase, which modulates the inflammatory process associated with AD. Changes in the *VDR* and *1,25-MARRS* genes associated with the action and metabolism of vitamin D. It leads to inefficient use of vitamin D, leaving neurons vulnerable to neurodegenerative changes. Vitamin D and its receptors *VDR* and *PDIA3* may play an important role in the $A\beta$ processing pathway in neurons. The vitamin D carrier, the *DBP* protein, has also been identified at reduced levels in plasma protein profiling in subjects with cognitive impairment and in AD patients compared to healthy controls. *DBP* inhibits $A\beta$ aggregation and prevents neuronal death mediated by it in cultured hippocampal cells. Vitamin D may protect against cognitive dysfunction through its effects on neuroprotection, neurotransmission, synaptic plasticity, immune modulation, neuronal calcium regulation, and increased nerve conduction.

Conclusions. Vitamin D plays an important role in the nutritional strategy for preventing the development of AD and reducing the rate of its progression. The mechanisms of the protective effect of vitamin D in AD continue to be actively studied. Long-term randomized clinical trials of vitamin D supplementation are needed in large populations of adults at high risk for neurodegeneration, including familial and sporadic AD cases.

Keywords: vitamin D, metabolism, brain, biomarker, Alzheimer's disease

Введение

Витамин D – это секостерин, эндогенно продуцируемый в коже под воздействием солнца или получаемый из продуктов, которые естественным образом содержат витамин D [43]. Система витамина D включает стероидные прогормоны, их метаболиты, носители и ферменты, участвующие в метаболизме витамина D. Витамин D встречается в природе в виде двух основных форм: витамина D2 (эргокальциферола), который фотохимически синтезируется в растениях, и витамина D3 (холекальциферола), который синтезируется в коже после воздействия солнечного света, в частности ультрафиолетового излучения на соответствующей длине волны 280-320 нм. Метаболизм витамина D является сложным и строго регулируется [26]. Классический путь синтеза витамина D включает последовательное 25-гидроксилирование [25 (ОН) D] и 1 α -гидроксилирование [1,25 (ОН) 2D] предшественников витамина D2 и D3 в печени и почках, соответственно. Метаболиты витамина D циркулируют в кровотоке, связываясь с белком *DBP* (*D* binding protein). Катаболизм витамина D в основном опосредуется 24-гидроксилазой (*CYP24A1*), которая превращает 1,25 (ОН) 2D (кальцитриол) в 1,24,25 (ОН) 3D. Этот катаболит связывается с низко аффинным рецептором витамина D (*VDR*) и далее перерабатывается в продукт экскреции – кальцитроевую кислоту. Классически витамин D играет признанную роль в регуляции физиологии здоровья костей и гомеостаза кальция и фосфора, действуя на уровне костей скелета, кишечника и почек (рис. 1).

В настоящее время имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что некоторые «некальциемические» эффекты метаболитов витамина D проявляются *in vitro* и *in vivo*, и все большее внимание уделяется статусу витамина D в качестве биомаркера общего состояния здоровья человека, поскольку низкие уровни витамина D связаны с психоневрологическими расстройствами, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, сахарным диабетом, кардио-метаболическими нарушениями, ожирением, нервно-мышечными расстройствами и раком (рис. 1) [42, 68].

Витамин D и его конгенеры имеют как геномную, так и негеномную активность. Геномная активность опосредована *VDR*, членом суперсемейства стероидных гормонов, который представляет собой ядерный рецептор, присутствующий в более чем 30 тканях человека, и регулирует приблизительно 3% генома человека (т.е. около 700 генов) [71, 72, 75]. Ядерные *VDR* присутствуют в большинстве клеток организма и служат основой для исследований в отношении экстраклеточных эффектов витамина D. Кроме того, *VDR*, а также 25-гидроксилаза и 1 α -гидроксилаза, ферменты,

контролирующие активацию витамина D, наряду с 24-*CYP24A1*, ферментом, контролирующим деградацию витамина D, экспрессируются в головном мозге [14, 32, 35]. Центральная нервная система (ЦНС) способна синтезировать собственный витамин D, который вызывает ауто- или паракринные нейростероидные действия на местном уровне [2, 32]. Нейроны и глиальные клетки, особенно в височной, поясной и орбитальной кортикальных слоях, а также в таламусе, *nucleus accumbens*, *stria terminalis* и миндалине, экспрессируют *VDR* и 1 α -гидроксилазу [47]. Распределение *VDR* и 1 α -гидроксилазы также было исследовано в головном мозге взрослого человека и сходно с таковым, обнаруженным у крыс [32]. Связывание кальцитриол-лиганда с *VDR* позволяет гетеродимеризоваться с рецептором ретиноида X (*RXR*) и его лигандом (9-цис-

ретиновой кислотой), затем комплекс VDR/RXR связывает специфические последовательности в промоторной области генов, чувствительных к витамину D (vitamin D response elements – VDREs) [79].

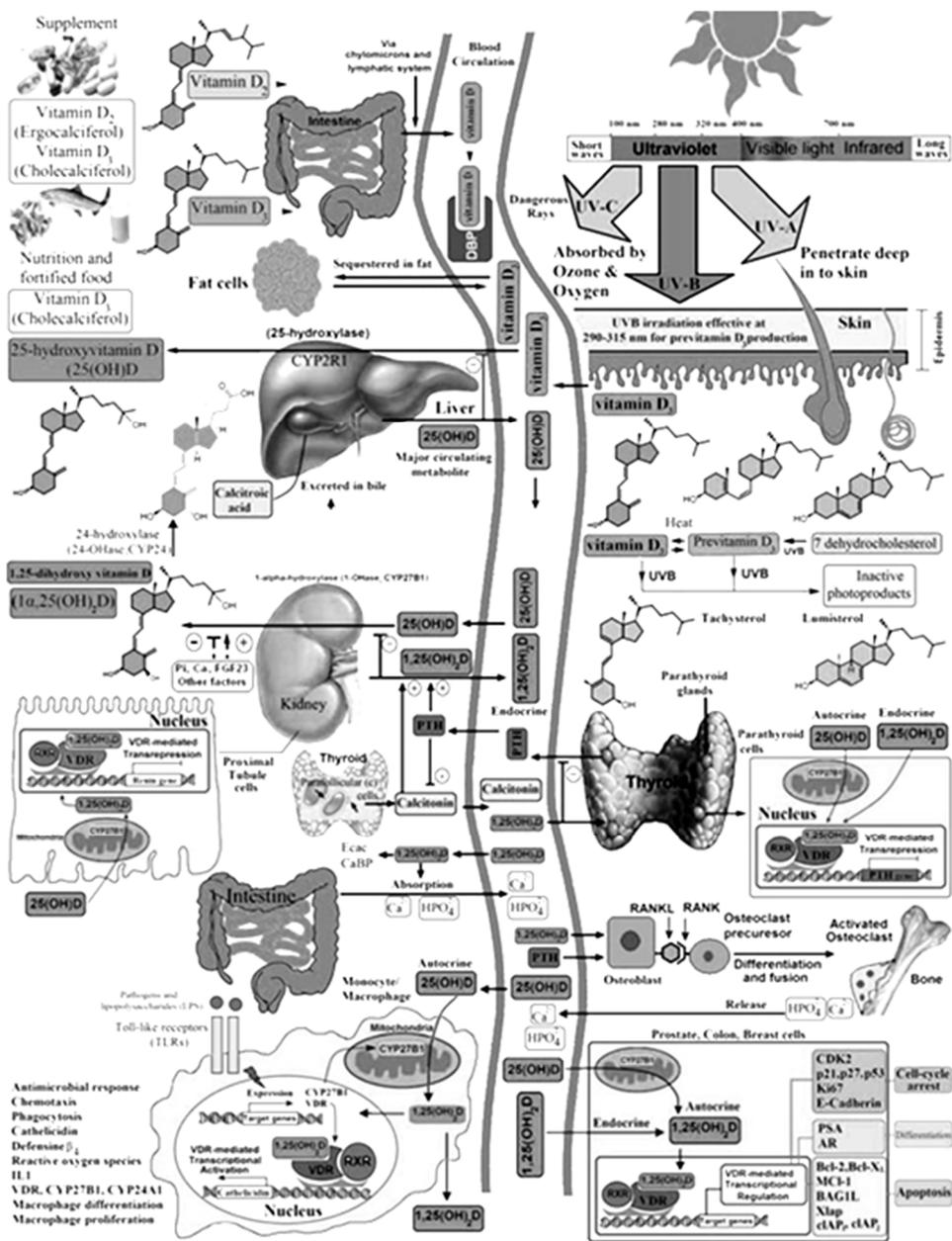


Рис. 1. Схематическое изображение синтеза и метаболизма витамина D для скелетных и нескелетных функций [44]: 1-OHase – 25-гидроксивитамин D-1α-гидроксилаза; 24-OHase – 25-гидроксивитамин D-24-гидроксилаза; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D; 1,25(OH)₂D – 1,25-дигидроксивитамин D; CaBP – кальций-связывающий белок; DBP – витамин D-связывающий белок; eCaC – эпителиальный кальциевый канал; FGF-23 – факторы роста фибробластов; PTH – паратироидный гормон; RANK – активатор рецептора NF-κB; RANKL – активатор рецептора лиганда NF-κB; RXR – рецептор ретиновой кислоты; TLR 2/1 – Toll-подобный рецептор 2/1; VDR – рецептор витамина D; витамин D – витамин D₂ или витамин D₃

Действие витамина D на развитие головного мозга включает влияние на клеточную пролиферацию, дифференциацию, передачу сигналов, опосредованных кальциевым током, нейротрофизм и нейрозащиту. Предполагается, что витамин D играет роль в нейротрансмиссии и синаптической пластичности, описана связь между витамином D и дофаминергической

нейротрансмиссией [4, 23, 24, 49]. В совокупности физиологические эффекты витамина D на функции головного мозга включают стимуляцию нейротрансмиссии, нейрогенез, синаптогенез, клиренс амилоида и предотвращение гибели нейронов. Поэтому неудивительно, что наблюдательные исследования документально подтвердили связь между более высокими концентрациями витамина D в сыворотке и более здоровыми когнитивными функциями [5].

Другая недавняя область научного интереса касается изучения роли однонуклеотидных вариантов (ОНВ) гена *VDR*. Предварительные данные предполагают, что ОНВ в гене *VDR* могут играть роль в развитии рассеянного склероза, болезни Паркинсона (БП) и болезни Альцгеймера (БА) [52, 84], но ассоциативные генетические исследования противоречивы, а роль ОНВ гена *VDR* в этиологии психоневрологических расстройств, все еще остается недостаточно изученной.

Более 85% циркулирующих 25 (ОН) D и 1,25 (ОН) 2D, биоактивного метаболита витамина D, прочно связаны с DBP, который циркулирует в молярном избытке по отношению к его лигандам. Всего лишь 5% всего циркулирующего DBP связано с метаболитами витамина D. DBP может также связывать глобулярный актин (G-актин) с высокой аффинностью и связывать G-актин, высвобождаемый в кровотоке при повреждении ткани/клетки или некрозе, таким образом участвуя в системе актина организма [58]. Это своеобразное действие придает DBP жизненно важную роль, поскольку циркулирующая полимеризация свободного G-актина в длинные филаменты может инициировать диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), если не устраняется быстро. DBP участвует в регуляции хемотаксической активности комплемента 5a (C5a), а также в воспалительном каскаде в качестве предшественника фактора активации макрофагов (macrophage activation factor – MAF), который происходит от DBP посредством модификаций гликозилированных остатков [65]. «Гипотеза свободных гормонов» предполагает, что DBP работает как резервуар и система доставки свободных метаболитов витамина D в ткани-мишени на клеточном уровне [65]. Согласно этой гипотезе, на биологическую активность витамина D влияет его не связанная с белком концентрация в плазме. Гипотеза свободного гормона может существовать, даже если поглощение тканью вызвано механизмом, включающим один или несколько циркулирующих пулов гормонов, связанных с белками, а также гидроксильные метаболиты витамина D [79]. Тем не менее, идентифицированы эндоцитарные рецепторы, которые способны транспортировать комплексы DBP-витамина D внутри клеток-мишеней [3, 65] и считаются важными для почечного метаболизма витамина D. Механизмы DBP-зависимого транспорта также способствуют транспорту витамина D в ЦНС [78]. Учитывая многогранную активность DBP, изменение его циркулирующих уровней может по-разному влиять на патофизиологию, один из которых может подразумевать изменения биодоступности витамина D при психоневрологических расстройствах, включая БА [79].

Негеномные действия витамина D были обнаружены во многих системах, включая головной мозг [22]. Негеномные пути взаимодействуют с классическим геномным для трансактиваации *VDR* и проявления эффектов кальцитриола. Негеномная передача сигналов быстрая, не зависит от транскрипции и может косвенно влиять на транскрипцию посредством перекрестной связи с другим сигнальным путем. Данные свидетельствуют о том, что негеномное действие витамина D происходит на уровне плазматической мембраны и связано с неклассическим мембранно-ассоциированным рецептором и ассоциированным с кальцитриолом мембраной быстрым стероид-связывающим белком (1,25-MARRS) [66]. Кроме того, негеномное действие кальцитриола вызывает транслокацию ионов Ca^{++} через мембраны эритроцитов в кишечнике, а связывание кальцитриола с мембранным рецептором активирует сигнальные каскады, ведущие к увеличению внутриклеточного потока Ca^{++} через открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов [79]. Также имеются доказательства того, что 1,25 (ОН) 2D модулирует функции кальциевых каналов I-типа, и эти эффекты могут влиять на функции нейронов [21], такие как созревание нейронов на стадиях развития и/или нейропротекция в зрелом возрасте [17, 89].

Дефицит витамина D механически и клинически связан с неврологическими и психическими расстройствами [40, 51, 56, 57, 85]. Несмотря на то, что дефицит витамина D может выступать в качестве общего фактора риска [1, 40], следует иметь в виду, что происхождение этих нарушений часто бывает сложным и включает как генетические, так и экологические причины. Интересно, что данные на животных и людях предполагают, что дефицит витамина D может влиять на функционирование головного мозга у взрослых людей, что модулирует течение и обостряет врожденные нарушения ЦНС и/или препятствует восстановлению головного мозга после воздействия стрессоров [40, 79]. Предполагается, что 1,25 (ОН) 2D3 играет нейропротекторную роль, вызывая ремиелинизацию эндогенными клетками-предшественниками и стимуляцию клиренса бета-амилоида (A β) макрофагами пациентов с БА [88].

Методика

Проведен поиск в англоязычных (PubMed, Oxford Press, Springer, Clinical keys) и русскоязычных (E-Library, Cyberlelinka) базах данных с использованием ключевых слов: витамин D (vitamin D), метаболизм (metabolism), головной мозг (brain), биомаркер (biomarker), психоневрологические расстройства (psychoneurological disorders), деменция (dementia), болезнь Альцгеймера (Alzheimer's disease). Глубина поиска составила – 10 лет (2010–2020 гг.). Кроме того, в обзор включались более ранние публикации, имеющие исторический интерес. Анализировались полнотекстовые публикации на русском и английском языках, включая оригинальные исследования, обзоры, клинические случаи. Несмотря на наш всесторонний поиск по этим часто используемым базам данных и поисковым терминам, нельзя исключать, что некоторые публикации могли быть пропущены.

Результаты исследования

В последние десятилетия накапливаются данные, указывающие на значительную связь между витамином D и БА [48, 54, 63, 69]. *In vitro* витамин D стимулирует макрофаги, которые увеличивают клиренс бляшек Аβ [59], снижает индуцированную амилоидом цитотоксичность и апоптоз в первичных кортикальных нейронах [29] и влияет на стимуляцию Аβ индуцированной синтазы оксида азота (iNOS), которая способствует модуляции воспалительного процесса, связанного с БА [28]. Полногеномные ассоциативные исследования фокусируются на изучении роли однонуклеотидных вариантов (ОНВ) гена *VDR* в восприимчивости к позднему дебюту БА [37]. Снижение уровня матричной резоксирибонуклеиновой кислоты (мРНК) *VDR* было зарегистрировано в области гиппокампа при посмертном исследовании головного мозга пациентов с БА [83]. Изменения в генах *VDR* и *1,25-MARRS*, связанные с действием и метаболизмом витамина D, приводят к неэффективному использованию витамина D, делая нейроны уязвимыми для нейродегенерации [28, 29, 37, 39]. Найдены ассоциации между БА, ОНВ гена *VDR* и мегалином, что это подтверждает [16, 38]. Высказана гипотеза о том, что витамин D и его рецепторы *VDR* и *PDIA3* могут играть важную роль в пути процессинга Аβ в нейронах [36]. Носитель витамина D, белок DBP, также был идентифицирован на пониженных уровнях при профилировании белков плазмы у субъектов с легкими когнитивными нарушениями и у пациентов с БА по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [64]. Обнаружено, что DBP ингибирует агрегацию Аβ и предотвращает опосредованную им гибель нейронов в культивируемых клетках гиппокампа [61]. Как мономерный, так и олигомерный Аβ связываются с DBP дозозависимым образом. После добавления Аβ обработка DBP приводила к уменьшению потери синапсов в гиппокампе мышей и устраняла Аβ-индуцированный дефицит памяти [62].

Консорциум SUNLIGHT определил 4 ОНВ, значимые для всего генома для 25ОН D, что соответствует 2,44% дисперсии 25ОН D в CaMos. Все 4 ОНВ (rs2282679 в гене *GC*, rs12785878 в гене *DHCR7*, rs10741657 в гене *CYP2R1* и rs6013897 в гене *CYP24A1*) соответствуют генам метаболического пути витамина D (рис. 2).

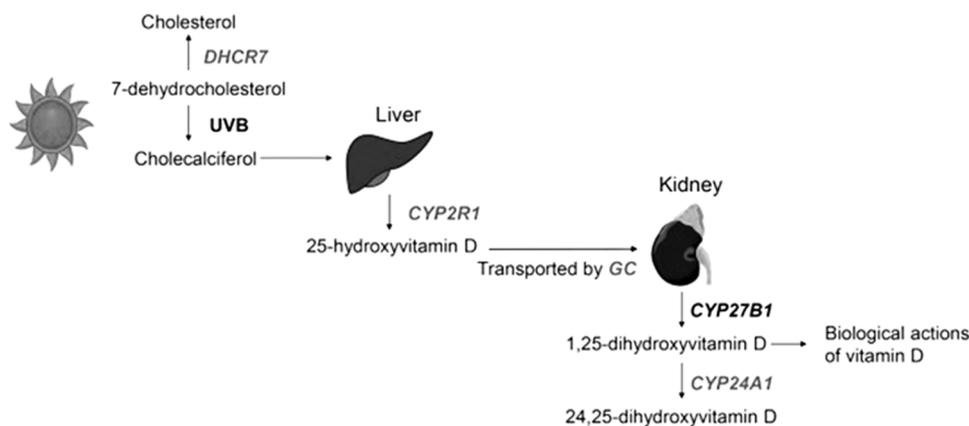


Рис. 2. Метаболический путь витамина D [60]: стрелками указан путь генных продуктов, с которыми были связаны исследуемые ОНВ; все 4 ОНВ расположены в генах, участвующих в синтезе, транспорте или метаболизме витамина D

Статистический анализ показал, что уменьшение на 1 стандартное отклонение логарифмически преобразованного 25ОН D увеличивало риск БА на 25% (отношение шансов 1,25, 95% доверительный интервал: 1,03-1,51, $p = 0,021$) [60].

Кроме того, анализ *in vitro* показал, что лечение витамином D подавляет выработку провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкин 6 (IL 6), предполагая его противовоспалительную роль при БА [53]. У мышей с дефицитом витамина D также показано, что определенные кальциевые каналы не регулируются, что приводит к увеличению уровня Ca^{2+} , а данные *in vitro* показали, что витамин D может подавлять эти кальциевые каналы [19]. Наконец, витамин D может частично предотвращать связанные с БА дефекты ацетилхолина, поскольку добавление витамина D крысам вызывало повышение активности холинацетилтрансферазы в нескольких областях мозга [80].

В совокупности, эти результаты предполагают, что нарушение транспорта витамина D присутствует даже на ранних стадиях БА, а именно до развития деменции. Можно предположить, что БА может быть следствием гормонального дисбаланса, при котором критическим гормоном является витамин D. Витамин D способствует нейропротекции при БА через регулирование фактора роста нервов и нейротрансмиттеров [19], увеличивая метаболизм А β [27, 45], оказывая противовоспалительное действие [13, 50] и способствуя гомеостазу кальция [19]. Эти новые данные свидетельствуют о том, что витамин D играет важную роль в качестве нейростероида при БА.

Эпидемиологические исследования выявили сильную корреляцию между дефицитом витамина D и нейродегенерацией, связанной с БА. У 70-90% пациентов с БА наблюдается дефицит витамина D, и пациенты с БА являются наиболее уязвимой группой для развития нейродегенеративного расстройства из-за аддитивного эффекта дефицита витамина D, наряду с фактором старения [6, 18, 27, 41]. Хотя статус витамина D является решающим, но неспецифическим фактором риска БА [7], Cui X. et al. (2015) предположили, что могут существовать определенные «критические окна», в течение которых дефицит витамина D может привести к наиболее пагубным последствиям для головного мозга. В эти периоды времени прием витамина D может стать наиболее полезным фактором предотвращения долгосрочного повреждения головного мозга [21]. Потенциальное терапевтическое окно, в течение которого витамин D может обеспечить преимущества для снижения риска или отсрочки дебюта БА, может возникнуть в период доклинических и умеренных когнитивных нарушений, когда уже происходят измеримые изменения в метаболизме глюкозы и накоплении А β [30].

Llewellyn D.J. et al. (2010) показали повышенный риск потери баллов по краткой шкале психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) через шесть лет у 175 пожилых людей с тяжелым дефицитом 25 (ОН) D (<10 нг/мл) по сравнению со 157 субъектами с достаточным количеством витамина D (>30 нг/мл) [53]. Slinin Y. et al. (2010) показали связь между более низким уровнем 25 (ОН) D и когнитивным снижением у пожилых людей (> 65 лет) в результате проспективного четырехлетнего исследования [77]. Мета-анализ Etgen T. et al. (2012 г.) свидетельствует о повышенном риске когнитивных нарушений у пациентов с дефицитом витамина D [31]. Balion C. et al. (2012 г.) сравнили средние баллы MMSE с уровнями 25 (ОН) D и показали более высокие средние баллы MMSE у пациентов с более высокими концентрациями 25 (ОН) D [15]. Проспективное исследование с включением 858 взрослых показало, что снижение когнитивных функций связано с более низкими концентрациями витамина D, если оно наблюдалось в течение шести лет [55]. Связь между низким содержанием витамина D и повышенным риском БА была подтверждена в других долгосрочных исследованиях [11], и более 50% опубликованных проспективных исследований показали повышенный риск когнитивных нарушений у участников после четырех-семи лет наблюдения, с более низким уровнем 25 (ОН) D по сравнению с участниками с более высоким уровнем 25 (ОН) D [7]. Параллельно, повышенная частота дефицита витамина D была зарегистрирована у пациентов с БА [6, 15], в то время как семилетнее последующее исследование Annweiler C. et al. (2012) обнаружили, что более высокое потребление витамина D с пищей было связано с более низким риском развития БА у пожилых женщин [11]. В совокупности, эти исследования показали, что низкий уровень витамина D представляет серьезный риск развития и прогрессирования БА. В тоже время, Olsson E. et al. (2017) не нашли никаких доказательств, подтверждающих, что исходная концентрация витамина D была независимым фактором риска деменции или когнитивных нарушений у взрослых мужчин. Однако, авторы не анализировали риск дефицита витамина D в сыворотке крови (<25 нмоль/л) в соответствии с рекомендациями Национальной академии медицины (NAM) в США [67].

Мета-анализ исследований, сравнивающих пациентов с деменцией и без нее, проведенный Zhao Y. et al. (2013 г.) показал, что у пациентов с БА низкий уровень витамина D [90]. Точно так же мета-

анализ перекрестных исследований выявил, что низкие концентрации витамина D в сыворотке крови связаны с распространенностью БА [10, 15].

Концентрации витамина D в сыворотке независимо увеличивают частоту БА, или эта корреляция искажается преобладающими модифицируемыми факторами риска в популяции при первичной профилактике БА, продемонстрировано в мета-анализе Jayedi A. et al. (2019) [46]: высокий уровень витамина D в сыворотке крови был связан с низким риском БА, но обнаружены недостаточные доказательства в мета-анализе подгруппы с поправкой на исходные сердечно-сосудистые заболевания и рак (да против нет), с поправкой на физическую активность (да против нет), с поправкой на уровень холестерина в сыворотке (да против нет) и поправка на алкоголь (да и нет).

В мета-анализ, проведенный Yang K. et al. (2019), были включены 6 проспективных когортных исследований с 1607 случаями БА и 21692 здоровыми людьми. В 4 когортных исследованиях с информацией о концентрациях витамина D в сыворотке <25 и от 25 до 50 нмоль/л суммарная оценка случайных эффектов не показала увеличения риска БА после поправки на установленные факторы риска, в то время как в трех когортных исследованиях сообщалось об отношении риска как случайном для БА снижении концентрации витамина D в сыворотке, при этом суммарная оценка случайных эффектов не показала повышенного риска БА после корректировки на установленные факторы риска. Диета, обогащенная витамином D3, способствовала уменьшению количества амилоидных бляшек и воспалением в мозге мышей AβPP [88].

Интервенционные исследования с использованием витамина D в сочетании с противодементными лекарственными средствами, применяемыми при БА, показали обнадеживающие результаты. Шестимесячное исследование Annweiler C. et al. (2012) показало, что комбинация мемантина и витамина D вызвала лучший эффект, чем мемантин или витамин D по отдельности, в замедлении темпов когнитивного снижения у пациентов с БА, протестированных с помощью MMSE [9]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AD-IDEA (2011-2016) [8] дополнительно изучалось влияние этой комбинированной терапии. Комбинированное введение витамина D и докозагексаеновой кислоты (docosahexaenoic acid – ДНА) может усилить прямые эффекты и иммунную защиту нейронов от амилоидоза и других нейродегенеративных поражений головного мозга [34]. Поскольку витамин D нацелен на различные патологические процессы деменций альцгеймеровского типа, он может, таким образом, повысить эффективность стандартных методов лечения деменции или улучшить, по крайней мере, частично устойчивость к этим методам лечения [79].

Обсуждение результатов исследования

БА является наиболее частой причиной деменции, и до 75% всех случаев деменции связаны с БА [73] Ожидается, что к 2050 г. средняя продолжительность жизни увеличится еще на 10 лет, но ответов на все поставленные вопросы относительно лечения БА пока не найдено [86]. Хотя патофизиологическая этиология БА до конца не изучена, предполагают различные механизмы нейродегенерации, включая отложение амилоидных бляшек, воспалительные процессы, нейрофибрилярную дегенерацию, глутаматергическую эксайтотоксичность, чрезмерный приток внутринейронального кальция и окислительный стресс. Накопление дисфункциональных белков, таких как Aβ и производные тау-белка в головном мозге, с последующим окислительным повреждением и воспалением, приводящим к нарушению энергетического обмена, локализованной синаптической недостаточности и потере нейронов, считаются патогенными признаками БА [74].

Поскольку население продолжает быстро стареть, очень важно определить поддающиеся изменению факторы риска БА в отношении образа жизни и диеты. В дополнение к потенциально изменяемым факторам риска БА, таким как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и курение, была предложена потенциальная прогностическая роль дефицита витамина D [81]. Считается, что витамин D имеет решающее значение для поддержания когнитивной функции в пожилом возрасте [70]. Рецепторы витамина D присутствуют в областях головного мозга, ответственных за развитие памяти и когнитивные функции, а также могут участвовать в удалении амилоидных бляшек [12, 29].

Предполагается, что витамин D оказывает свое действие через различные нервные пути [33, 75]. Хотя точные механизмы неясны, данные свидетельствуют о том, что витамин D может защищать от когнитивной дисфункции через свое влияние на нейрозащиту, нейротрансмиссию, синаптическую пластичность, иммунную модуляцию, нейрональную регуляция кальция и

усиление нервной проводимости с вторичным защитным действием на сосудистую систему и модуляцией сосудистых факторов риска [20, 35, 86].

Однако в настоящее время не достигнуто глобального консенсуса о пороговых значениях дефицита витамина D и оптимальном уровне витамина D для психического здоровья [76, 82]. Разумное пребывание на солнце отчасти покрывает потребности организма человека в витамине D [41]. Взрослый человек в купальном костюме, получивший 1 минимальную эритемную дозу (легкая розоватость кожи через 24 часа после воздействия), эндогенно вырабатывает витамин D эквивалентно пероральному приему приблизительно 20000 МЕ (500 мкг) витамина D2. Таким образом, воздействие 0,5 минимальной эритемной дозы на руки и ноги эквивалентно приему внутрь примерно 3000 МЕ витамина D3 [41]. Очень немногие продукты естественным образом содержат витамин D. Примеры продуктов с достаточными запасами витамина D включают выловленный в дикой природе лосось и грибы, подвергшиеся воздействию УФ-излучения. Продукты, обогащенные витамином D, обычно содержат 100 МЕ на порцию [62]. Рекомендуемая суточная норма витамина D и допустимый верхний предел различаются, но у большинства населения, необходимо более высокое потребление витамина D (1000-2000 МЕ) для достижения и поддержания уровня 25 (ОН) D выше 30 нг/мл [42]. Витамин D можно вводить ежедневно, еженедельно, ежемесячно или каждые 4 месяца для поддержания адекватной концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови. Эффективная стратегия лечения дефицита (ниже 15 нг/мл) витамина D у взрослых – давать им 50000 МЕ витамина D2 один раз в неделю в течение 6 и 8 недель соответственно [25], но в настоящее время не изучен риск развития нежелательных реакций такой интервенционной стратегии у пациентов с БА, получающих противодementia препараты со сходным путем метаболизма и экскреции. Долгосрочные рандомизированные клинические испытания добавок витамина D в больших популяциях взрослых людей среднего возраста из разных стран необходимы для изучения коэффициента конверсии в легкие когнитивные нарушения или исход БА, при этом остается наиболее очевидный вопрос, снизит ли оптимизация статуса витамина D риск БА или терапевтический эффект после начала заболевания [79].

Заключение

Витамин D как один из нейростероидов играет важную роль в нутритивной стратегии профилактики развития БА и снижении темпов ее прогрессирования у пожилых людей. Механизмы протективного эффекта витамина D при нейродегенеративных заболеваниях продолжают активно изучаться. Необходимы долгосрочные рандомизированные клинические испытания добавок витамина D в больших популяциях взрослых с высоким риском нейродегенерации, включая семейные и спорадические случаи БА.

Литература (references)

1. Евсева Г.П., Цех О.Ю., Токарева Н.С. и др. Обеспеченность витамином D детей и подростков Приамурья // Здоровая семья – 21 век. – 2014. – №4. – С. 23-35. [Evseeva G.P., Ceh O.Ju., Tokareva N.S. i dr. *Zdorovaja sem'ja – 21 vek*. Healthy family – 21st century – 2014. – N4. – P. 23-35. (in Russian)]
2. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Творогова Т.М. и др. Витамин D - новый взгляд на роль в организме: учебное пособие. – М.: ФГБОУ ДПО РМАПО, 2014. – 104 с. [Zaharova I.N., Borovik T.Je., Tvorogova T.M. i dr. *Vitamin D - novyj vzgljad na rol' v organizme: uchebnoe posobie*. Vitamin D - A New Look at Role in the Body: A Study Guide. – Moscow: FGBOU DPO RMAPO, 2014. – 104 p. (in Russian)]
3. Новотный Д.А., Жукова Н.Г., Шперлинг Л.П. и др. Витамин D (стероидный гормон) и заболевания нервной системы (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т.40, №5. – С. 24-37. [Novotnyj D.A., Zhukova N.G., Shperling L.P. i dr. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. Siberian Scientific Medical Journal. – 2020. – V.40, N5. – P. 24-37. (in Russian)]
4. Щербак А.С., Ткач В.В., Ткач А.В. Влияние дефицита витамина D на течение нейродегенеративных заболеваний // Modern Science. – 2021. – Т.1, №2. – С. 250-254. [Shherbakova A.S., Tkach V.V., Tkach A.V. *Modern Science*. Modern Science. – 2021. – V.1, N2. – P. 250-254. (in Russian)]
5. Annweiler C. Vitamin D in dementia prevention // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2016. – V.1367, N1. – P. 57-63.
6. Annweiler C., Beauchet O. Vitamin D-mentia: randomized clinical trials should be the next step // Neuroepidemiology. – 2011. – V.37, N3-4. – P. 249-258.

7. Annweiler C., Dursun E., Féron F. et al. Vitamin D and cognition in older adults: updated international recommendations // *Journal of Internal Medicine*. – 2015. – V.277, N1. – P. 45-57.
8. Annweiler C., Fantino B., Parot-Schinkel E. et al. Alzheimer's disease-input of vitamin D with mEmantine assay (AD-IDEA trial): study protocol for a randomized controlled trial // *Trials*. – 2011. – V.12. – P. 230.
9. Annweiler C., Herrmann F.R., Fantino B. et al. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study // *Cognitive and Behavioral Neurology*. – 2012. – V.25, N3. – P. 121-127.
10. Annweiler C., Montero-Odasso M., Llewellyn D.J. et al. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D // *Journal of Alzheimer's disease*. – 2013. – V.37, N1. – P. 147-171.
11. Annweiler C., Rolland .Y, Schott A.M. et al. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of alzheimer's disease: a 7-year follow-up // *Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2012. – V.67, N11. – P. 1205-1211.
12. Annweiler C., Schott A.M., Berrut G. et al. Vitamin D and ageing: neurological issues // *Neuropsychobiology*. – 2010. – V.62, N3. – P. 139-50.
13. Baeke F., Takiishi T., Korf H. et al. Vitamin D: modulator of the immune system // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2010. – V.10, N4. – P. 482-496.
14. Balden R., Selvamani A., Sohrabji F. Vitamin D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats // *Endocrinology*. – 2012. – V.153, – N5. – P. 2420-2435.
15. Balion C., Griffith L.E., Strifler L. et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis // *Neurology*. – 2012. – V.79, N13. – P. 1397-1405.
16. Beydoun M.A., Ding E.L., Beydoun H.A. et al. Vitamin D receptor and megalin gene polymorphisms and their associations with longitudinal cognitive change in US adults // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2012. – V.95, N1. – P.163-178.
17. Bigos K.L., Mattay V.S., Callicott J.H. et al. Genetic variation in CACNA1C affects brain circuitries related to mental illness // *Archives of General Psychiatry*. – 2010. – V.67, N9. – P. 939-945.
18. Bischoff-Ferrari H.A. "Vitamin D - why does it matter?" - defining vitamin D deficiency and its prevalence // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. – 2012. – V.243. – P. 3-6.
19. Brown J., Bianco J.I., McGrath J.J. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons // *Neuroscience Letters*. – 2003. – V.343, N2. – P. 139-143.
20. Buell J.S., Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing "D"ecline? // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2008. – V.29, N6. – P. 415-422.
21. Cui X., Gooch H., Groves N.J. et al. Vitamin D and the brain: key questions for future research // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2015. – V.148. – P. 305-309.
22. Cui X., Gooch H., Petty A. et al. Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2017. – V.453. – P. 131-143.
23. Cui X., Pelekanos M., Burne T.H. et al. Maternal vitamin D deficiency alters the expression of genes involved in dopamine specification in the developing rat mesencephalon // *Neuroscience Letters*. – 2010. – V.486, N3. – P. 220-223.
24. Cui X., Pelekanos M., Liu P.Y. et al. The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantianigra and its ontogenesis in rat midbrain // *Neuroscience*. – 2013. – V.236. – P. 77-87.
25. Demetriou E.T., Trivison T.G., Holick M.F. Treatment with 50,000 IU vitamin D₂ every other week and effect on serum 25-hydroxyvitamin D₂, 25-hydroxyvitamin D₃, and total 25-hydroxyvitamin D in a clinical setting // *Endocrine Practice*. – 2012. – V.18, 3. – P. 399-402.
26. Di Somma C., Scarano E., Barrea L. et al. Vitamin D and neurological diseases: an endocrine view // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – V.18, N11. – P. 2482.
27. Durk M.R., Han K., Chow E.C. et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces cerebral amyloid- β accumulation and improves cognition in mouse models of Alzheimer's disease // *Journal of Neuroscience*. – 2014. – V.34, N21. – P. 7091-7101.
28. Dursun E., Gezen-Ak D., Yilmazer S. A new mechanism for amyloid- β induction of iNOS: vitamin D-VDR pathway disruption // *Journal of Alzheimer's disease*. – 2013. – V.36, N3. – P. 459-474.
29. Dursun E., Gezen-Ak D., Yilmazer S. A novel perspective for Alzheimer's disease: vitamin D receptor suppression by amyloid- β and preventing the amyloid- β induced alterations by vitamin D in cortical neurons // *Journal of Alzheimer's disease*. – 2011. – V.23, N2. – P. 207-219.
30. Etgen T., Sander D., Bickel H. et al. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors // *DeutschesÄrztblatt International*. – 2011. – V.108, N44. – P. 743-750.
31. Etgen T., Sander D., Bickel H. et al. Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2012. – V.33, N5. – P. 297-305.

32. Eyles D.W., Smith S., Kinobe R. et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain // *Journal of Chemical Neuroanatomy*. – 2005. – V.29, N1. – P. 21-30.
33. Fernandes de Abreu D.A., Eyles D., Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases // *Psychoneuroendocrinology*. – 2009. – V.34, N1. – P. 265-277.
34. Fiala M., Mizwicki M.T. Neuroprotective and immune effects of active forms of vitamin D3 and docosahexaenoic acid in Alzheimer disease patients // *Functional Foods Health Disease*. – 2011. – V.1. – P. 545–554.
35. Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N. et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2002. – V.13, – N3. – P. 100-105.
36. Gezen-Ak D., Atasoy I.L., Candaş E. et al. Vitamin D receptor regulates amyloid beta 1-42 production with protein disulfide isomerase A3 // *ACS Chemical Neuroscience*. – 2017. – V.8, N10. – P. 2335-2346.
37. Gezen-Ak D., Dursun E., Bilgiç B. et al. Vitamin D receptor gene haplotype is associated with late-onset Alzheimer's disease // *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. – 2012. – V.228, N3. – P. 189-196.
38. Gezen-Ak D., Dursun E., Ertan T. et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer's disease // *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. – 2007. – V.212, N3. – P. 275-282.
39. Gezen-Ak D., Dursun E., Yilmazer S. Vitamin D inquiry in hippocampal neurons: consequences of vitamin D-VDR pathway disruption on calcium channel and the vitamin D requirement // *Neurological Sciences*. – 2013. – V.34, N8. – P. 1453-1458.
40. Groves N.J., McGrath J.J., Burne T.H. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain // *Annual Review of Nutrition*. – 2014. – V.34. – P. 117-141
41. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – V.357, N3. – P. 266-281.
42. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – V.96, N7. – P. 1911-1930.
43. Hossein-nezhad A., Holick M.F. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* – 2012. – V.15, N6. – P. 567-579.
44. Hossein-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: A global perspective // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2013. – V.88, N7. – P. 720-755.
45. Ito S., Ohtsuki S., Nezu Y. et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances cerebral clearance of human amyloid- β peptide(1-40) from mouse brain across the blood-brain barrier // *Fluids and Barriers of the CNS*. – 2011. – V.8. – P. 20.
46. Jayedi A., Rashidy-Pour A., Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response // *Nutritional Neuroscience*. – 2019. – V.22, N11. – P. 750-759.
47. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2007. – V.10, N1. – P. 12-19.
48. Keeney J.T., Butterfield D.A. Vitamin D deficiency and Alzheimer disease: Common links // *Neurobiology of Disease*. – 2015. – V.84. – P. 84-98.
49. Kesby J.P., Cui X., O'Loan J. et al. Developmental vitamin D deficiency alters dopamine-mediated behaviors and dopamine transporter function in adult female rats // *Psychopharmacology*. – 2010. – V.208, N1. – P. 159-168.
50. Krishnan A.V., Feldman D. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol: implications for prostate cancer chemoprevention and treatment // *Endocrine Related Cancer*. – 2010. – V.17, N1. – P. 19-38.
51. Landel V., Annweiler C., Millet P. et al. Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tail // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2016. – V.53, N2. – P. 419-44.
52. Lee Y.H., Kim J.H., Song G.G. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease and Alzheimer's disease: a meta-analysis // *Neurological Sciences*. – 2014. – V.35, N12. – P. 1947-1953.
53. Lefebvre d'Hellencourt C., Montero-Menei C.N., Bernard R. et al. Vitamin D3 inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production by the EOC13 microglial cell line // *Journal of Neuroscience Research*. – 2003. – V.71, N4. – P. 575-582.
54. Littlejohns T.J., Henley W.E., Lang I.A. et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease // *Neurology Journal*. – 2014. – V.83, N10. – P. 920-928.
55. Llewellyn D.J., Lang I.A., Langa K.M. et al. Muniz-Terrera G., Phillips C.L., Cherubini A., Ferrucci L., Melzer D. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons // *Archives of Internal Medicine*. – 2010. – V.170, N13. – P. 1135-1141.
56. Luque-Córdoba D., Luque de Castro M.D. Metabolomics: A potential way to know the role of vitamin D on multiple sclerosis // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2017. – V.136. – P. 22-31.
57. McGrath J.J., Eyles D.W., Pedersen C.B. et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study // *Arch Gen Psychiatry*. – 2010. – V.67, N9. – P. 889-894.

58. Meier U., Gressner O., Lammert F. et al. Gc-globulin: roles in response to injury // *Clinical Chemistry*. – 2006. – V.52, N7. – P. 1247-1253.
59. Mizwicki M.T., Menegaz D., Zhang J. et al. Genomic and nongenomic signaling induced by $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamin D3 promotes the recovery of amyloid- β phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2012. – V.29, N1. – P. 51-62.
60. Mokry L.E., Ross S., Morris J.A. et al. Genetically decreased vitamin D and risk of Alzheimer disease // *Neurology*. – 2016. – V.87, N24. – P. 2567-2574.
61. Moon M., Song H., Hong H.J. et al. Vitamin D-binding protein interacts with A β and suppresses A β -mediated pathology // *Cell Death and Differentiation*. – 2013. – V.20, N4. – P. 630-638.
62. Moore C., Murphy M.M., Keast D.R. et al. Vitamin D intake in the United States // *Journal of the American Dietetic Association*. – 2004. – V.104, N6. – P. 980-983.
63. Moretti R., Caruso P., Dal Ben M. et al. Vitamin D, Homocysteine, and folate in subcortical vascular dementia and Alzheimer dementia // *Frontiers I Aging Neuroscience*. – 2017. – V.9. – P. 169.
64. Muenchhoff J., Poljak A., Song F. et al. Plasma protein profiling of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease across two independent cohorts // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2015. – V.43, N4. – P. 1355-1373.
65. Nagasawa H., Uto Y., Sasaki H. et al. Gc protein (vitamin D-binding protein): Gc genotyping and GcMAF precursor activity // *Anticancer Research*. – 2005. – V.25, N6A. – P. 3689-3695.
66. Norman A.W. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor // *Endocrinology*. – 2006. – V.147, N12. – P. 5542-5548.
67. Olsson E., Byberg L., Karlström B. et al. Vitamin D is not associated with incident dementia or cognitive impairment: an 18-y follow-up study in community-living old men // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2017. – V.105, N4. – P. 936-943.
68. Pannu P.K., Calton E.K., Soares M.J. Calcium and vitamin D in obesity and related chronic disease // *Advances in Food and Nutrition Research*. – 2016. – V.77. – P. 57-100.
69. Patel P., Shah J. Role of Vitamin D in amyloid clearance via LRP-1 upregulation in Alzheimer's disease: A potential therapeutic target? // *Journal of Chemical Neuroanatomy*. – 2017. – V.85. – P. 36-42.
70. Pérez-López F.R., Chedraui P., Fernández-Alonso A.M. Vitamin D and aging: beyond calcium and bone metabolism // *Maturitas*. – 2011. – V.69, N1. – P. 27-36.
71. Perlea M., Salzberg S.L. Between a chicken and a grape: estimating the number of human genes // *Genome Biology*. – 2010. – V.11, N5. – P. 206.
72. Ramagopalan S.V., Heger A., Berlanga A.J. et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution // *Genome Research*. – 2010. – V.20, N10. – P. 1352-1360.
73. Qiu C., Kivipelto M., von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention // *Dialogues in clinical neuroscience*. – 2009. – V.11, N2. – P. 111-128.
74. Querfurth H.W., LaFerla F.M. Alzheimer's disease // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – V.362, N4. – P. 329-344.
75. Ramagopalan S.V., Heger A., Berlanga A.J. et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution // *Genome Research*. – 2010. – V.20, N10. – P. 1352-1360.
76. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know // *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2011. – V.96, N1. – P. 53-58.
77. Slinin Y., Paudel M.L., Taylor B.C. et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men // *Neurology*. – 2010. – V.74, N1. – P. 33-41.
78. Smolders J., Moen S.M., Damoiseaux J. et al. Vitamin D in the healthy and inflamed central nervous system: access and function // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2011. – V.311, N1-2. – P. 37-43.
79. Somma C.D., Scarano E., Barrea L. et al. Vitamin D and neurological diseases: an endocrine view // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – V.18, N11. – P. 2482.
80. Sonnenberg J., Luine V.N., Krey L.C. et al. $1,25$ -Dihydroxyvitamin D3 treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei // *Endocrinology*. – 1986. – V.118, N4. – P. 1433-1439.
81. Sosa-Ortiz A.L., Acosta-Castillo I., Prince M.J. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease // *Archives of Medical Research*. – 2012. – V.43, N8. – P. 600-608.
82. Spiro A., Buttriss J.L. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe // *Nutrition Bulletin*. – 2014. – V.39, N4. – P. 322-350.
83. Sutherland M.K., Somerville M.J., Yoong L.K. et al. Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: correlation with calbindin-28k mRNA levels // *Molecular Brain Research*. – 1992. – V.13, N3. – P. 239-250.
84. Tizaoui K., Kaabachi W., Hamzaoui A. et al. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-control studies // *Cellular Immunology*. – 2015. – V.12, N2. – P. 243-52.

85. Vinkhuysen A.A.E., Eyles D.W., Burne T.H.J. et al. Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study // *Journal of Molecular Psychiatry*. – 2018. – V.23, N2. – P. 240-246.
86. Winblad B., Amouyel P., Andrieu S. et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society // *Lancet Neurology*. – 2016. – V.15, N5. – P. 455-532.
87. Yang K., Chen J., Xiaoguang Li X., Zhou Y. Vitamin D concentration and risk of Alzheimer disease. A meta-analysis of prospective cohort studies // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – V.98, N35. – P. 16804.
88. Yu J., Gattoni-Celli M., Zhu H. et al. Vitamin D3-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of AβPP transgenic mice // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2011. – V.25, N2. – P. 295-307.
89. Zanatta L., Goulart P.B., Gonçalves R. et al. 1α,25-dihydroxyvitamin D(3) mechanism of action: modulation of L-type calcium channels leading to calcium uptake and intermediate filament phosphorylation in cerebral cortex of young rats // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2012. – V.1823, N10. – P. 1708-1719.
90. Zhao Y., Sun Y., Ji H.F. et al. Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: a meta-analysis // *Nutrition*. – 2013. – V.29, N6. – P. 828-832.

Информация об авторах

Шнайдер Наталья Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, ведущий научный сотрудник Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: nataliashnyder@gmail.com

Донцева Евгения Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: doncevaevgenia@gmail.com

Насырова Регина Фаритовна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. E-mail: nreginaf77@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

УДК 616.36-073.756.8

14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.10

ПРЕИМУЩЕСТВА ДИФфуЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ В ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

© Лозбенев Ф.С., Морозова Т.Г.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Оценить преимущества диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) в лучевой диагностике алкогольной болезни печени (АБП).

Методика. В течение 2,5 лет (2019-2021 гг.) было обследовано 114 пациентов с АБП. Проводилось: ультразвуковое исследование (n=113) с клинической эластографией печени (n=89), мультисрезовую спиральную компьютерную томографию (МСКТ) печени (n=21), МРТ с ДВИ печени (n=113). 47 (41,2%) пациентам проведена биопсия печени.

Результаты. На протяжении всего периода наблюдения у 105 (92,1%) пациентов сохранялся стабильный измеряемый коэффициент диффузии (ИКД), который позволял на первом этапе наблюдения за пациентами косвенно судить о клинической форме АБП. Нестабильный ИКД был у 9 (7,8%) больных: проявлялось переходом одной клинической формы в другую; при ограничении диффузии по данным ДВИ печени не рекомендовалось проведение эластографии при поступлении, в связи с получением ложноположительных результатов.

Заключение. При поступлении и в динамическом наблюдении за пациентами с АБП ограничение диффузии печени при МРТ у пациентов с АБП свидетельствует об активном процессе ($r=0,889$), нет ограничения диффузии – неактивным процесс ($r=0,882$). При динамическом наблюдении за пациентами с АБП ограничение диффузии печени при МРТ, на фоне лечения, без нарушения режима абстиненции, является прогностическим критерием прогрессирования АБП (AUROC=0,908 (ДИ 95%: 0,875-0,911)). Признак ограничения диффузии по данным последовательности ДВИ печени при МРТ, на фоне лечения, является ранним прогностическим критерием нарушения режима абстиненции при АБП (AUROC=0,889 (ДИ 95%: 0,844-0,903)). Диагностическая и прогностическая значимость ДВИ печени при МРТ у пациентов с АБП: при поступлении для качественной оценки AUROC=0,844 (ДИ 95%: 0,801-0,869), количественной – AUROC=0,908 (ДИ 95%: 0,875-0,911); при динамическом наблюдении для качественной оценки AUROC=0,939 (ДИ 95%: 0,901-0,955), количественной – AUROC=0,919 (ДИ 95%: 0,871-0,931).

Ключевые слова: диффузионно-взвешенные изображения, магнитно-резонансная томография, алкогольная болезнь печени

ADVANTAGES OF DIFFUSION-WEIGHTED IMAGES IN THE RADIATION DIAGNOSIS OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Lozbenev F.S., Morozova T.G.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia**Abstract*

Objective. To evaluate the advantages of diffusion-weighted imaging in radiological diagnosis of alcoholic liver disease (ALD).

Method. Over the course of 2.5 years (2019 – 2021), 114 patients with ALD were examined. We conducted ultrasound examination (n=113) with clinical elastography of the liver (n=89), multislice spiral computed tomography (CT) of the liver (n=21), MRI with DWI of the liver (n=113). 47 (41.2%) patients underwent liver biopsy.

Results. Throughout the entire observation period, 105 (92.1%) patients maintained a stable apparent diffusion coefficient (ADC), which made it possible to indirectly judge the clinical form of ALD at the first stage of patient follow-up. Unstable ADC was observed in 9 (7.8%) patients: it was manifested by the transition from one clinical form to another; when diffusion was limited according to liver DWI data, elastography on admission was not recommended due to false positive results.

Conclusion. On admission and in dynamic observation of patients with ALD, the restriction of liver diffusion on MRI in patients with ALD indicates an active process ($r=0.889$), there is no diffusion limitation – an inactive process ($r=0.882$). In dynamic observation of patients with ALD, restriction of liver diffusion on MRI, during treatment, without disturbing the abstinence regimen, is a prognostic criterion for the progression of ALD (AUROC=0.908 (95% CI: 0.875-0.911)). Sign of diffusion restriction according to the sequence of DWI of the liver during MRI, during treatment, is an early predictive criterion for abnormal abstinence in ALD (AUROC=0.889 (95% CI: 0.844-0.903)). Diagnostic and prognostic significance of DWI of the liver at MRI in patients with ALD is as follows: on admission for a qualitative assessment AUROC=0.844 (95% CI: 0.801-0.869), quantitative – AUROC=0.908 (95% CI: 0.875-0.911); with dynamic observation for a qualitative assessment AUROC=0.939 (95% CI: 0.901-0.955), quantitative – AUROC=0.919 (95% CI: 0.871-0.931).

Keywords: diffusion-weighted images, magnetic resonance imaging, alcoholic liver disease

Введение

Для диагностики алкогольной болезни печени (АБП) в основном применяются лабораторные методы исследования, позволяющие системно оценить изменения в организме пациента, дискриминантная функция Маддрей, шкала гепатита Глазго [3, 11]. В свою очередь данные ультразвукового метода исследования УЗИ, обладая широкими визуальными критериями, характеризуют структуру измененной паренхимы, кровотока с позиции подтверждения той или иной клинической формы диффузных заболеваний печени (стеатоз, гепатит, цирроз), тем самым не всегда позволяя полноценно получить информацию о динамике процесса, в связи с длительным сохранением патологической УЗ – картины печеночной паренхимы, увеличением хвостатой доли при циррозе [7, 11]. Возможности клинической эластографии ограничиваются оснащением лечебного учреждения данной опцией и возможностью получить информацию и стадии фиброзного процесса в относительных значениях (например, F1-F2, F2-F3) [11].

Компьютерная томография печени наиболее информативна при стеатозе и циррозе, но лучевая нагрузка на пациента ограничивает использование этого метода диагностики: картина, особенно при использовании контрастного усиления (КУ), может быть вариабельна, в связи с не равномерностью развития фиброзного процесса, а для данной категории больных необходимы ответы на основные три вопроса: 1) клиническая форма; 2) течения и исход заболевания; 3) причины отрицательной динамики на фоне назначенной терапии [10]. Необходимо указать, что ограничения в использовании КТ печени, состоят в том, что начальные проявления жировой инфильтрации могут быть не диагностированы, а это требует обязательного применения КУ, что является экономически затратным и увеличивает лучевую нагрузку на больного. Относительно цирроза печени следует указать: регенераторные узелки плохо определяются на нативной КТ и даже после использования КУ могут быть изоденсными. Возможности КТ печени при АБП ограничены для пациентов с циррозом, в связи с тем, что плотность не снижается при неактивном процессе, следовательно, данный критерий ограничивает динамическое наблюдение за больными [10, 11].

Внедрение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в алгоритмы ведения пациентов с патологией печени, расширило визуальную картину патологии паренхимы, но многолетняя лучевая диагностическая практика показала, что доброкачественные и злокачественные процессы, особенно на ранних стадиях, в динамическом наблюдении за исследуемыми, обладают идентичными сигнальными характеристиками T1- , и T2-взвешенных изображений (ВИ), что ограничивает возможности МРТ [9, 10].

До сих пор нет однозначной позиции о клинических формах АБП: представляют ли стеатоз, стеатогепатит, гепатит, цирроз алкогольного генеза своеобразный континуум, так как существует значительный перекрест между этими формами. Гистологическая картина АБП идентична таковой неалкогольной болезни печени или лекарственно-опосредованного поражения, в свою очередь пациенты отказываются от проведения биопсии, а в ряде случаев (например, гепатиты тяжелого течения, циррозы) данная манипуляция противопоказана [3]. Поэтому клиницисты останавливаются на анамнезе заболевания и регистрации уровня потребления алкоголя в прошлом и в настоящий момент, сталкиваясь со злоупотреблением алкоголя, алкогольной зависимостью, синдромом отмены алкоголя. Не снижается частота скрытого злоупотребления алкоголя, что даже при подозрении на наличие у пациента зависимости ограничивает диагностические возможности скрининговых тестов (AUDIT, CAGE) [3, 5, 11].

Следовательно, в диагностический алгоритм ведения пациентов с АБП необходимо включение такой методики, которая бы позволила неинвазивно, без лучевой нагрузки, дополнительного

оборудования приблизить к клинической форме АБП, стандартизировать применяемые скрининговые методы лабораторного и тестового характера, с целью ранней диагностики алкогольной зависимости и нарушения режима абстиненции.

Диффузионно-взвешенное изображение печени (ДВИ) – это специальный метод магнитно-резонансной томографии (МРТ), неинвазивно оценивающий изменения диффузии воды в гепатоцитах, которые возникают при всех клинических формах АБП на фоне оксидативного стресса: ацетальдегид вызывает выработку цитокинов в структуре гепатоцита, увеличивающих продукцию активных форм кислорода, вследствие чего развивается воспаление, нарушения диффузии, некроз паренхимы, ремоделирование внеклеточного матрикса, фиброгенез [9, 12, 13].

Цель – оценить преимущества диффузионно-взвешенных изображений в лучевой диагностике алкогольной болезни печени.

Методика

В течение 2,5 лет (2019-2021) нами было обследовано 114 пациентов с разными клиническими формами АБП. Возраст пациентов от 48 до 64 лет. Длительность заболевания составляла $6 \pm 3,5$ года. Пациенты находились на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница №1» (сентябрь 2019 г. – март 2020 г.), в последующем (апрель 2020 г. – май 2021 г.) – амбулаторное наблюдение. Все пациенты были обследованы согласно приказу Министерства Здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. №906н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гастроэнтерология», лучевые методики диагностики проводились согласно приказам: приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 июня 2020 г. №560н «Об утверждении Правил проведения рентгенологических исследований» и приказ МЗ РФ №360 от 14.09.2001 г. «Об утверждении перечня лучевых методов исследования». Предварительный клинический диагноз устанавливался по данным анамнеза пациента, теста CAGE, клинико-лабораторным показателям.

Данным пациентам проводилось комплексное лучевое обследование, включающее в себя ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (n=113) с клинической эластографией печени (n=89), мультисрезовую спиральную компьютерную томографию (МСКТ) печени (n=21), МРТ с ДВИ печени (n=113). По итогам комплексного лучевого алгоритма обследования 47 (41,2%) пациентам проведена биопсия печени, повторное проведение инвазивного вмешательства потребовалось 3 больным.

МСКТ печени по стандартному протоколу проводилось на аппарате «Aquilion 16» (Toshiba), МРТ печени с режимом ДВИ (Vantage Titan 1,5 Тл (Toshiba)) – по протоколу МР – исследования для брюшной полости, обязательным прицельным включением режима ДВИ для печени. ДВИ – последовательность давала возможность оценки изотропных изображений и карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), таким образом, данный подход подтверждал необходимость комплексного алгоритма, не только в понимании максимального использования лучевых методов исследования с индивидуальным подходом для каждого пациента, но и внутри используемых методик должен использоваться комплексный подход.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета «Statistica, 6.0». Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрических методов «Spearman» с подтверждением методом множественной линейной регрессии. Проводилось построение ROC-кривой и расчет площади под кривой AUROC, что определяло диагностическую и прогностическую значимость ДВИ печени при МРТ у пациентов с АБП.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении последовательности ДВИ печени использовался b-фактор 100/600/1000, проводилась качественная оценка – черное картирование (низкий сигнал) – нет ограничения диффузии, белое – (высокий сигнал) – есть ограничение диффузии и количественная (ИКД, $\times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$). Последовательности ДВИ сопоставлялись с T2 и T1 ВИ в аксиальных срезах, что позволяло прицельно оценивать «зоны интереса», в случае проведения дифференциальной диагностики узлов-регенератов в структуре паренхимы. Результаты качественной оценки последовательности ДВИ печени при МРТ у 79 пациентов были представлены ограничением диффузии (высокий сигнал), у 34 исследуемых ограничения диффузии нет (низкий сигнал).

Полученные результаты были сопоставлены с клинико-лабораторными данными, по результатам, которых, было обнаружено, что независимо от имеющейся клинической формы АБП у пациента в случае активного процесса в структуре паренхимы сигнал на последовательности ДВИ в 100% случаев был высоким ($r=0,889$), низкий сигнал свидетельствовал о неактивном процессе ($r=0,882$). На протяжении всего периода наблюдения у 105 (92,1%) пациентов сохранялся стабильный ИКД, который позволял уже на первом этапе наблюдения за пациентами косвенно судить о клинической форме АБП. Измеряемые показатели диффузии составили: для стеатоза $2,66 \pm 0,9 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$, стеатогепатита $2,14 \pm 0,5 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$, гепатита $1,75 \pm 0,6 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$, цирроза $1,15 \pm 0,6 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (рис. 1).

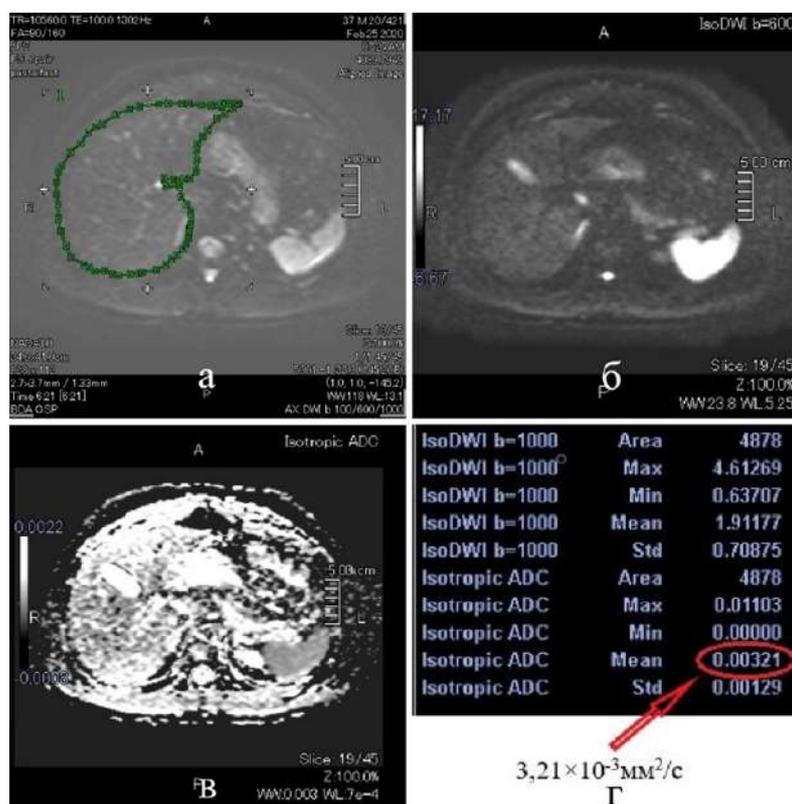


Рис. 1. Алгоритм построения ДВИ печени при МРТ у пациента 50 лет с АБП: а – изотропная диффузионная маркированная карта печени; б – последовательность ДВИ печени, b-фактор 600 (низкий сигнал – нет ограничения диффузии, что соответствует неактивному процессу); в – карта ИКД печени; г – коэффициент диффузии $3,21 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$, что соответствует стеатозу

При динамическом наблюдении за данной группой пациентов было установлено, что сопоставление показателей клинической эластографии с данными ДВИ печени целесообразно в группе больных без ограничения диффузии, в группе пациентов с ограничением диффузии показатели клинической эластографии для диагностики фиброзного процесса в 62% случаев были ложноположительными, что дополнительно свидетельствовало о существенном вкладе данных эластографии в оценке не только фиброзного, но воспалительного процессов. Через 1 месяц динамического наблюдения ограничение диффузии сохранялось у 35 (30,7%) пациентов, а 9 (25,7%) из них не имели изменений со стороны биохимических показателей крови. В беседе с исследуемыми, их родственниками на строгое соблюдение режима абстиненции указано у 16 (45,7%) больных. В течение последующих двух месяцев качественная характеристика сохранялась, через 3 месяца – ограничение диффузии отмечено 17 (14,9%) пациентов, у 3 (17,6%) наблюдаемых из этой группы отсутствовали изменения со стороны биохимического анализа крови. В последующие 3 месяца наблюдений в группу с ограничением диффузии попали 4 больных, ранее без ограничения диффузии в паренхиме печени, у 3 из этой группы данные коррелировали с изменениями в биохимическом анализе крови, у 1 исследуемого лабораторные показатели были в норме. Необходимо указать, что 3 пациента с ИКД, соответствовавшие стеатогепатиту, были переведены в группу пациентов с гепатитом. На протяжении последующих трех месяцев результаты ДВИ оставались без изменений, через 9 месяцев у 2 пациентов с гепатитом, ранее находившиеся в группе без ограничения диффузии, ИКД соответствовал циррозу, отмечалось ограничение диффузии (рис. 2).

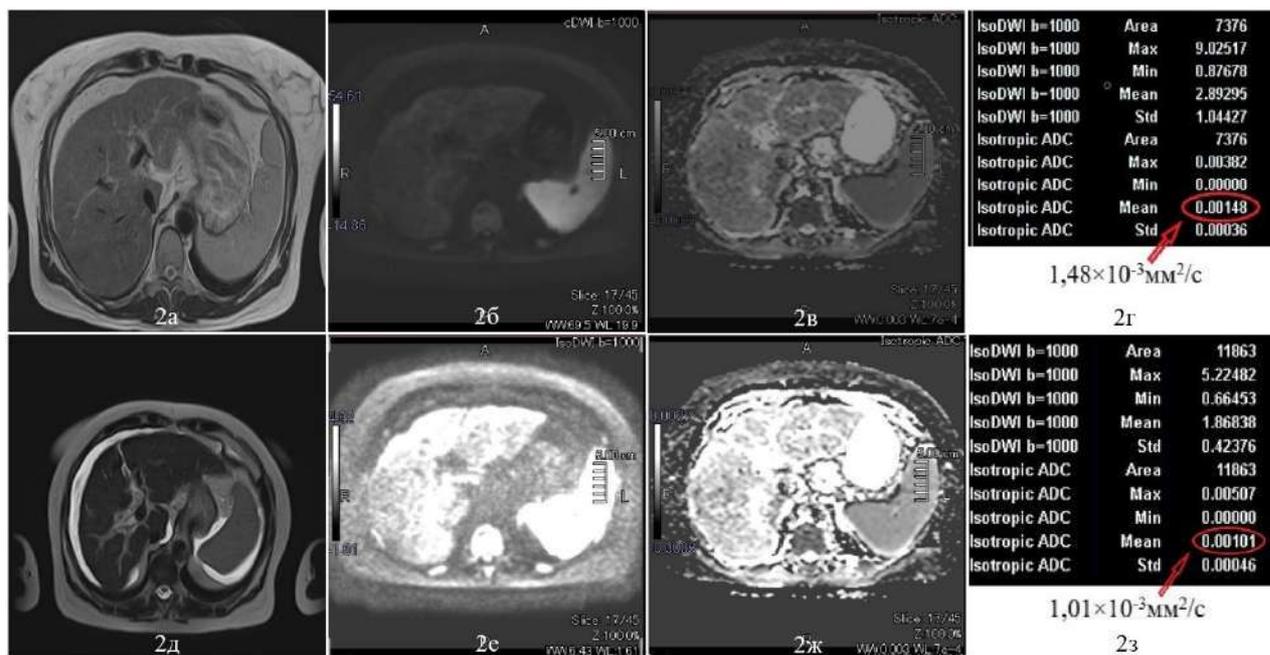


Рис. 2. Пациент К, 49 лет с алкогольной болезнью печени (через 6 мес. наблюдения): 2а – T1 ВИ, аксиальный срез, гепатомегалия, однородная структура печени; 2б – последовательность ДВИ печени, b-фактор 1000 (низкий сигнал – нет ограничения диффузии, что соответствует неактивному процессу); 2в – карта ИКД печени; 2г – коэффициент диффузии $1,48 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{c}$, что соответствует гепатиту; динамическое наблюдение (через 9 мес.): 2д – T2 ВИ, аксиальный срез, гепатомегалия, неоднородная структура печени, контуры неровные, асцит; 2е – последовательность ДВИ печени, b-фактор 1000 (высокий сигнал – ограничение диффузии, что соответствует активному процессу); 2ж – карта ИКД печени; 2з – коэффициент диффузии $1,01 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{c}$, что соответствует циррозу

Через 12 месяцев наблюдения за пациентами качественные и количественные показатели ДВИ печени при МРТ сохранялись без отрицательной динамики. В последующем пациенты, которые сохраняли стабильные показатели ИКД, без ограничения диффузии наблюдались 1 раз в год. В случае изменений со стороны биохимического анализа крови, сроки динамического наблюдения за больными повторялись, через 1, 3, 6, 9 и 12 мес.

Таким образом, ограничение диффузии по данным последовательности ДВИ печени при МРТ при нормальных показателях биохимического анализа крови являются ранним прогностическим критерием прогрессирования АБП (AUROC=0,908 (ДИ 95%: 0,875-0,911)). Исходя из представленных данных по клиническим формам АБП, нестабильный ИКД был у 9 (7,8%) больных из 114, что клинически проявлялось переходом одной клинической формы в другую.

Всем пациентам с ограничением диффузии по данным ДВИ печени при МРТ не рекомендовалось проведение клинической эластографии, с целью уточнению наличия фиброзного процесса, рекомендовано после проведенного лечения через 1 месяц повторить последовательность ДВИ при МРТ печени, с последующим направлением на эластографические методики. Через 1 месяц динамического наблюдения за пациентами, в случае сохраняющихся изменений со стороны биохимического анализа крови, подозрительных узлов – регенератов рекомендована биопсия, при наличии противопоказаний – МСКТ с КУ печени.

Из группы наблюдаемых у 19 (54,3%) из 35 пациентов, у которых сохранялось ограничение диффузии через 1 месяц динамического наблюдения, было установлено нарушение режима абстиненции. Таким образом, признак ограничения диффузии по данным последовательности ДВИ печени при МРТ является ранним прогностическим критерием нарушения режима абстиненции при АБП (AUROC=0,889 (ДИ 95%: 0,844-0,903)).

Сопоставление результатов клинической эластографии, биопсии печени с данными ДВИ печени при МРТ у больных с АБП позволило стандартизировать методику (табл. 1).

Таблица 1. Результаты количественной характеристики ДВИ печени при МРТ в сопоставлении с данными клинической эластографии печени и гистологического исследования у пациентов без ограничения диффузии в паренхиме печени (n=114)

Клинический диагноз АБП*	ДВИ (количественная характеристика)*/**/***		Клиническая эластография**	Гистологическое исследование***
	измеряемые показатели диффузии	ИКД		
Стеатоз (n=17)	$2,66 \pm 0,9 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$	2,7	Стадия фиброза F0-F1	Жировая инфильтрация
Стеатогепатит (n=23)	$2,14 \pm 0,5 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$	2,1	Стадия фиброза F1-F2	Жировая инфильтрация+ умеренный фиброз
Гепатит (n=53)	$1,75 \pm 0,6 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$	1,3	Стадия фиброза F2-F3	Умеренный/выраженный фиброз
Цирроз (n=21)	$1,15 \pm 0,6 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$	<1	Стадия фиброза F3-F4	Цирроз
Всего n=114				

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$

Оценка диагностической и прогностической значимости ДВИ печени при МРТ у пациентов с АБП основывалась на комплексном подходе возможностей качественно и количественной диффузионных характеристик: при поступлении для качественной оценки AUROC=0,844 (ДИ 95%: 0,801-0,869), количественной – AUROC=0,908 (ДИ 95%: 0,875-0,911); при динамическом наблюдении для качественной оценки AUROC=0,939 (ДИ 95%: 0,901-0,955), количественной – AUROC=0,919 (ДИ 95%: 0,871-0,931) (рис. 3).

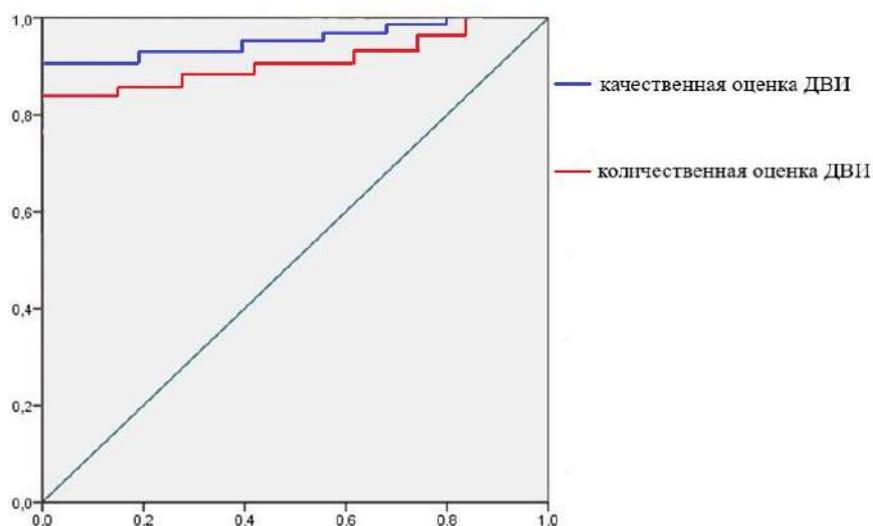


Рис. 3. Диагностическая и прогностическая значимость качественной и количественной оценок последовательности ДВИ печени при МРТ у пациентов с АБП

Полученные результаты свидетельствовали об отличном качестве диагностической и прогностической модели последовательности ДВИ печени при МРТ для пациентов с АБП при поступлении и динамическом наблюдении за пациентами с АБП.

ДВИ – бесконтрастная методика МРТ, позволяющая установить места, где нарушена диффузия водорода, в следствие имеющейся патологии. Отношение гистологического строения ткани и скорости диффузии достаточно сложны, но сводятся к тому, что плотность расположения клеток и уменьшение объема внеклеточного пространства ведут к уменьшению диффузии. В большинстве литературных источников указано, что ДВИ особенно полезны в диагностике опухолей и ишемии головного мозга, раннее выявление ишемического инсульта, дифференциации между ранним и

поздним инсультом, между эпидермоидной и арахноидальной кистой, между абсцессом и опухолями с некрозом и т.д. [4]. Тарачкова Е.В. (2015) в своей работе указывает на необходимость включения в алгоритм обследования пациенток с раком шейки матки последовательности ДВИ. В работе Мищенко А.В. и соавт. (2016) рассматривается и диагностически объясняется ценность режима ДВИ предстательной железы при МРТ в алгоритме обследования пациентов, которая состоит в возможностях проведения дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований. Авторы Taouli B, Thakur RK, Mannelli L. et al. (2009) отмечают в своей работе об успешном применении ДВИ почек при МРТ, акцентируя внимание на объемных поражениях.

В работах Багненко С.С., Труфанов Г.Е. (2017), Акчурина Э.Д. (2011) рассматриваются диагностические возможности ДВИ печени у пациентов с очаговыми образованиями паренхимы. В литературных источниках нет указания на возможности качественной и количественной оценок ДВИ печени при МРТ у пациентов с АБП. В своей работе мы рассмотрели ценность ДВИ печени для каждой клинической формы АБП (стеатоз, стеатогепатит, гепатит, цирроз), при поступлении и динамическом наблюдении за пациентами. Комплексный подход в структуре лучевого алгоритма для исследуемой группы позволил оценить возможности взаимодополнения методов, уточнение показаний для проведения эластографических методик, своевременно диагностировать прогрессирование патологического процесса.

Выводы

1. При поступлении и в динамическом наблюдении за пациентами с АБП ограничение диффузии печени при МРТ у пациентов с АБП свидетельствует об активном процессе ($r=0,889$), нет ограничение диффузии – неактивном процесс ($r=0,882$). При динамическом наблюдении за пациентами с АБП ограничение диффузии печени при МРТ, на фоне лечения, без нарушения режима абстиненции, является прогностическим критерием прогрессирования АБП (AUROC=0,908 (ДИ 95%: 0,875-0,911)).
2. Признак ограничения диффузии по данным последовательности ДВИ печени при МРТ, на фоне лечения, является ранним прогностическим критерием нарушения режима абстиненции при АБП (AUROC=0,889 (ДИ 95%: 0,844-0,903)). Диагностическая и прогностическая значимость ДВИ печени при МРТ у пациентов с АБП: при поступлении для качественной оценки AUROC=0,844 (ДИ 95%: 0,801-0,869), количественной – AUROC=0,908 (ДИ 95%: 0,875-0,911); при динамическом наблюдении для качественной оценки AUROC=0,939 (ДИ 95%: 0,901-0,955), количественной – AUROC=0,919 (ДИ 95%: 0,871-0,931).

Литература (references)

1. Акчурина Э.Д. Диффузионно-взвешенные изображения в комплексной лучевой диагностике очаговых поражений печени: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 113 с. [Akchurina E.D. *Diffuzionno-vzveshennye izobrazheniya v kompleksnoj luchevoj diagnostike ochagovyh porazhenij pecheni (doctoral dis.)*. Diffusion-weighted images in complex radiation diagnostics of focal liver lesions (Doctoral Thesis). Moscow, 2011. – 113 p. (in Russian)]
2. Багненко С.С., Труфанов Г.Е. МРТ-диагностика очаговых заболеваний печени – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 128 с. [Bagnenko S.S., Trufanov G.E. *MRT-diagnostika ochagovyh zabolevanij pecheni*. MRI diagnosis of focal liver diseases – Moscow: GEOTAR-Media, 2017. – 128 p. (in Russian)]
3. Дипак Д., Джери К., Элисон Б. Наглядная гепатология: учебное пособие (пер. с англ.) / Под ред. Ч. С. Павлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 168 с. [Dipak D., Dzheri K., Elison B. *Naglyadnaya gepatologiya: uchebnoe posobie (per. s angl.) / Pod red. CH.S. Pavlova*. Visual hematology: a textbook (translated from English) / Ed. C. S. Pavlov – Moscow: GEOTAR-Media, 2018. – 168 p. (in Russian)]
4. Долгушин М.Б., Фадеева Л.М., Зайцева А.Ю. и др. 3D диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела у пациентов с метастатическим поражением головного мозга // Медицинская визуализация. – 2008. – №1. – С. 118-123. [Dolgushin M.B., Fadeeva L.M., Zajceva A.YU. i dr. *Medicinskaya vizualizaciya* Medical visualization. – 2008. – N1. – P. 118-123. (in Russian)]
5. Иванишкина Е.В., Диденко В.Н., Крикова А.В. и др. Проблема алкоголизации населения как угроза национальной безопасности российской федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №4. – С. 101-110. [Ivanishkina E.V., Didenko V.N., Krikova A.V. i

- dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N4. – P. 101-110 (in Russian)]
6. Мищенко А.В. Система унифицированного подхода к интерпретации томографии предстательной железы согласно руководству PI-RADSv2 // Онкоурология. – 2016 – Т.12 (1). – С. 81-89. [Mishchenko A.V. *Onkourologiya*. Oncourology. – 2016 – V.12 (1). – P. 81-89. (in Russian)]
 7. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Клиническая эластография органов гепатопанкреатодуоденальной зоны – Смоленск: издательство «Смоленская городская типография», 2020. – 324 с. [Morozova T.G., Borsukov A.V. *Klinicheskaya elastografiya organov gepatopankreatoduodenal'noj zony*. Clinical elastography of the organs of the hepatopancreatoduodenal zone – Smolensk: publishing house "Smolensk City Printing House», 2020. – 324 p. (in Russian)]
 8. Тарачкова Е.В. Мультипараметрическая магнитно-резонансная диагностика рака шейки матки // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – №6. – С. 43-55. [Tarachkova E.V. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. Bulletin of Radiology and Radiology. – 2015. – N6. – P. 46-53. (in Russian)]
 9. Шелкопляс Э.Н. Некоторые аспекты диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при очаговых поражениях печени // Радиология-Практика. – Москва, 2013. – №1. – С. 46-53. [Shelkoplyas E.N. *Nekotorye aspekty diffuzionno-vzveshennoj magnitno-rezonansnoj tomografii pri ochagovyh porazheniyah pecheni radiologiya-praktika*. Some aspects of diffusion weighted magnetic resonance imaging of focal liver lesions. – Moscow, 2013. – P. 46-53. (in Russian)]
 10. Elsayes K.M., Hooker J.C., Agrons M.M. et al. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR Imaging: An Update // *Radiographics*. – 2017. – V.37(7). – P. 1994-2017.
 11. European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology*. – 2018. – V.69. – P. 154-181.
 12. Gong A., Leitold S., Uhanova J. et al. Predicting Pre-transplant Abstinence in Patients with Alcohol-Induced Liver Disease // *Clinical and Investigative Medicine*. – 2018. – N.41(2). – P. – E37-E42.
 13. Jeffrey J.N. Diffusion imaging concepts for clinicians // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2008. – V.27(1). – P. 1-7.
 14. Taouli B., Thakur R.K., Mannelli L. et al. Renal lesions: characterization with diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging // *Radiology*. – 2009. – V.251(2). – P. 398-407.

Информация об авторах

Лозбнев Федор Сергеевич – аспирант ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного университета Минздрава России. E-mail: lozfes@gmail.com

Морозова Татьяна Геннадьевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: t.g.morozova@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-053.3:618.3-06:616-008.6:612.89

14.01.08 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.11

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**© Деревцов В.В.¹, Козлова Л.В.², Иванов Д.О.³, Антонова Л.К.⁴, Щербакова М.Ю.⁵, Бекезин В.В.², Неудахин Е.В.⁶**¹Детский центр диагностики и лечения им. Н.А. Семашко, Россия, 119146, Москва, ул. 2-я Фрунзенская, 9²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2⁴Тверской государственный медицинский университет, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4⁵Российский университет дружбы народов, Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6⁶Научно-практический центр специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38*Резюме***Цель.** Оценка состояния вегетативной нервной системы у ранних и полностью доношенных детей грудного возраста в сравнении между собой и с практически здоровыми детьми.**Методы.** Под наблюдением 135 детей грудного возраста. От матерей с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом родились 110 детей: 41 (1-я гр.) в срок 37-38 недель, 69 (2-я гр.) в срок 39-42 недели. Группу контроля (3-я гр.) составили 25 практически здоровых детей, рожденных практически здоровыми матерями в результате физиологических беременностей и родов в срок 38-40 недель. Дети осматривались в динамике в возрасте 1 (n=126), 3 (n=116), 6 (n=110), 12 (n=111) месяцев. Выполнялась кардиоинтервалография. Использовались непараметрические методы статистического анализа.**Результаты.** У детей 1-й и 2-й гр. на 2-3 сутки, 1 и 3 месяца преобладает симпатикотония 91-100%, а в сравнении с детьми 3-й гр. в 2 раза. В 3 месяца у детей 1-й гр. в сравнении с детьми 3-й гр. нормальная реактивность встречается реже в 2 раза, у 43%. У детей 2-й гр. нормальная реактивность 59% преобладает над асимпатикотонической в 5 раз и над гиперсимпатикотонической в 2 раза. В 6 месяцев у детей 1-й гр. в сравнении с детьми 2-й гр. АМ₀ меньше, 34 [29; 45] условные единицы. У детей 1-й и 2-й гр. преобладает симпатикотония 93 и 96%, а в сравнении с детьми 3-й гр. в 2 раза. У детей 2-й гр. в сравнении с детьми 3-й гр. нормальная реактивность встречается реже в 2 раза. У детей 1-й и 2-й гр. гиперсимпатикотоническая реактивность 53 и 55% преобладает над асимпатикотонической в 5 и 4 раза. У детей 1-й и 2-й гр. преобладает симпатикотония 88 и 91%, а в сравнении с детьми 3-й гр. в 2 раза.**Заключение.** Найденные статистически значимые различия со стороны вегетативной нервной системы, указывающие на изменение метаболических и энергетических процессов, что обосновывает углубленное обследование и персонализированный подход при ведении ранних и полностью доношенных детей на первом году жизни. Снижению функционального резерва адаптации у детей 1-й и 2-й гр. способствовало влияние отягощенного соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей независимо от срока гестации, а в последующем особенности состояния здоровья самих детей.*Ключевые слова:* вегетативная нервная система, ранние и полностью доношенные младенцы**ASSESSMENT OF THE STATE OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN FULL-TERM INFANTS: CROSS-SECTIONAL STUDY****Derevtsov V.V.¹, Kozlova L.V.², Ivanov D.O.³, Antonova L.K.⁴, Shcherbakova M.Yu.⁵, Bekezin V.V.², Neudakhin E.V.⁶**¹Children's Center for Diagnosis and Treatment N.A. Semashko, 9, 2nd Frunzenskaya St., 119146. Moscow, Russia²Smolensk state medical University, 28, Krupskaya St., 214019, Smolensk, Russia

³*Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaja St., 194100, St.-Petersburg, Russia*

⁴*Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., 170100, Tver, Russia*

⁵*Russian Peoples Friendship University, 6, Miklukho-Maklaya St., 117198, Moscow, Russia*

⁶*St. Luka's Clinical Research Center for Children, 38, Aviatorov St., 119620, Moscow, Russia*

Abstract

Objective. Assessment of the state of the autonomic nervous system in early and full-term infants in comparison with each other and with practically healthy children.

Methods. Under the supervision were 135 infants. 110 babies were born from mothers with an aggravated somatic and obstetric-gynecological history: 41 (gr. 1) in a period of 37-38 weeks, 69 (gr. 2) in a period of 39-42 weeks. The control group (gr. 3) consisted of 25 practically healthy children born to practically healthy mothers as a result of physiological birth in the period of 38-40 weeks. The children were examined in dynamics at the age of 1 (n=126), 3 (n=116), 6 (n=110), 12 (n=111) months. Cardiointervalography was carried out. Nonparametric methods of statistical analysis were used.

Results. In children of gp. 1 and 2 for 2-3 days, 1 and 3 months the sympathies of 91-100% prevail and in comparison with children of gp. 3 by 2 times. At 3 months in children of gr. 1 in comparison with children of gr. 3 normal neurovegetative reactivity is less frequent by 2 times, in 43%. In children of gr. 2 normal neurovegetative reactivity of 59% prevails over the asymptotic 5-fold and hypersympaticotonic 2-fold. In 6 months children of gp. 1 in comparison with children of gp. 2 have less AM₀, 34 [29; 45] conventional units. In children of gp. 1 and 2 sympathicotonia prevails in 93 and 96%, and in comparison with children of gp. 3 in 2 times. In children of gr. 2 compared with gr. 3 normal neurovegetative reactivity is less frequent by 2 times. In children of gr. 1 and 2 hypersympathicotonic neurovegetative reactivity of 53 and 55% prevails over asymptotic reactivity by 5 and 4 times. In children of gp. 1 and 2 sympathicotonia prevails in 88 and 91% and in comparison with children of gp. 3 in 2 and 2 times.

Conclusion. The peculiarities of sensitization and humoral status in children with allergic rhinitis and overweight or obesity (group 3) compared with children of other weight categories are the high frequency of registration of the monovalent type of sensitization (in 60% of children) and a decrease in serum immunoglobulins M and G.

Keywords: vegetative nervous system, premature and full-term infants

Введение

Актуальность изучения особенностей функционирования вегетативной нервной системы для выявления изменений на ранних этапах патологического процесса не вызывает сомнений [1-10]. В доступной для изучения литературе отражены особенности нейровегетативной регуляции в первые три месяца жизни у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития [1], функциональное состояние вегетативной нервной системы и адаптация в раннем неонатальном периоде у детей, рожденных от матерей с анемиями [2], дана характеристика течения адаптационного периода у новорожденных, рожденных от женщин с избыточной массой тела [3], оценена адаптация организма младенцев, рожденных с задержкой внутриутробного развития разных типов легкой степени тяжести [4], представлены особенности вегетативной регуляции у детей первого года жизни, перенесших внутриутробную гипоксию, при разных способах родоразрешения [7], рассмотрены вопросы улучшения адаптации и уменьшения риска развития патологических состояний у детей после кесарева сечения [8]. Ученые убеждены, что изменения со стороны вегетативной нервной системы обнаруживаются практически у всех, при этом в разные возрастные периоды роста и развития организма изменяется лишь частота выявления и степень их выраженности. Установленное связано с высоким риском трансформации в хронические заболевания различных органов и систем, среди которых ведущее место принадлежит сердечно-сосудистой системе. Несмотря на почти 200-летнюю историю изучения вегетативных нарушений особенности у ранних и полностью доношенных детей грудного возраста до настоящего времени не отражены.

Цель исследования: оценка состояния вегетативной нервной системы у ранних и полностью доношенных детей грудного возраста в сравнении между собой и с практически здоровыми детьми.

Методика

Проведено одномоментное (поперечное), выполненное через определенные промежутки времени, исследование. Набор материала осуществляли на базах отделений физиологии новорожденных с последующим наблюдением в консультативно-диагностических отделениях Перинатальных центров клиник Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, Россия. Подавляющее большинство новорожденных, включенных в исследование, выписаны из отделений на 3-5 сутки жизни. Продолжительность периода наблюдения составила 12 месяцев. Точками наблюдения являлись периоды жизни 2-3 сутки, 1, 3, 6, 12 месяц. В ходе исследования не произошло смещения временных интервалов. Дополнительные методы исследования, а также выделение подгрупп для проведения дополнительного анализа эффектов вмешательства не запланировано. Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на внешнюю обобщаемость выводов исследования, не зафиксировано. Ограничением исследования следует признать достаточно небольшой размер выборок. Под ранними доношенными детьми понимали детей, рожденных в срок на 37-38 недели, поздние доношенные дети – это дети, рожденные в срок на 39-42 недели.

Включение детей грудного возраста в группы наблюдения происходило параллельно, с рождения. Критерии включения: в сравниваемые группы включались дети из отделений физиологии новорожденных от женщин с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, с осложненным течением беременности и родов, родившиеся в срок на 37-38 недели (ранние доношенные, 1-я группа) и в срок на 39-42 недели (поздние доношенные, 2-я группа), а также от практически здоровых женщин с физиологически протекавшими беременностями и родами, родоразрешившимися в срок на 38 – 40 недели (3-я группа, контрольная). Участие в исследовании прекращалось по добровольному желанию законных представителей и с окончанием запланированного срока наблюдения.

В исследование на 2-3 сутки потенциально включено 350 детей. Из них не оценено по критериям включения 50, отказались участвовать из-за удаленного места проживания по желанию законных представителей 80 и по иным причинам – 20, оценено по критериям включения 200 детей. Из оцененных по критериям включения исключено 25, отказались от участия 40, включено в исследование 135 детей. Для анализа доступны данные 135 кардиоинтервалограмм детей: в 1-й группе – 41, во 2-й – 69, в 3-й – 25. У детей в возрасте 1 месяца для анализа доступны данные 126 кардиоинтервалограмм: в 1-й группе – 37 (выбыли по желанию законных представителей 4 ребенка), во 2-й группе – 64 (выбыли по желанию законных представителей 5 детей), в 3-й группе – 25. У детей в возрасте 3 месяцев для анализа доступны данные 116 кардиоинтервалограмм: в 1-й группе – 33 (выбыли по желанию законных представителей 4 ребенка), во 2-й группе – 58 (выбыли по желанию законных представителей 6 детей), в 3-й группе – 25. У детей в возрасте 6 месяцев для анализа доступны данные 110 кардиоинтервалограмм: в 1-й группе – 30 (не явились в связи с острым респираторным заболеванием 3 ребенка), во 2-й группе – 55 (выбыли по желанию законных представителей 3 ребенка), в 3-й группе – 25. У детей в возрасте 12 месяцев для анализа доступны данные 111 кардиоинтервалограмм: закончили исследование в 1-й группе 33 ребенка, во 2-й – 53, в 3-й – 25. Всего проанализировано 598 кардиоинтервалограмм. При проведении исследования осуществляли регистрацию показателей, а также анализ и оценку данных кардиоинтервалограмм, выполненных по стандартной методике с использованием электрокардиографа ЭК1Т-1/3-07 «Аксион» (Ижевск) [8].

Методика кардиоинтервалографии. Электрокардиограмму записывали во II стандартном отведении, при скорости движения ленты 25 мм / сек. Последовательный ряд не менее 100 кардиоциклов регистрировали в положении ребенка лежа, в момент проведения тилт-теста. В качестве тилт-теста при рождении использовали изменение положения головного конца кровати (подъем на 30°), начиная с 6 месяцев запись производили в положении сидя, а в возрасте 12 месяцев в вертикальном положении. Определяя интервал R-R, составляли динамический ряд.

Рассчитывали и оценивали следующие показатели: M_0 (мода) – наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала, характеризующее гуморальный канал регуляции, уровень функционирования системы; AM_0 (амплитуда моды) – число значений M_0 , выраженной в процентах, определяющее состояние активности симпатического отдела вегетативной нервной системы; ΔX (вариационный размах) – разница между максимальным и минимальным значениями длительности интервала R-R, отражает уровень активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

ИН (индекс напряжения) – информирует о напряжении компенсаторных ресурсов организма, уровне функционирования центрального контура регуляции сердечного ритма, характеризует исходный вегетативный тонус, определяется по формуле:

$$IH = \frac{AMo}{2 \times Mo \times \Delta X}$$

Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрены соответствующими комитетами, в том числе этическими комитетами Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России (выписка из протокола №59 от 17 марта 2014 года) и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола №12/3 от 04 декабря 2017 г/). От всех законных представителей детей, ставших объектами исследования, получено информированное согласие и разрешение на публикацию.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использован пакет компьютерных программ для статистического анализа StatSoft Statistica v 6.1. Подсчитывались параметры: количество (n), медиана (Me), квартили (Q₁; Q₃), абсолютная и относительная частота, 95% доверительный интервал (ДИ) для относительной частоты. В связи с тем, что проверка на нормальность распределения данных не проводилась использовали методы непараметрического статистического анализа. Сравнение количественных данных двух зависимых выборок проводили при помощи непараметрического критерия Вилкоксона, а двух независимых выборок – непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение относительной частоты в двух зависимых и независимых выборках осуществлялось при помощи сравнения 95% ДИ для относительной частоты. Статистически значимыми считали различия $p < 0,05$, а также при условии отсутствия пересечения 95% ДИ.

Результаты исследования

В результате анализа данных описательной статистики амплитуды моды (AM₀, условные единицы) между выборками детей грудного возраста, представленных на рис. 1, найдены статистически значимые различия. Так, Me AM₀ в условных единицах в 6 месяцев в выборке детей 1-й группы составила 34 [29, 45], что по сравнению с детьми 2-й группы, статистически значимо ниже на 4 (критерий Колмогорова-Смирнова, $p < 0,01$), то есть в выборке полностью доношенных детей избыточная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы.

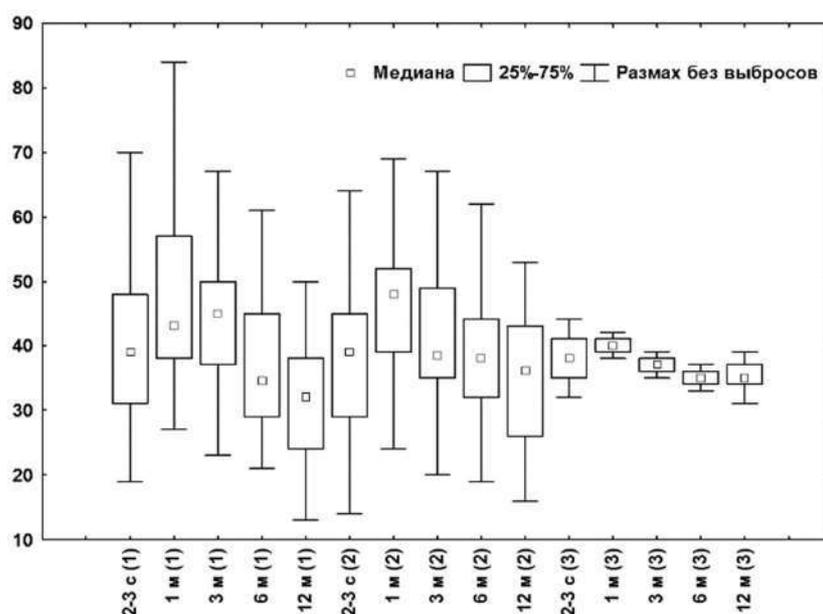


Рис. 1. Диаграмма размаха амплитуды моды (AM₀, условные единицы) в выборках детей. 2-3 с (1), 1 м (1), 3 м (1), 6 м (1), 12 м (1) – 2-3 сутки, 1, 3, 6 и 12 месяц для детей 1-й группы, аналогично для детей 2-й и 3-й групп

Установлено (критерий Вилкоксона), что Me AMO в условных единицах в динамике от 2-3-х суток до 1 месяца в выборке детей 2-й и 3-й групп статистически значимо увеличилась на 9 ($p=0,001$) и на 2 ($p=0,014$), соответственно, то есть симпатическая активность повысилась особенно в выборке детей 2-й группы; в динамике от 1 до 3 месяца статистически значимо уменьшилась на 10 ($p=0,002$) и на 3 ($p=0,001$), то есть статистическая активность снижалась, особенно в выборке детей 2-й группы. Me AMO в условных единицах в динамике от 3 до 6 месяцев в выборке детей 1-й и 3-й групп статистически значимо уменьшилась на 11 ($p=0,008$) и на 2 ($p=0,001$), соответственно, то есть симпатическая активность снижалась, особенно в выборке детей 1-й группы. Me AMO в условных единицах в динамике от 6 до 12 месяцев в выборке детей 1-й и 2-й групп статистически значимо уменьшилась на 2 ($p=0,031$) и на 2 ($p=0,041$), соответственно, то есть симпатическая активность снижалась.

В результате оценки 95% ДИ между выборками детей грудного возраста для исходного нейровегетативного тонуса найдены статистически значимые различия. Так, в выборке детей 1-й группы, по сравнению с детьми 3-й группы, частота симпатикотонии статистически значимо преобладает в 2 раза в возрасте 2-3 суток – у 95%, в возрасте 1 и 3 месяцев – по 100%, в возрасте 6 месяцев – у 93%, в возрасте 12 месяцев – у 88%. В выборке детей 2-й группы, по сравнению с детьми 3-й группы, также частота симпатикотонии статистически значимо преобладает в 2 раза в возрасте 2-3 суток – у 91%, в возрасте 1 и 3 месяцев – по 100%, в возрасте 6 месяцев – у 96%, в возрасте 12 месяцев – у 91%. Стоит отметить, что во все временные точки наблюдения у детей 1-й и 2-й групп, в сравнении с детьми 3-й группы симпатикотония, была более выражена, в подавляющем большинстве случаев регистрировалась гиперсимпатикотония, в динамике наблюдения частота выявления гиперсимпатикотонии уменьшалась и она была менее выражена. В выборке детей 1-й группы, по сравнению с детьми 3-й группы, эйтония статистически значимо встречается реже в возрасте 1 и 3 месяцев, в возрасте 6 месяцев в 7 раз, у 7%. Вместе с тем, в выборке детей 2-й группы, по сравнению с выборкой детей 3-й группы, эйтония статистически значимо встречается реже в возрасте 1 и 3 месяцев, в возрасте 6 месяцев в 12 раз, у 4%, в возрасте 12 месяцев в 5 раз, у 9%.

В результате оценки структуры выборок детей грудного возраста для исходного нейровегетативного тонуса также найдены статистически значимые различия. Так, в выборке детей 1-й и 2-й групп, соответственно, в возрасте 2-3 суток, 1, 3, 6, 12 месяцев частоты симпатикотонии статистически значимо больше, чем эйтонии, в том числе на 2-3 суток в 19 и в 10 раз, в 6 месяцев в 14 и в 26 раз, в 12 месяцев в 7 и в 10 раз и чем ваготонии. Вместе с тем, в выборке детей 3-й группы частота симпатикотонии статистически значимо преобладает над ваготонией в возрасте 2-3 суток в 3 раза – у 56%, в возрасте 1 месяца в 4 раза – у 52%.

В результате оценки 95% ДИ между выборками детей грудного возраста для нейровегетативной реактивности найдены статистически значимые различия. Так, в выборке детей 1-й группы, по сравнению с выборкой детей 3-й группы, в возрасте 3 месяцев частота нормальной нейровегетативной реактивности встречается статистически значимо реже, в 2 раза, у 43%. В выборке детей 2-й группы, по сравнению с выборкой детей 3-й группы, в возрасте 6 месяцев частота нормальной нейровегетативной реактивности встречается статистически значимо реже, в 2 раза, у 31%.

В результате оценки структуры выборок детей грудного возраста для нейровегетативной реактивности также найдены статистически значимые различия. Так, в выборке детей 1-й группы в возрасте 6 месяцев частота гиперсимпатикотонической нейровегетативной реактивности составила 53%, что статистически значимо больше, чем асимпатикотонической в 5 раз. Вместе с тем, в выборке детей 2-й группы в возрасте 3 месяцев частота нормальной нейровегетативной реактивности равная 59%, что статистически значимо больше, чем асимпатикотонической в 5 раз и гиперсимпатикотонической в 2 раза, в возрасте 6 месяцев частота гиперсимпатикотонической нейровегетативной реактивности составила 55%, что статистически значимо больше, чем асимпатикотонической в 4 раза. Однако в выборке детей 3-й группы в возрасте 2-3 суток частота нормальной нейровегетативной реактивности равна 60%, что статистически значимо больше, чем асимпатикотонической в 4 раза, в возрасте 1 месяца частота нормальной нейровегетативной реактивности составила 68%, что статистически значимо больше, чем асимпатикотонической, в возрасте 3 месяцев жизни частота нормальной нейровегетативной реактивности равна 80%, что статистически значимо больше, чем асимпатикотонической и гиперсимпатикотонической в 4 раза, в возрасте 6 месяцев частота нормальной нейровегетативной реактивности равна 72%, что статистически значимо больше, чем асимпатикотонической и гиперсимпатикотонической в 3 раза, в возрасте 12 месяцев частота нормальной нейровегетативной реактивности составила 72%, что статистически значимо больше, чем асимпатикотонической и гиперсимпатикотонической в 3 раза.

Обсуждение результатов исследования

Перспектива сохранения здоровья детей в условиях современного мира с его социальной, экономической, экологической изменчивостью, предъявляющей вегетативно-регуляторному аппарату развивающегося организма ребенка каждое мгновение жизни самые высокие требования, всегда была ведущей задачей педиатрии. Основной парадигмой функциональной деятельности вегетативной нервной системы является управляющее влияние регуляторных систем на все процессы, касающиеся жизнедеятельности организма в условиях окружающей среды, с ее уникальной моделью адаптационной защиты [5]. Рассматривая особенности состояния вегетативной нервной системы изучаемые возрастные периоды роста и развития в выборках детей 1-й и 2-й групп в исходном нейровегетативном тоне нами определено преобладание симпатикотонии разной частоты выявления и степени выраженности. При этом обращает на себя внимание отсутствие эйтонического и ваготонического исходного нейровегетативного тону в возрасте 1 и 3 месяцев в выборках детей 1-й и 2-й групп (ранних и полностью доношенных) к данным в выборке детей 3-й группы (контрольной), где выявлено присутствие всех типов исходного нейровегетативного тону, но с преобладанием симпатикотонического.

Нельзя не отметить, что при исследовании в динамике в возрасте 6 и 12 месяцев дети 1-й и 2-й групп, уменьшая частоту симпатикотонии, показывают единичные случаи эйтонического исходного нейровегетативного тону, что отличается от детей 3-й группы, в которой при уменьшении симпатикотонии нарастает представительство эйтонии при стабильном сохранении частоты ваготонического исходного нейровегетативного тону на протяжении всего исследования. Подчеркну значимость анатомо-физиологических особенностей у практически здоровых детей грудного возраста, предполагающих жесткую, энергетически и метаболически обеспеченную защиту гомеостаза, детерминированную высокой симпатикотонической активностью, что оправдано по сути и физиологично по содержанию [5].

К особенностям нейровегетативной реактивности следует отнести отсутствие асимпатикотонии с 1 месяца и до 12 месяца в выборке детей 3-й группы, родившихся в 38-40 недель гестации от протекавших физиологически беременностей и родов практически здоровыми, что нельзя сказать о выборке детей 1-й и 2-й групп с отягощенным анамнезом, в которых асимпатикотоническая нейровегетативная реактивность при небольших колебаниях сохраняется до 12 месяцев. Несомненно, этот факт свидетельствует о снижении функционального резерва адаптации у таких детей, чему способствовало влияние отягощенного соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей независимо от гестационного возраста при рождении доношенных детей, а в последующем состоянии здоровья самих детей. Исходя из того, что наиболее ранние энергометаболические сдвиги отражаются в изменениях нейровегетативной регуляции и могут служить надежным маркером вегетативно-регуляторной дезадаптации [5] можно предположить, что отсутствие своевременного оказания медицинской помощи детям в такой ситуации способствует прогрессированию нейрометаболических нарушений и развитию заболеваний в будущем, прежде всего – сердечно-сосудистых [6]. Однако цена такой перестройки для последующих этапов роста и развития организма остается не известной.

Так как в исследование включены практически здоровые дети из отделений физиологии новорожденных и в последующем наблюдаемые по амбулаторно-поликлиническому принципу оказания медицинской помощи, то для организаторов здравоохранения так и для врачей, работающих в родильных домах, поликлиниках, а также стационарах, результаты исследования будут полезны.

Заключение

Найденные статистически значимые различия со стороны функционирования вегетативной нервной системы, указывающие на изменение метаболических и энергетических процессов, что обосновывает углубленное обследование и персонифицированный подход (стратегию высокого риска) в том числе проведение кардиоинтервалографии с консультацией детского кардиолога и невролога при ведении ранних и полностью доношенных детей на первом году жизни.

Литература (references)

1. Близнцова Е.А., Антонова Л.К., Малинин А.Н. Вегетативная регуляция в первые три месяца жизни у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Педиатр. – 2018. – Т.9, №4. – С. 36-43. [Bliznetsova E.A., Antonova L.K., Malinin A.N. *Pediatr. Pediatrician.* – 2018. – V.9, N4. – P. 36-43. (in Russian)]

2. Деревцов В.В., Козлова Л.В. Функциональное состояние вегетативной нервной системы и адаптация в раннем неонатальном периоде у детей от матерей с анемиями // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т.55, №3. – С. 14-19. [Derevtsov V.V., Kozlova L.V. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2010. – V.55, N3. – P. 14-19. (in Russian)]
3. Дука Ю.М., Нагорнюк В.Т., Хало М.В. Характеристика течения адаптационного периода у новорожденных, рожденных от женщин с избыточной массой тела // Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – Т.18, №1. – С. 30-36. [Duka Yu.M., Nagorniuk V.T., Halo M.V. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. Tauride Medical and Biological Bulletin. – 2015. – V.18, N1. – P. 30-36. (in Russian)]
4. Иванов Д.О., Деревцов В.В., Серова Н.П. Оценка адаптации организма младенцев, рожденных с разными типами легкой степени тяжести замедления внутриутробного роста // Педиатр. – 2019. – Т.10, №3. – С. 5-16. [Ivanov D.O., Derevtsov V.V., Serova N.P. *Pediatr*. Pediatrician. – 2019. – V.10, N3. – P. 5-16. (in Russian)]
5. Кушнир С.М., Антонова Л.К. Вегетативная регуляция у детей в онтогенезе. Тверь: Редакционно-издательский центр Тверского государственного медицинского университета, 2018. – 186 с. [Kushnir S.M., Antonova L.K. *Vegetativnaya regulyaciya u detej v ontogeneze*. Vegetative regulation in children in ontogenesis. – Tver: Editorial and Publishing Center of the Tver State Medical University, 2018. – 186 p. (in Russian)]
6. Неудахин Е.В. Теоретическое и практическое значение новых представлений о хронической стрессовой реакции у детей // Quantum satis. – 2019. – Т.1, №1. – С. 10-19. [Neudakhin E.V. *Quantum satis*. – 2019. – V.1, N1. – P. 10-19 (in Russian)]
7. Тумаева Т.С., Целкович Л.С., Науменко Е.И. и др. Особенности вегетативной регуляции у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, при различных способах родоразрешения на первом году жизни // Вестник Уральской медицинской академии. – 2018. – Т.15, №6. – С. 814-823. [Tumayeva T.S., Celkovich L.S., Naumenko E.I. i dr. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Ural Medical Academy. – 2018. – V.15, N6. – P. 814-823. (in Russian)]
8. Холодова И.Н., Зайденварг Г.Е., Горайнова А.Н. Дети после кесарева сечения: как улучшить их адаптацию и уменьшить риск развития патологических состояний // Медицинский совет. – 2019. – №11. – С. 16-22. [Holodova I.N., Zaydenvarg G.E., Goryaynova A.N. *Medicinskij sovet*. Medical Board. – 2019. – N11. – P. 16-22. (in Russian)]
9. Шиляев Р.Р., Неудахин Е.В. Детская вегетология. Москва: Медпрактика-М, 2008. – 408 с. [Shilyaev R.R., Neudakhin E.V. *Detskaya vegetologiya*. Children's vegetologiya. – Moscow: Medpraktika-M, 2008. – 408 p. (in Russian)]
10. Ivanov D.O., Derevtsov V.V. Modern Technologies of Improving Output Outcome of Delay of Intra-Growth and Development in Babies // International Journal of Pregnancy & Child Birth. – 2017. – V.3, N3. – P. 67.

Информация об авторах

Деревцов Виталий Викторович – доктор медицинских наук Детского центра диагностики и лечения им. Н.А. Семашко, АО «Медицинские услуги». E-mail: VitalyDerevtsov@gmail.com

Козлова Людмила Вячеславовна – доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, профессор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: milkozlova@yandex.ru

Иванов Дмитрий Олегович – доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doivanov@yandex.ru

Антонова Людмила Кузьминична – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры поликлинической педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: antonova.lk@yandex.ru

Щербаклова Марина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детской кардиологии ФНМО ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». E-mail: shcherbakova732@gmail.com

Безезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой детских болезней ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Неудахин Евгений Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, главный научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: pediatr_ev@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**ВЗАИМОСВЯЗИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И МАРКЕРОВ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**© Прилуцкая В.А.¹, Сукало А.В.¹, Иванова Е.В.², Деркач Т.А.¹¹Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83²Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Республика Беларусь, 220053, Минск, ул. Орловская, 66*Резюме*

Цель. Оценить взаимосвязи эхокардиографических параметров и маркеров метаболического статуса у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Методы. Исследование проведено по схеме «случай-контроль» и включало группу из 107 детей, рожденных матерями с СД1 (группа 1, Gr1), и 56 здоровых младенцев, рожденных женщинами с нормогликемией во время беременности, в качестве контрольной группы (группа 2, Gr2).

Результаты. Выявлено, что частота гипертрофии миокарда в Gr1 составила 47,7%, что статистически значимо выше в сравнении с Gr2 (19,6%, $\chi^2=11,09$, $p=0,001$). Установлено, что в Gr1 больше размеры межжелудочковой перегородки ($p<0,001$) и задней стенки левого желудочка ($p<0,001$). Показано, что частота гипертрофии межжелудочковой перегородки у детей, рожденных женщинами с уровнями гликированного гемоглобина во 2-м и 3-м триместрах беременности 6,5% и более, статистически выше, чем у младенцев от матерей с целевыми показателями компенсации СД1. Установлены более высокие концентрации лептина и более низкие уровни адипонектина пуповинной крови у новорожденных матерей с СД1 по сравнению с детьми контрольной группы ($p<0,001$ и $p=0,017$ соответственно). У новорожденных Gr1 прослежены корреляционные связи между уровнями лептина и адипонектина пуповинной крови и толщиной межжелудочковой перегородки.

Заключение. Гипергликемия матери оказывает влияние на внутриутробный рост и развитие плода, определяя не только риск врожденных пороков сердца, но и развитие гипертрофических изменений в миокарде. Прегравидарный СД 1 типа приводит к изменениям эхокардиографических параметров новорожденных, особенно толщины межжелудочковой перегородки. Уровни гликированного гемоглобина и адипоцитокінов могут рассматриваться дополнительными маркерами при оценке и прогнозировании сердечной функции у младенцев, рожденных матерями с СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет, новорожденные, эхокардиография, гипертрофия миокарда, гликированный гемоглобин, лептин, адипонектин

RELATIONSHIP OF ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS AND MARKERS OF METABOLIC STATUS IN CHILDREN FROM MOTHERS WITH DIABETES MELLITUSPrylutskaia V.A.¹, Sukalo A.V.¹, Ivanova E.V.², Dzerkach T.A.¹¹Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Av., 220116, Minsk, Republik of Belarus²Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», 66, Orlovskaya St., 220053, Minsk, Republic of Belarus*Abstract*

Objective. To evaluate the relationship between echocardiographic parameters and markers of metabolic status in children born to mothers with type 1 diabetes mellitus (DM1).

Methods. The study was conducted according to the "case-control" scheme and included a group of 107 children born to mothers with DM1 (group 1, Gr1), and 56 healthy infants born to women with normoglycemia during pregnancy, as a control group (group 2, Gr2).

Results. It was revealed that the frequency of myocardial hypertrophy in Gr1 was 47.7%, which is statistically significantly higher in comparison with Gr2 (19.6%, $\chi^2=11.09$, $p=0.001$). It was found that the size of the interventricular septum ($p<0.001$) and the posterior wall of the left ventricle ($p<0.001$) were larger in Gr1. The incidence of interventricular septal hypertrophy in infants born to women with glycated hemoglobin levels in the 2nd and 3rd trimesters of gestation of 6.5% or more was statistically higher than

in infants born to mothers with target indicators of DM1 compensation. Higher concentrations of leptin and lower levels of cord blood adiponectin were found in newborn mothers with DM1 compared to children of the control group ($p < 0.001$ and $p = 0.017$, respectively). Correlations between the levels of leptin and adiponectin in the umbilical cord blood and the thickness of the interventricular septum were observed in newborns of Gr1.

Conclusion. Maternal hyperglycemia has a significant impact on intrauterine growth and fetal development, determining not only the risk of congenital heart defects, but also the development of hypertrophic changes in the myocardium. Type 1 DM leads to changes in echocardiographic parameters of newborns, especially the thickness of the interventricular septum. The levels of glycated hemoglobin and adipocytokines can be considered as additional markers in the assessment and prediction of cardiac function in infants of mothers with DM1.

Keywords: diabetes mellitus, newborns, echocardiography, myocardial hypertrophy, glycated hemoglobin, leptin, adiponectin

Введение

Сахарный диабет матери в период беременности оказывает существенное влияние на рост и развитие плода, вызывая повышенный риск преждевременных родов и высокую перинатальную заболеваемость. По данным международной федерации диабета (IDF) примерно 16% беременностей осложняются гипергликемией [4]. Несмотря на улучшение контроля нарушений углеводного обмена со стороны акушерско-гинекологической службы при ведении таких беременностей, перинатальные и отдаленные неблагоприятные исходы по-прежнему часты у детей, рожденных женщинами с диабетом [10].

Существенное влияние СД оказывает на развитие сердечно-сосудистой системы плода, приводя к увеличению частоты врожденных пороков сердца, гипертрофии миокарда, а также различного рода функциональным нарушениям [1, 3, 8]. Важную роль оказывает время воздействия гипергликемии на формирующийся организм. На ранних стадиях эмбрионального развития существенно возрастает риск врожденных пороков сердца. Это обусловлено с одной стороны прямым повреждающим действием гипергликемии на кардиомиоциты плода, с другой – нарушением под действием гипергликемии экспрессии генов, контролирующих нормальное развитие сердечных ганглиев. При воздействии гипергликемии во 2-м и 3-м триместрах беременности на первый план выступает гиперинсулинизм плода [2]. Инсулин действует как важный гормон роста, вызывая структурные и функциональные изменения, затрагивающие в первую очередь органы с наиболее активными метаболическими процессами, такие как печень и сердце плода. Следствием этого является развитие асимметричной гипертрофии сердца, особенно в области межжелудочковой перегородки (МЖП). Частота гипертрофии сердца у младенцев матерей с СД варьирует в широких пределах – от 13 до 44% [8].

Золотым стандартом для оценки функции сердечно-сосудистой системы признана эхокардиография (ЭХО-КГ). Среди наиболее часто встречающихся врожденных пороков сердца у детей от матерей с СД 1 типа описаны дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, транспозиция магистральных артерий, общий артериальный ствол, синдром гипоплазии левых отделов сердца, атрезия трехстворчатого клапана [2]. Эхокардиографические изменения у детей без ВПС включают увеличение толщины межжелудочковой перегородки, задней и боковой стенок левого желудочка, реже – гипертрофию правого желудочка. Гипертрофия в большинстве случаев является доброкачественной и протекает бессимптомно.

Несмотря на строгий контроль гликемии в период беременности и поддержание уровня гликированного гемоглобина в пределах нормальных величин, младенцы матерей с СД подвержены риску ускоренного роста миокарда, что обосновывает поиск дополнительных метаболических маркеров (инсулиноподобный фактор роста, адипонектин, лептин), способных влиять на этот процесс [6].

Адипонектин – белок, состоящий из 244 аминокислот, продуцируемый исключительно жировой тканью. Адипонектин является регулятором чувствительности к инсулину с обратной зависимостью – при развитии инсулинорезистентности уровень адипонектина снижается [6, 7]. Данный белок вызывает интерес у исследователей, поскольку он обладает антиандрогенными и противовоспалительными свойствами, стимулирует окисление жирных кислот, снижает уровень триглицеридов в плазме и улучшает метаболизм глюкозы. Интерес к этому адипонектину

определяется и его потенциальной ролью в предотвращении сосудистых заболеваний и диабета, в профилактике метаболического синдрома. Адипонектин как маркер инсулинорезистентности снижается у матерей с гестационным сахарным диабетом [9].

Лептин (белок ожирения) секретируется адипоцитами и участвует в регуляции массы тела посредством подавления аппетита и стимуляции расхода энергии [5, 6]. Показано, что лептин может воздействовать на рецепторы в головном мозге и его выработка находится под нейроэндокринным контролем. Уровень лептина в крови повышается при ожирении. Величина лептина в пуповинной крови новорожденных положительно коррелирует с массой тела при рождении. В отдельных исследованиях показано, что концентрация лептина в пуповинной крови младенцев при беременности на фоне гипергликемии выше по сравнению с контрольной группой [7].

Цель исследования – оценить взаимосвязи эхокардиографических параметров и маркеров метаболического статуса у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Методика

Одноцентровое проспективное исследование («случай-контроль») проведено в специализированном перинатальном центре ГУ РНПЦ «Мать и дитя» и включало группу из 107 детей, рожденных матерями с сахарным диабетом 1 типа (группа 1, Гр1), и 56 здоровых новорожденных детей с клинически и анатомически нормальным сердцем, рожденных женщинами с нормогликемией во время беременности, в качестве группы контроля (группа 2, Гр2). Набор пациентов в исследуемые группы проводился хронологически с учётом времени их рождения и поступления в отделения вторых этапов. Критерии включения: предгестационный СД 1 типа у матери, письменное информированное согласие матери ребенка. Критериями исключения из исследования являлись: недоношенность, новорождённые от матерей с наличием сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями, наличие выявленной хромосомной патологии, генетических заболеваний и болезней обмена у новорожденного, пороки сердца у новорожденного в стадии субкомпенсации и декомпенсации, диагностированные пренатально или в раннем неонатальном периоде. Программа исследования одобрена и утверждена на заседании комитета по этике при ГУ РНПЦ «Мать и дитя», протокол №1 от 14.02.2019.

Проведено клиничко-лабораторное и эхокардиографическое обследование и проанализирована медицинская документация исследуемых пациентов. Данные анамнеза, состояния здоровья и результатов лабораторного обследования матерей и их новорожденных детей получены путем выкопировки результатов обследования из медицинской документации: форма №112/у «История развития ребенка»; форма №096/у «История родов»; форма №097/у «История развития новорожденного»; форма №113/у «Обменная карта», форма № 003/у-07 «Медицинская карта стационарного пациента». Возраст матерей, паритет беременности и родов в группах наблюдения не различались. Средний стаж СД у матерей Гр1 составил $10,5 \pm 3,7$ лет. С целью оценки влияния степени компенсации СД1 в период беременности на показатели сердечной функции у новорожденных, группа детей, рожденных матерями с сахарным диабетом 1 типа, разделена на 2 подгруппы в зависимости от уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) сыворотки крови женщин. Гр1а составили младенцы, матери которых имели уровень HbA1c 6,5% и более, Гр1б – менее 6,5%.

Комплексное эхокардиографическое исследование выполнено с помощью ультразвуковой системы Philips EPIQ (США) с использованием ультразвуковых секторных датчиков S5-1 и X5-1 на частоте 4,2 МГц. Исследование проводилось врачами функциональной диагностики, специализирующимися на проведении ЭХО-КГ. Все новорожденные в период исследования находились в спокойном состоянии. Средний возраст детей на момент проведения ЭХО-КГ в Гр1 составил $7,2 \pm 4,0$ суток жизни, в Гр2 – $6,9 \pm 3,2$ суток ($p > 0,05$).

Определение сывороточных концентраций лептина и адипонектина проводилось с использованием коммерческих наборов «DRG International Inc.» на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора Freedom evo 75, TECAN Austria GmbH. Постановку реакций проводили в соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителями.

Полученные результаты обработаны параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 10 (№BXXR207F38350FA-D). Распределение количественных данных проверяли на соответствие распределению Гаусса. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его

среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$), критерий Стьюдента (t), при отличном от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах (25–75%), критерий Манна–Уитни (U). Для выявления взаимосвязи изучаемых показателей использовали корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмана (r). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Для определения статистически значимых качественных различий применялся критерий Хи-квадрат (χ^2) или точный критерий Фишера (F). Различия считались достоверными при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, были доношенными. Статистически значимых различий половой принадлежности в исследуемых группах не обнаружено. Дети в группах были сопоставимы по способу родоразрешения. Средний срок гестации младенцев, рожденных матерями с СД1, составил $37,9 \pm 1,1$ недель, в группе контроля – $39,0 \pm 0,7$ недель ($p < 0,05$). Масса тела при рождении в Гр1 – 3809 ± 584 г, в Гр2 – 3318 ± 674 г ($p < 0,01$). Длина тела в Гр1 равна $53,2 \pm 2,8$ см, в Гр2 – $52,0 \pm 3,7$ см ($p < 0,05$). Дети матерей с СД1 были достоверно выше по физическому развитию несмотря на более ранний срок родоразрешения младенцев данной группы, что указывает на влияние гипергликемии в период беременности на антропометрические показатели новорожденных и соответствует исследованиям других авторов [4, 8].

Показатели частоты сердечных сокращений в исследуемых группах достоверно не различались. Размеры сердца детей, рожденных матерями с СД1, статистически значимо больше в сравнении с контрольной группой. Результаты морфометрической оценки структур сердца при эхокардиографическом исследовании в группах детей матерей с СД1 и здоровых новорожденных представлены в табл. 1. У новорожденных Гр1 толщина межжелудочковой перегородки составила $4,5 \pm 1,2$ мм, в Гр2 – $3,8 \pm 0,5$ мм, $p < 0,001$. Толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) также была значимо больше в Гр1, чем в группе контроля ($3,1 \pm 0,6$ мм и $2,7 \pm 0,5$ мм соответственно, $p < 0,001$). Существенные различия обнаружены и в размерах правого желудочка сердца. В Гр1 величина правого желудочка сердца в среднем на 0,9 см больше аналогичного показателя Гр2, $p < 0,001$.

Таблица 1. Эхокардиографические показатели в обследованных группах новорожденных детей

Показатель	Группа 1, n=107	Группа 2, n=56	Статистическая значимость
Частота сердечных сокращений, уд/мин, $M \pm SD$	$135,8 \pm 18,9$	$135,2 \pm 20,1$	$t=0,2$; $p=0,849$
Диаметр корня аорты, мм, $M \pm SD$	$10,2 \pm 1,1$	$10,0 \pm 1,7$	$t=0,8$; $p=0,433$
Размер левого предсердия, мм, $M \pm SD$	$12,2 \pm 1,7$	$11,9 \pm 1,6$	$t=1,2$; $p=0,232$
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм, $M \pm SD$	$18,5 \pm 1,6$	$18,1 \pm 1,6$	$t=1,7$; $p=0,095$
Размер правого предсердия, мм, $M \pm SD$	$15,3 \pm 2,8$	$14,2 \pm 1,6$	$t=1,8$; $p=0,080$
Размер правого желудочка, мм, $M \pm SD$	$9,2 \pm 1,5$	$8,3 \pm 1,1$	$t=4,1$; $p < 0,001$
Толщина межжелудочковой перегородки, мм, $M \pm SD$	$4,5 \pm 1,2$	$3,8 \pm 0,5$	$t=4,5$; $p < 0,001$
Толщина задней стенки левого желудочка, мм, $M \pm SD$	$3,1 \pm 0,6$	$2,7 \pm 0,5$	$t=3,6$; $p < 0,001$
Фракция укорочения, %, $M \pm SD$	$35,4 \pm 4,7$	$35,5 \pm 3,4$	$t=0,1$; $p=0,891$
Фракция выброса, %, Me (25–75 %)	$68,0 \pm 4,3$	$68,2 \pm 6,3$	$t=0,2$; $p=0,844$
Минутный объем кровообращения, л/мин, Me (25–75 %)	$0,9 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,3$	$t=1,0$; $p=0,315$
Ударный объем, мл, Me (25–75 %)	$7,1 \pm 1,5$	$6,8 \pm 1,7$	$t=1,3$; $p=0,186$
Конечно-диастолический объем, мм, $M \pm SD$	$10,3 \pm 2,4$	$10,1 \pm 2,5$	$t=0,5$; $p=0,627$

У новорожденных детей Гр1 гипертрофия МЖП наблюдалась в 51 случае (47,7%), в Гр2 в 2,4 раза реже (11 случаев – 19,6%, $\chi^2=11,09$, $p=0,001$). Отдельно нами выделены младенцы с толщиной МЖП 5 мм и более. В Гр1 таких пациентов было 33 (64,7% от всех детей данной группы, имеющих гипертрофию МЖП). В Гр2 гипертрофию МЖП 5 мм и более имел только один ребенок (9,1%) ($F=0,18$, $p=0,001$).

Результаты анализа ассоциации уровней гликированного гемоглобина у будущих мам во время беременности и частоты развития гипертрофии миокарда у их детей отражены в табл. 2. Установлено, что частота гипертрофии МЖП у детей, рожденных женщинами с уровнями HbA1c во 2-м и 3-м триместрах гестации 6,5% и более (Гр1а), статистически выше, чем у младенцев от матерей с целевыми показателями компенсации СД 1 типа (HbA1c менее 6,5%, Гр1б). В

исследовании J. Aman и соавт. (2011) не обнаружено связи между степенью компенсации сахарного диабета в период беременности и толщиной межжелудочковой перегородки сердца [1], в то время как в других работах частота регистрации гипертрофии миокарда при хорошем гликемическом контроле ниже [6].

Таблица 2. Частота гипертрофии межжелудочковой перегородки сердца у детей, рожденных матерями с СД 1 типа, в зависимости от уровня гликированного гемоглобина во время беременности

Триместр беременности	Матери с СД 1 типа, n		Гипертрофия МЖП у новорожденных детей, n (%)		Статистическая значимость
	Гр1а HbA1c \geq 6,5%	Гр1б HbA1c $<$ 6,5%	Гр1а	Гр1б	
1-й	65	32	34 (52,3)	12 (37,5)	$\chi^2=1,34$; p=0,247
2-й	48	50	29 (60,4)	13 (26,0)	$\chi^2=10,48$; p=0,001
3-й	63	43	36 (57,1)	15 (34,9)	$\chi^2=4,22$; p=0,040

При сравнительном анализе содержания лептина в пуповинной крови детей, рожденных матерями с СД1, и в группе сравнения получены следующие результаты. У детей от матерей с СД1 (n=83) медиана содержания лептина пуповинной крови равна 15,0 (6,4-31,2) нг/мл, в контрольной группе (n=19) данный показатель оказался в 4,1 раза меньше и составил 3,6 (1,4-5,8) нг/мл, U=249,0, p<0,001. Из данных научной литературы следует, что показатели лептина могут варьировать в широких пределах. Механизм действия данного белка и его эффекты на сегодняшний день до конца не изучены, но известно, что он положительно коррелирует с массой тела при рождении [7]. В исследовании Higgins M. и соавт. (2010) показано, что содержание лептина пуповинной крови возрастает при СД1 у матери.

Нами проанализировано содержание лептина в пуповинной крови детей матерей с СД1 в зависимости от их массы тела при рождении и от толщины МЖП. У детей с массой тела менее 4000 г (n=56, масса тела 3481,3 \pm 382,6 г) лептин пуповинной крови равен 11,5 (4,7–22,6) нг/мл, в группе детей с массой тела 4000 г и более (n=27, масса тела 4425,9 \pm 417,6 г) уровень лептина составил 21,0 (14,2-51,6) нг/мл, U=416,5, p<0,001, что отражено на рис. 1.

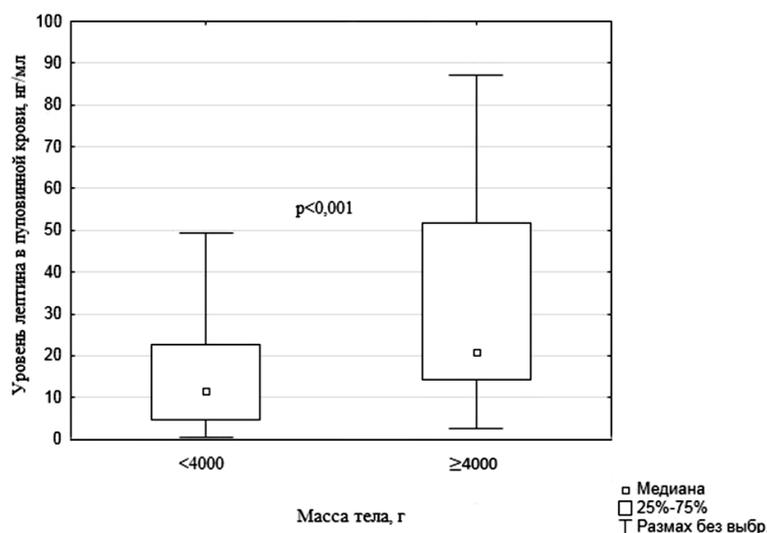


Рис. 1. Уровень лептина в пуповинной крови детей, рожденных матерями с СД1, в зависимости от массы тела при рождении, нг/мл

Сравнительный анализ уровня лептина в группе детей матерей с СД1 в зависимости от толщины МЖП представлен на рис. 2. Как видно из данных рисунка, содержание лептина в крови пуповины у детей, рожденных матерями с СД1, статистически значимо выше при наличии у младенцев выявленной гипертрофии МЖП. В группе детей с толщиной МЖП 4 мм и менее (n=48) уровень лептина составил 11,0 (5,0-20,8) нг/мл, у новорожденных с величиной МЖП более 4 мм (n=35) – 23,3 (12,0-49,1) нг/мл, U=506,0, p=0,002.

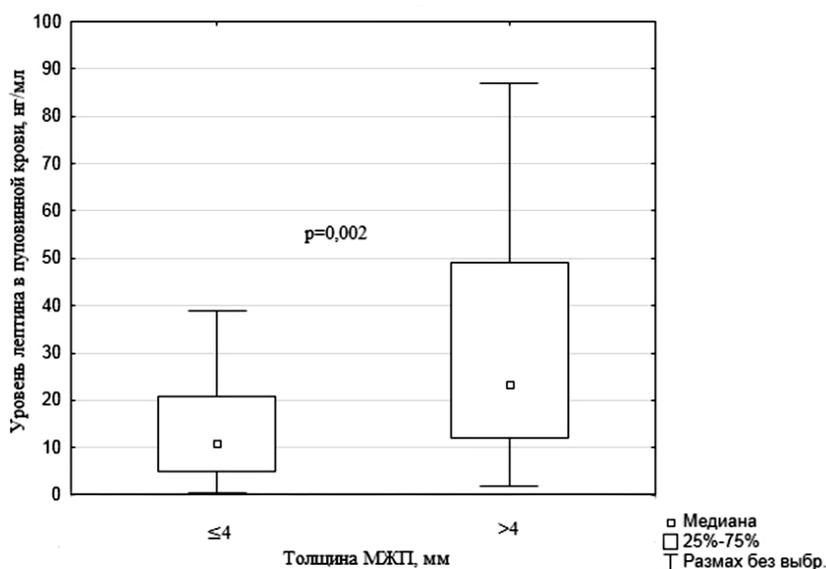


Рис. 2. Уровень лептина в пуповинной крови детей, рожденных матерями с СД1, в зависимости от толщины межжелудочковой перегородки сердца, нг/мл

Далее был проведен анализ потенциального влияния другого адипоцитокина – адипонектина на эхокардиографические характеристики детей в исследуемых группах. Уровень адипонектина в Гр1 (n=74) составил 25,3 (18,4-30,6) мкг/мл, в Гр2 (n=20) – 32,0 (22,8-51,6) мкг/мл (U=481,0, p=0,017), что представлено на рис. 3. Чтобы исключить возможный вклад величины массы тела детей при рождении, группы были стандартизированы по антропометрическим показателям. Медиана содержания адипонектина пуповинной крови у детей от матерей с СД1 (n=68) по-прежнему была значимо ниже и составила 25,3 (18,3-30,7) мкг/мл, в группе контроля (n=11) – 34,1 (20,7-50,2) мкг/мл (U=215,0, p=0,025).

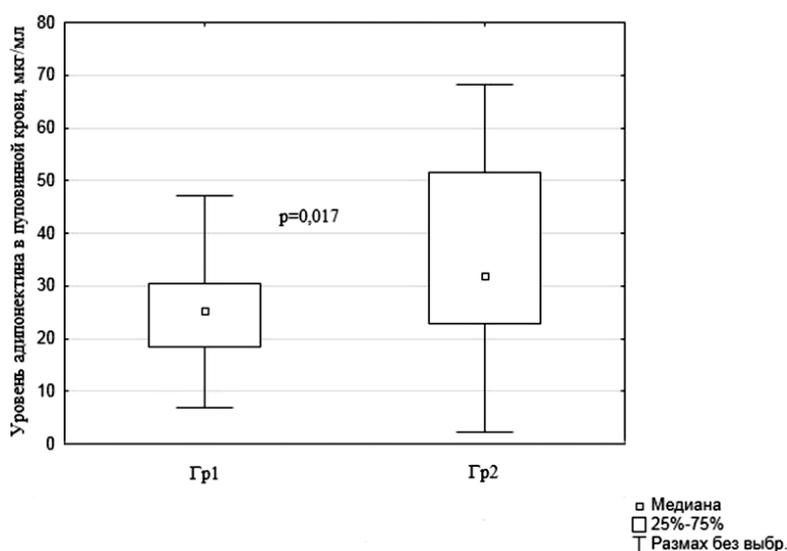


Рис. 3. Уровень адипонектина в пуповинной крови детей, рожденных матерями с СД1, и контрольной группой здоровых новорожденных, мкг/мл

При сравнительной оценке уровня адипонектина пуповинной крови детей, рожденных матерями с СД1, в зависимости от толщины МЖП установлено, что в подгруппе новорожденных с толщиной МЖП 4 мм и менее (n=42) медиана содержания адипонектина составила 27,4 (19,3-31,1) мкг/мл, в подгруппе детей с выявленной гипертрофией МЖП более 4 мм (n=32) уровень адипонектина был равен 24,2 (18,1-29,9) мкг/мл, U=534,0, p=0,134.

Выявлены ассоциации параметров адипоцитокинового статуса и эхокардиографических показателей обследованных детей. У новорожденных матерей с СД прослежены прямые корреляционные связи средней силы между концентрацией лептина пуповинной крови и

толщиной МЖП ($r=0,391$, $p<0,05$), ЗСЛЖ ($r=0,310$, $p<0,05$), а также статистически значимые взаимосвязи уровней пуповинного адипонектина с размерами МЖП и ЗСЛЖ ($r=-0,277$, $p<0,05$ и $r=-0,257$, $p<0,05$ соответственно).

В ходе исследования в Гр1 также проведена оценка ассоциации анализируемых адипоцитокинов в пуповинной крови новорожденных с общепринятым показателем метаболической компенсации СД1 (уровнем гликированного гемоглобина) у их матерей в 3-м триместре беременности. Так, в подгруппе 1а, где уровень HbA1c был 6,5% и более, содержание лептина составило 19,0 (11,0–39,0) нг/мл, в подгруппе 1б (HbA1c менее 6,5%) данный показатель был статистически значимо ниже (11,0 (5,0–22,0) нг/мл, $U=531,0$, $p=0,044$). Уровень адипонектина пуповинной крови в Гр1а составил 25,3 (18,4–30,6) мкг/мл, в Гр1б – 26,5 (19,2–31,2) мкг/мл, $U=531,0$, $p=0,498$. Установлены прямые корреляционные связи между уровнем гликированного гемоглобина в 3-м триместре у матерей с СД1 и концентрацией лептина в пуповинной крови их новорожденных детей ($r=0,319$, $p<0,05$).

Выводы

1. Гипергликемия матери оказывает влияние на внутриутробный рост и развитие плода, определяя не только риск врожденных пороков сердца, но и развитие гипертрофических изменений в миокарде. Дети матерей с СД1 в неонатальном периоде имеют статистически значимо большие значения толщины МЖП и задней стенки левого желудочка.
2. Маркеры адипоцитокинового статуса новорожденных связаны с некоторыми эхокардиографическими параметрами. Величина толщины МЖП более 4 мм у младенцев, рожденных матерями с СД1, статистически значимо ассоциирована с высокими уровнями лептина пуповинной крови ($p=0,002$). У новорожденных Гр1 прослежены корреляционные связи между уровнями лептина и адипонектина пуповинной крови и толщиной межжелудочковой перегородки.
3. Уровни гликированного гемоглобина матерей и адипоцитокинов детей могут рассматриваться дополнительными маркерами при оценке и прогнозировании сердечной функции у младенцев, рожденных матерями с СД1.
4. Анализ полученных результатов обосновывает целесообразность дальнейших исследований влияния маркеров метаболизма матери и ребенка на адаптацию сердечно-сосудистой системы детей от матерей с СД1.

Литература (references)

1. Aman J., Hansson U., Östlund I. et al. Increased fat mass and cardiac septal hypertrophy in newborn infants of mothers with well-controlled diabetes during pregnancy // *Neonatology*. – 2011. – V.100, N2. – P. 147-154.
2. Corrigan N., Brazil D.P., McAuliffe F. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy // *Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology*. – 2009. – V.85, N6. – P. 523-530.
3. Dervisoglu P., Kosecik M., Kumbasar S. Effects of gestational and pregestational diabetes mellitus on the foetal heart: a cross-sectional study // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2018. – V.38, N3. – P. 408-412.
4. Falqui S.G., Bardanzellu F., Mecarini F. et al. Could the E/A ratio be included in the cardiological evaluation of the offspring of diabetic mothers? A case-control study in South Sardinia // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 05.08.20. URL: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1798397>
5. Gutaj P., Sibiak R., Jankowski M. et al. The role of the adipokines in the most common gestational complications // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – V.21, N24. – Art. 9408.
6. Higgins M., Auliffe F.Mc. A review of maternal and fetal growth factors in diabetic pregnancy // *Current Diabetes Reviews*. – 2010. – V.6, N2. – P. 116-125.
7. Inoue M., Itabashi K., Nakano Y. et al. High molecular weight adiponectin and leptin levels in cord blood are associated with anthropometric measurements at birth // *Hormone Research in Paediatrics*. – 2008. – V.70, N5. – P. 268-272.
8. Paauw N.D., Stegeman R., de Vroede M. et al. Neonatal cardiac hypertrophy: the role of hyperinsulinism – a review of literature // *European Journal of Pediatrics*. – 2020. – V.179, N1. – P. 39-50.

9. Ranheim T., Haugen F., Staff A.C. et al. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2004. – V83, N3. – P. 341-347.
10. Yongfu Yu., Arah O.A., Liew Z. et al. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up // British Medical Journal. – 2019. – V.367. – Art. I6398.

Информация об авторах

Прилуцкая Вероника Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: 2489861@rambler.ru

Сукало Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Беларуси, заведующий 1-й кафедрой детских болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: child111@bsmu.by

Иванова Елена Владимировна – врач функциональной диагностики Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя». E-mail: alenaivanova-doc@yandex.ru

Деркач Татьяна Александровна – младший научный сотрудник НИЧ Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: dr.tatyanaderkach@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.33-002.2

14.01.08 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.13

ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА АССОЦИИРОВАННОГО С H. PYLORI У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ КОНСТИТУЦИИ

© Балко О.А., Сапожников В.Г.

*Тульский государственный университет, Медицинский институт, Россия, 300012, Тула, ул. Болдина, 128**Резюме*

Цель. Изучение конституциональных особенностей течения хронического гастродуоденита у детей и их возможное влияние на прогноз заболевания.

Методика. Обследовано 250 пациентов в возрасте 4-17 лет с диагнозом «Хронический гастродуоденит». Все пациенты разделены на 3 конституциональные группы по классификации М.В. Черноруцкого на основании индекса Пинье. Оценены анамнестические данные, данные объективного осмотра и лабораторно-инструментальных исследований. Проведена статистическая обработка полученных результатов, уровень достоверности $p < 0,05$.

Результаты. Выявлено, что астеники достоверно чаще страдают хроническим гастродуоденитом в сравнении с нормостениками и гиперстениками. Однако течение заболевания в данной конституциональной группе более легкое с развитием преимущественно поверхностного гастродуоденита по данным ФГДС, в отличие от нормостеников и гиперстеников, склонных к развитию гипертрофического и эрозивного поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Заключение. Несмотря на то, что конституциональная норма реакции, маркируемая определенным соматотипом, не изменяет сущности самой болезни, она позволяет выяснить конституционально-зависимые признаки болезни, придающие патологическому процессу индивидуальное выражение. Поскольку в развитии хронического гастродуоденита наследственно-конституциональный фактор является одним из важнейших, это и необходимо учитывать клиницисту в рамках индивидуального персонифицированного подхода к больному.

Ключевые слова: типы конституции, соматотип, хронический гастродуоденит, H. pylori, астеник, нормостеник, гиперстеник

CHRONIC GASTRODUODENITIS ASSOCIATED WITH H.PYLORI IN CHILDREN WITH DIFFERENT TYPES OF CONSTITUTION

Balko O.A., Sapozhnikov V.G.

*Tula State University, Medical Institute, 128, Boldina St., 300012, Tula, Russia**Abstract*

Objective. The research objective was to study the constitutional features of the course of chronic gastroduodenitis in children and their possible impact on the prognosis of the disease.

Methods. 250 patients aged 4-17 years with a diagnosis of chronic gastroduodenitis were examined. All patients were divided into 3 constitutional groups according to the classification of M.V. Chernorutsky based on the Pignet index. Anamnestic data, objective inspection data and laboratory-instrumental studies were evaluated. Statistical processing of the obtained results was carried out, confidence level $p < 0.05$.

Results. It was revealed that asthenics are significantly more likely to suffer from chronic gastroduodenitis compared to normosthenics and hypersthenics. However, the course of the disease in this constitutional group is lighter with the development of predominantly superficial gastroduodenitis according to FGDS, in contrast to normosthenics and hypersthenics, which are prone to the development of hypertrophic and erosive damage to the mucosa of the stomach and duodenum.

Conclusions. In spite of the fact that the constitutional norm of reaction marked defined somatotype does not change the essence of the disease, it allows to find out the constitutional and dependent symptoms of the disease giving to pathological process individual expression. As in development of the chronic gastroduodenitis the heritable and constitutional factor is one of the major, and the clinical physician needs to consider it within the individual personified approach to the patient.

Keywords: types of constitution, somatotype, chronic gastroduodenitis, *H. pylori*, asthenic, normosthenic, hypersthenic

Введение

Несмотря на современные требования к работе врача в рамках определенных стандартов, не следует забывать о персонализированном подходе к каждому пациенту, который базируется на оценке комплекса факторов (возраста, массы тела и др), поскольку только тогда представляется возможность в некоторых случаях даже разработать схему лечения пациента в соответствии с его индивидуальными данными. Конституциональный тип (соматотип) как раз является одной из таких характеристик, предающих человеку на всех уровнях, начиная с фенотипического, заканчивая молекулярно-генетическим, уникальность и индивидуальность [1, 5, 6, 8].

В патологиях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности при развитии хронического гастроуденита (ХГД), конституциональный фактор может сыграть существенную роль [3, 4]. Топография и строение органов пищеварения имеют соматотипические особенности, что подтверждается некоторыми инструментальными методиками. При выполнении рентгенологического исследования с контрастированием выделяют 3 формы желудка, соответствующие 3 типам конституции: у астеников – форма чашки, у гиперстеников – форма рога, у нормостеников – форма крючка. Косвенные данные об анатомическом строении на основании величины угла кардиальной вырезки получают при проведении ФГДС: у астеников он острый, у гиперстеников – тупой, а также при выполнении УЗИ-исследования с контрастированием по методике В.Г. Сапожникова во время изменения положения датчика относительно продольной оси тела [1, 5-8].

Помимо анатомических отличий, в некоторых работах отмечены конституциональные особенности синтеза гормонов, ферментов и прочих биологически активных веществ. В частности, нормостеники имеют более высокую концентрацию амилазы, гастрина, кальцитонина, альфа-, гамма-глобулинов. Гиперстеники склонны к увеличенному содержанию холестерина, триглицеридов, паратгормона. У астеников отмечено высокое содержание циклического гуанозинмонофосфата, пониженный уровень щелочной фосфатазы, кальция, неорганического фосфора [2].

Таким образом, конституциональный фактор в развитии любого заболевания, в том числе и ХГД, является важной и неотъемлемой частью, поэтому исследование зависимости особенностей течения ХГД у детей от типа конституции представлялось перспективным для изучения.

Цель исследования – изучение конституциональных особенностей течения хронического гастроуденита у детей и их возможное влияние на прогноз заболевания.

Методика

Обследовано 250 пациентов в возрасте 4-17 лет с диагнозом «Хронический гастроуденит», находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении ГУЗ «ТГКБ СМП им. Д.Я. Ваныкина». Выбор пациентов происходил случайно, после чего они были разделены на 3 группы, соответствующие трем конституциональным типам по классификации М.В. Черноуцко (астеники, нормостеники, гиперстеники) на основании индекса Пинье: $L - (P + T)$, где L – длина тела (в см), P – масса тела (в кг), T – окружность грудной клетки (в см). Замеры всех показателей осуществлялись по общепринятым методикам. У астеников индекс Пинье больше 30, у гиперстеников – меньше 10, у нормостеников колеблется от 10 до 30.

В каждой группе оценен возрастной, гендерный состав, особенности клинического течения заболевания, обсемененность бактерией *H. pylori* (НР), данные лабораторно-инструментальных исследований.

Для постановки диагноза «Хронический гастроуденит», помимо оценки клинико-анамнестических данных, всем пациентам проводилась ФГДС на основании подписания информированного добровольного согласия на проведение эндоскопического исследования. Для диагностики инфицированности бактерией НР у всех пациентов нами было использовано два подтверждающих метода в соответствии с рекомендациями согласительного совещания «Маастрихт-V» 2016 г., а также один вспомогательный: определение антигена бактерии в кале иммунохроматографическим методом, быстрый уреазный тест при выполнении ФГДС – проводился всем пациентам с использованием экспресс-теста АМА RUT, аммиачный дыхательный тест – проводился на базе педиатрического отделения ГУЗ ТГКБ СМП им. Д.Я. Ванькина с помощью компьютеризированного индикатора ХЕЛИК®-аппарат (производитель ООО «АМА»). Для оценки сопутствующих патологий органов ЖКТ всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование на аппарате GE Healthcare LOGIQ P5/A5/A5Pro.

Для выявления различий между независимыми выборками астеников, нормостеников и гиперстеников по исследуемым признакам проводилась статистическая обработка результатов исследования в программе STATISTICA 10.0 (фирма-производитель Stat-Soft® Inc., USA), реализующей функции всестороннего анализа и обработки данных в среде Windows, с использованием непараметрических статистических методов ввиду отсутствия нормальности распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Для оценки количественных переменных использовался критерий Краскела-Уоллиса, для оценки качественных переменных – критерий Хи-квадрат для произвольных таблиц. Уровень достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходя из полученных результатов, 44% составили группу астеников (110 человек), 28% – нормостеников (70 человек), 28% – гиперстеников (70 человек). Таким образом, нами были подтверждены уже существующие данные о том, что астеники достоверно чаще страдают ХГД, в отличие от нормостеников и гиперстеников ($\chi^2=19,200$, $df=2$, $p < 0,001$). Выявлено, что средний возраст пациентов страдающих ХГД составляет $12,35 \pm 3,44$ лет. При этом девочки болеют чаще мальчиков: 62,8% (157 человек) против 37,2% (93 человека) соответственно (фэмп=5,789, $p < 0,01$). Отмечено, что данное распределение справедливо по отношению ко всем конституциональным группам.

Предпосылки к частому проявлению ХГД именно в данной возрастной категории многофакторны и включают в себя комплекс физиологических и психологических перестроек, присущих подросткам, а именно: гормональные изменения, связанные с процессом полового созревания, завершение основных этапов формирования фенотипа, изменение эмоционально-смысловых доминант, повышенные учебные нагрузки, особенно в экзаменационный период, а также нарушение пищевого поведения (отсутствие полноценного горячего питания в учебных заведениях, быстрые перекусы), появление вредных привычек.

Для выявления провоцирующих обострение ХГД факторов у представителей разных соматотипов, которые могут оказывать влияние на компенсаторно-приспособительные возможности организма и вносить вклад в патогенетические механизмы развития заболевания, был проведен анализ данных анамнеза заболевания (табл. 1).

Таблица 1. Распределение факторов, провоцирующих обострение Н.pylogi-ассоциированного хронического гастроуденита у детей, в зависимости от типа конституции (в % по отношению ко всей исследуемой группе и в абсолютных величинах, n)

Факторы	Астеники (N=110)		Нормостеники (N=70)		Гиперстеники (N=70)		Все пациенты (N=250)		χ^2	df	p
	%	n	%	n	%	n	%	n			
Нарушение диеты	54,54	60	70	49	67,14	47	62,4	156	5,287	2	0,072
Стрессовый фактор	12,73	14	20	14	20	14	16,8	42	2,331	2	0,312
Спонтанно	34,55	38	15,71	11	17,14	12	24,4	61	10,999	2	0,005

При этом фактором обострения заболевания выступает, как правило, пищевая погрешность. Было отмечено, что у астеников нарушения пищевого поведения в меньшей степени приводят к развитию клинической симптоматики, чем у нормостеников и гиперстеников, напротив, достоверно чаще проявления заболевания возникают спонтанно, без видимых провоцирующих

факторов, что свидетельствует об их изначальной эндогенной конституциональной предрасположенности.

Переходя к оценке клинических проявлений, можно сказать, что в 96% первым симптомом клинической манифестации обострения, свидетельствующим о начале заболевания у всех пациентов, является боль в животе различной локализации. Объективный осмотр пациентов осуществлялся нами по классической схеме обследования больного, страдающего гастропатологией с оценкой внешнего вида, ротовой полости, проведением пальпации живота. Достоверных конституциональных отличий данных объективного осмотра нами не обнаружено. У большинства пациентов всех соматотипов при оценке изменений ротовой полости обращает на себя внимание умеренно обложенный налетом язык. Пальпаторно болевой синдром типичен для обострения НР-ассоциированного ХГД с локализацией в эпигастрии и околопупочной области, реже – с иррадиацией по всем отделам живота.

Решающим исследованием в постановке диагноза являлось проведение ФГДС, по результатам которого у всех обследованных пациентов был диагностирован гастродуоденит. Представлялось важным изучить конституциональные различия в степени выраженности воспаления и особенностях морфологических изменений слизистой оболочки желудка. Большинство пациентов склонны к развитию поверхностного гастродуоденита с сопутствующим дуоденогастральным рефлюксом, однако обнаружены и некоторые конституциональные особенности (табл. 2, 3).

Таблица 2. Данные ФГДС у детей с Н. pylori-ассоциированным хроническим гастродуоденитом в зависимости от типа конституции (в % по отношению ко всей исследуемой группе и в абсолютных величинах, n)

Данные	Астеники (N=110)		Нормостеники (N=70)		Гиперстеники (N=70)		Все пациенты (N=250)		χ^2	df	p
	%	n	%	n	%	n	%	n			
Тип гастродуоденита											
Поверхностный	80	88	65,71	46	74,29	52	74,4	186	5,225	2	0,074
Гипертрофический	9,09	10	18,57	13	7,14	5	11,2	28	5,457	2	0,065
Эрозивный	10,91	12	15,71	11	18,57	13	14,4	36	4,980	2	0,084

Таблица 3. Данные ФГДС у детей с Н. pylori-ассоциированным хроническим гастродуоденитом в зависимости от типа конституции (в % по отношению ко всей исследуемой группе и в абсолютных величинах, n)

Данные	Астеники (N=110)		Нормостеники (N=70)		Гиперстеники (N=70)		Все пациенты (N=250)		χ^2	df	p
	%	n	%	n	%	n	%	n			
Сопутствующие изменения эзофаго-гастральной зоны											
ГЭР с эзофагитом	7,27	8	4,29	3	11,43	8	7,6	19	2,573	2	0,277
ГЭР без эзофагита	9,09	10	2,85	2	0	0	4,8	12	8,540	2	0,014
Недостаточность кардии	5,45	6	1,43	1	4,29	3	4	10	1,826	2	0,402
ГПОД	1,82	2	0	0	1,43	1	1,2	3	1,236	2	0,540
ДГР	18,18	20	15,71	11	37	6	14,8	37	2,498	2	0,287

Примечание. ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс, ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ДГР – дуоденогастральный рефлюкс

Астеники склонны преимущественно к более легкому течению заболевания с развитием поверхностного гастродуоденита, в то время как нормостеники страдают чаще гипертрофическим и эрозивным гастродуоденитом, а гиперстеники – преимущественно эрозивным (рис). При этом в числе сопутствующих состояний астеники достоверно чаще имеют гастроэзофагеальный рефлюкс без развития эзофагита. Гиперстеники же склонны к развитию ГЭР с эзофагитом.

С целью оценки сопутствующих нарушений со стороны гепатобилиарной зоны и поджелудочной железы всем пациентам было проведено УЗИ органов брюшной полости. В ходе чего было отмечено, что косвенные признаки гастрита (избыток секрета в просвете желудка натошак) достоверно чаще ($\chi^2=8,754$, $df=2$, $p=0,013$) отмечаются у астеников в сравнении с нормостениками и гиперстениками. Такая выявляемость, на наш взгляд, обусловлена преимущественно анатомическими особенностями строения пациентов астенического типа телосложения, в результате чего доступность и показательность исследования увеличивается.

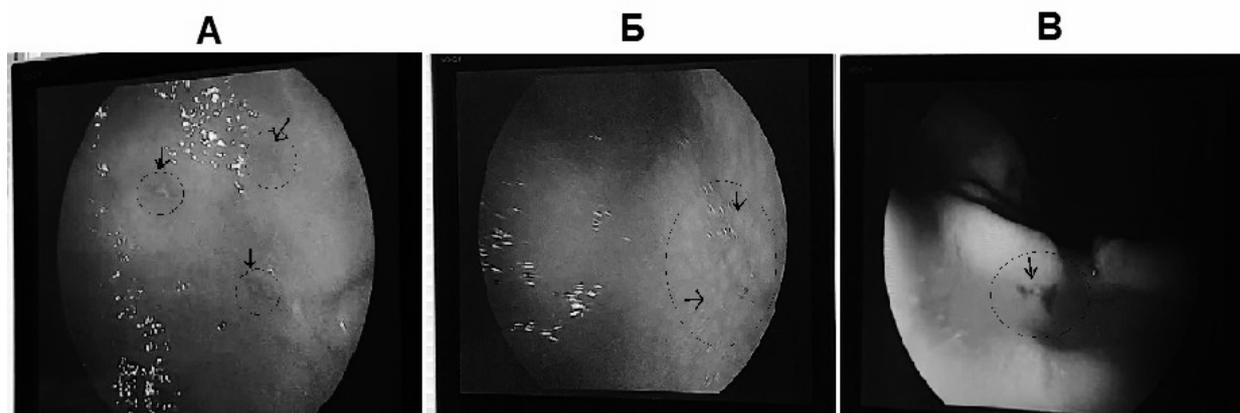


Рис. А – эндоскопические изменения слизистой оболочки желудка у ребенка 12 лет с поверхностным гастродуоденитом (стрелки указывают на зоны воспаления слизистой оболочки желудка). Б – эндоскопические изменения слизистой оболочки желудка у ребенка 15 лет с гипертрофическим гастродуоденитом (стрелками отмечены очаги гипертрофии слизистой оболочки желудка). В – эндоскопические изменения слизистой оболочки желудка у ребенка 17 лет с эрозивным гастродуоденитом (стрелки направлены на эрозии слизистой оболочки желудка)

Выше приведенные данные показывают необходимость учета типов конституции у детей в возрасте 4-17 лет страдающих ХГД, ввиду наличия конституциональных особенностей течения и проявления заболевания. Перспективы дальнейшего изучения этой проблематики подразумевают оценку индивидуальной соматотипической реакции на проводимую терапию с выявлением возможных различий в эффективности лечения у астеников, нормостеников и гиперстеников.

Выводы

1. Астеники достоверно чаще страдают ХГД в сравнении с нормостениками и гиперстениками. При этом средний возраст пациентов страдающих ХГД составляет $12,35 \pm 3,44$ лет. Девочки болеют чаще мальчиков, и данное распределение справедливо по отношению ко всем конституциональным группам.
2. Провоцирующим фактором обострения заболевания выступает, как правило, пищевая погрешность среди всех конституциональных групп. Но у астеников достоверно чаще проявления заболевания возникают спонтанно, что свидетельствует об их изначальной эндогенной конституциональной предрасположенности.
3. По результатам ФГДС астеники склонны преимущественно к более легкому течению заболевания с развитием поверхностного гастродуоденита, в то время как нормостеники страдают чаще гипертрофическим и эрозивным гастродуоденитом, а гиперстеники – преимущественно эрозивным.
4. Астеники, несмотря на склонность к развитию ХГД, переносят заболевания в более легкой форме с развитием поверхностного поражения слизистой оболочки, в то время как нормостеники и гиперстеники, страдая этой патологией реже, имеют более тяжелые проявления, в виде эрозивного и гипертрофического поражения.

Литература (references)

1. Богомолец А.А. Введение в учение о конституциях и диатезах. – Москва: Наркомздрав РСФСР, 1929. – 174 с. [Bogomolec A.A. *Vvedenie v uchenie o konstituciyah i diatezah*. Introduction to the doctrine about constitutions and diathesis. – Moscow: Narkomzdrav RSFSR, 1929. – 174 p. (in Russian)]
2. Григорович О.А. Желудочная секреция у людей разных типов телосложения в условиях ее стимулирования и ингибирования // Физиология человека. – 1998. – Т.24, №2. – С. 117-121. [Grigorovich O.A. *Fiziologiya cheloveka*. Human physiology. – 1998. – V.24, N2. – P. 117-121. (in Russian)]

3. Запруднов А.М. Гастродуоденит у детей (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 1985. – 486 с. [Zaprudnov A.M. *Gastroduodenit u detej (patogenez, klinika, diagnostika, lechenie) (doctoral dis.)*. Gastroduodenitis at children (a pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment) (Doctoral Thesis). – Moscow, 1985. – 486 p. (in Russian)]
4. Калинин А.В. Хронический гастрит. В книге: Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. – Москва: Миклош, 2007. – С. 59-92. [Kalinin A.V. *Hronicheskiy gastrit. V knige: Gastroehnterologiya i gepatologiya: diagnostika i lechenie*. Chronic gastritis. In the book: Gastroenterology and hepatohepatology: diagnostics and treatment. – Moscow: Miklosh, 2007. – P. 59-92. (in Russian)]
5. Клак Н.Н., Горбунов Н.С., Самотесов П.А. и др. К вопросу учения о конституции человека // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – №16 (111). – С. 33-39. [Klak N.N., Gorbunov N.S., Samotesov P.A. i dr. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Medicina. Farmaciya*. Scientific sheets of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmaceutics. – 2011. – N16 (111). – P. 33-39. (in Russian)]
6. Николаев В.Г. Методы изучения изменчивости морфофункционального статуса человека в отечественной биомедицинской антропологии // Актуальные проблемы морфологии: сборник научных трудов / Под ред. В.Г. Николаева. – Красноярск, 2008. – Вып.7. – С. 89-93. [Nikolaev V.G. *Aktual'nye problemy morfologii: sbornik nauchnyh trudov / Pod red. V.G. Nikolaeva*. Current problems of morphology: collection of scientific works / Ed. V.G. Nikolaev. – Krasnoyarsk, 2008. – Iss.7. – P. 89-93. (in Russian)]
7. Сапожников В.Г. Современные методы диагностики и лечения гастродуоденальной патологии у детей / Под ред. В.Г. Сапожникова. – Архангельск: Правда Севера, 1997. – 263 с. [Sapozhnikov V.G. *Sovremennye metody diagnostiki i lecheniya gastroduodenal'noj patologii u detej / Pod red. V.G. Sapozhnikova*. The modern methods of diagnostics and treatment of gastroduodenal pathology at children. – Arkhangelsk: Truth of the North, 1997. – 263 p. (in Russian)]
8. Сергеев Ю.С. Конституция человека, конституциональные типы, аномалии конституции и диатезы у детей // Педиатрия. – 2005. – №5. – С. 67-71. [Sergeyev Yu.S. *Pediatrija*. Pediatrics. – 2005. – N5. – P. 67-71. (in Russian)]

Информация об авторах

Балко Ольга Александровна – преподаватель кафедры педиатрии Медицинского института ФБГОУ «Тульский государственный университет». E-mail: Helga010616@yandex.ru

Сапожников Владимир Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института ФБГОУ «Тульский государственный университет». E-mail: vladim1409@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.36-073.756.8 14.01.09 Инфекционные заболевания 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.14

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕСКОНТРАСТНОЙ ASL-ПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ ПРИ МРТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

© Симакина Е.Н., Морозова Т.Г.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Оценить дифференциально-диагностическое значение бесконтрастной ASL-перфузии печени при МРТ для пациентов с вирусными гепатитами (ВГ).

Методика. Обследовано 115 пациентов с ВГ В, С и В+С. Пациенты были распределены по степени активности и степени тяжести. Среди них 72 (64,3%) мужчин и 40 (35,7%) женщины, 49,7±2,3 года. Было проведено: УЗИ, клиническая эластография, бесконтрастная ASL-перфузия печени при МРТ, биопсия печени.

Результаты. Была разработана ASL-шкала для диффузных заболеваний печени вирусной этиологии. ASL-шкала IV типа и показатели кровотока в печеночной артерии (HBF) от 151 до 50 мл/100г/мин свидетельствуют о наличии ВГ (AUROC=0,919 (95%ДИ 0,867-0,935)). Для ASL-карты IV типа разработаны подтипы: нормокинетический, гипокинетический, гиперкинетический. При динамическом наблюдении за пациентами были разработаны критерии оценки риска прогрессирования фиброза печени и развития портальной гипертензии по данным количественной и качественной оценок ASL-перфузии печени.

Заключение. Дифференциально-диагностическую значимость имеют качественные и количественные показатели бесконтрастной ASL-перфузии печени МРТ у пациентов с ВГ. ASL-перфузионная карта IV типа, показатели кровотока в печеночной артерии (HBF) от 151 до 50 мл/100г/мин являются дифференциально-диагностическим критерием при ВГ (AUROC=0,919 (95%ДИ 0,867-0,935)). Показатели кровотока в печеночной артерии (HBF) и брюшном отделе аорты (ABF) имеют высокую диагностическую и прогностическую значимость в оценке риска прогрессирования фиброзного процесса (AUROC=0,885 (95%ДИ 0,857-0,902)) и риска развития портальной гипертензии (AUROC=0,909 (95%ДИ 0,875-0,915)). Для пациентов с ВГ диагностическая и прогностическая значимость бесконтрастной ASL-перфузии печени: при поступлении - AUROC = 0,865 (95% ДИ 0,843 - 0,928), в динамическом наблюдении - AUROC = 0,915 (95% ДИ 0,881 - 0,946).

Ключевые слова: ASL-перфузия, магнитно-резонансная томография, вирусные гепатиты

DIFFERENTIAL-DIAGNOSTIC VALUE OF NON-CONTRAST ASL - LIVER PERFUSION IN MRI IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS

Simakina E.N., Morozova T.G.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the differential diagnostic value of non-contrast ASL - liver perfusion on MRI in patients with viral hepatitis (VH).

Method. 115 patients with VH B, C and B + C were examined. The patients were divided according to the degree of activity and severity. Among them, 72 (64.3%) were men and 40 (35.7%) were women, 49.7±2.3 years. Ultrasound examination, clinical elastography, non-contrast ASL - liver perfusion with MRI, liver biopsy were performed.

Results. An ASL - scale was developed for diffuse liver diseases of viral etiology. Type IV ASL- scale and hepatic artery blood flow (HBF) values from 151 to 50 ml / 100g / min indicate the presence of VH (AUROC=0.919 (95% CI 0.867-0.935)). Subtypes were developed for type IV ASL-map: normokinetic, hypokinetic, and hyperkinetic. During the dynamic follow - up of patients, criteria for assessing the risk of progression of liver fibrosis and the development of portal hypertension were developed based on quantitative and qualitative assessments of ASL-perfusion of the liver.

Conclusion. Qualitative and quantitative indicators of contrast-free ASL – perfusion of the liver MRI in patients with VH are of differential diagnostic significance. ASL-perfusion map of type IV, blood flow in the hepatic artery (HBF) from 151 to 50 ml/100g / min are the differential diagnostic criterion for VH (AUROC=0.919 (95% CI 0.867-0.935)). Indicators of blood flow in the hepatic artery (HBF) and abdominal aorta (ABF) have high diagnostic and prognostic significance in assessing the risk of progression of the fibrous process (AUROC=0.885 (95% CI 0.857-0.902)) and the risk of portal hypertension (AUROC=0.909 (95% CI 0.875-0.915)). For patients with VH, diagnostic and prognostic significance of contrast – free ASL-perfusion of the liver: at admission - AUROC = 0.865 (95% CI 0.843-0.928), in dynamic follow - up - AUROC = 0.915 (95% CI 0.881-0.946).

Keywords: ASL-perfusion, magnetic resonance imaging, viral hepatitis

Введение

Вирусные гепатиты (ВГ) – группа острых и хронических вирусных заболеваний печени, которые вызываются вирусами гепатитов [3]. Эти вирусы становятся причиной воспаления печени, исходом которого может быть, как полное выздоровление, так и развитие фиброза (цирроза), гепатоцеллюлярной карциномы (рака печени) и смерть. Вирусы гепатитов достаточно разнородны по строению и устойчивости в окружающей среде. ВГ представлены на всех континентах [11]. Ими могут заразиться люди любого возраста. Заболеваемость в мировых масштабах огромна и охватывает не менее 500 млн человек. Подавляющее большинство случаев ВГ протекает бессимптомно или малосимптомно (незначительная и непродолжительная вялость, слабость, снижение аппетита, тяжесть в животе) [3, 4]. Задача прогнозирования естественного течения на современном этапе медицины окончательно не решена и требует комплексного подхода, используя не только клинико-лабораторные показатели, но и с привлечением современных лучевых методов диагностики [4].

В печеночной дольке располагаются центральные вены, в области полюсов дольки – портальный тракт с триадой сосудов. Все перечисленное составляет три зоны ацинуса: зона 1 – перипортальная, где кровь наиболее обогащена кислородом и при этом наиболее подвержена повреждениям от вирусных частиц, поступающих в печень с кровью; в этой зоне осуществляются основные процессы метаболической функции; зоны 2 – промежуточная; зона 3 – центральная, расположенная ближе к центральной вене, клетки этой зоны подвержены ишемическому воздействию [1]. Следовательно, наиболее ранние изменения в структуре гепатоцита, начинается с его периферических микроструктур, проявляющееся процессом нарушения микроциркуляторного русла. Ранняя диагностика, динамическое наблюдение за пациентами с ВГ состоит в использовании лабораторных тестов, проведении ультразвукового исследования печени и селезенки с доплеровским исследованием сосудов, эластографии [9]. Обладая клиническими особенностями течения, ВГ длительное время остаются бессимптомными, а изменения, которые диагностируются в процессе течения заболевания в биохимическом анализе крови (например, синдром цитолиза и т.д.) свидетельствуют о имеющихся нарушениях не только микроциркуляторного уровня, но и внутри- и внеклеточного. Последующая репликация вируса гепатита способствует снижению доставки кислорода в ткань печени (зона 1), затем развитию фиброза, коллатерального кровотока [1]. Системы фибро-тестов доступны не во всех лечебных учреждениях, в следствие экономической составляющей, в ряде случаев отражают процесс фиброза, происходящий в других органах и системах. Эластографические методики, которые входят в обязательный диагностический алгоритм пациентов с ВГ, с целью выявления фиброзного процесса позволяют ответить врачу лучевой диагностики и инфекционисту в основном на один вопрос – есть/нет фиброз, но любой инородный компонент в макроорганизме вызывает реакцию гиперемии, воспаления, в последующем запуская каскад других патогенетических механизмов [9]. В площади структуры всей паренхимы печени сосудистый компонент играет важное значение для получаемых эластографических данных, так как повышенное кровенаполнение зоны исследования может привести к ложноположительным данным о стадии фиброзного процесса в печени. Для проведения биопсии соответственно на ранних сроках, требуются строгие показания и результат эластографии, что может привести к необоснованному проведению инвазивной процедуры. Следовательно, необходим поиск такого метода, который позволит неинвазивно судить о нарушении микроциркуляторного русла печени, укажет на оптимальные сроки проведения эластографии с целью оценки только фиброзного компонента.

Бесконтрастная ASL (arterial spin labeling) перфузия – это метод магнитно-резонансной томографии (МРТ), который не требует внутривенного введения контраста, вместо этого он использует способность МРТ магнитно маркировать артериальную кровь под пластиной визуализации [7, 8]. Это неинвазивный и неионизирующий метод МРТ, который измеряет

перфузию тканей (кровоток), используя магнитно-меченые протоны воды артериальной крови в качестве эндогенного индикатора. ASL-перфузия отражает скорость доставки кислорода, питательных веществ в ткань за определенный временной промежуток, играющее важное значение в первую очередь для перипортальной зоны печеночной паренхимы [10].

Цель исследования оценить дифференциально-диагностическое значение бесконтрастной ASL-перфузии печени при МРТ для пациентов с вирусными гепатитами.

Методика

С сентября 2019 по апрель 2021 гг. обследовано 115 пациентов с ВГ В, С и В+С (стационарное и амбулаторное звено). Диагноз «хронический гепатит» устанавливался на основании анамнеза (в том числе, тщательно выяснялась давность заболевания и наиболее вероятный путь инфицирования), клинических данных и сохранения специфических маркеров по данным ИФА (HBsAg, HBeAg, a/HBeAg, a/HBcor сумм; a/HCV сумм, a/HCVcor IgM, a/HCVcor сумм, a/HCVns3, a/HCVns4, a/HCVns5) и ПЦР (HBV ДНК качественно и количественно. Больные хроническим ВГ дополнительно были обследованы на маркеры HDV для исключения микст-инфекции. Обострение заболевания фиксировалось при повышении уровня АлАт выше верхней границы нормы.

Пациенты были распределены по степени активности и степени тяжести течения ВГ. Среди них 73 (63,5%) мужчин и 42 (36,5%) женщины, средний возраст пациентов составил $49,8 \pm 2,3$ года. (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от этиологических форм вирусных гепатитов, степени активности, степени тяжести (n=115)

Клинические формы	Степень активности		
	минимальная, абс. (%)	умеренная, абс. (%)	высокая, абс. (%)
ВГ В (n=49)	19 (38,8)	17 (34,7)	13 (26,5)
ВГ С (n=40)	13 (32,5)	18 (45)	9 (22,5)
ВГ В+С (n=26)	10 (38,5)	7 (26,9)	9 (34,6)
Всего	42 (36,5)	42 (36,5)	31 (27)
Клинические формы	Степень тяжести		
	легкая, абс. (%)	средняя, абс. (%)	тяжелая, абс. (%)
ВГ В (n=49)	17 (34,7)	18 (36,7)	14 (28,6)
ВГ С (n=40)	15 (37,5)	19 (47,5)	6 (15)
ВГ В+С (n=26)	8 (29,2)	11 (45,8)	7 (25)
Всего	40 (34,8)	48 (41,7)	27 (23,5)

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 2,5 лет, с использованием инструментальных методов диагностики: УЗИ, клиническая эластография (транзиентная, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волной), бесконтрастная ASL-перфузия печени при МРТ, биопсия печени (табл. 2).

Таблица 2. Инструментальные методы исследования для пациентов с вирусными гепатитами (n=115)

Методы инструментальной диагностики	Количество пациентов	
	абс.	%
Вирусные гепатиты (n=115)		
Ультразвуковое исследование ОБП с цветовым доплеровским картирование v. portae и v.lienalis	115	100
Клиническая эластография	93	80,8
ASL-перфузия печени при магнитно-резонансной томографии	115	100
Трепан-биопсия печени	64	55,6

При проведении ASL-перфузии печени при МРТ (1,5Tc, Vantage Titan), пациенты находились в горизонтальном положении, на передней брюшной стенке располагалась абдоминальная катушка, с прицельным охватом печени; датчик дыхательной синхронизации, устанавливался в месте

максимальной точки свободного вдоха, оцениваемый визуально по движениям передней брюшной стенки. Использование датчика дыхательной синхронизации играло важное значение при получении взвешенных МР-изображений (T1, T2), когда пациент получал команды «вдох-выдох». ASL-перфузия печени проводилась при свободном дыхании. После получения требуемых МР-изображений, процедуры ASL-перфузии печени, проводилась постпроцессинговая обработка, заключающаяся в получении количественных и качественных показателей ASL-перфузии печени (рис. 1).



Рис. 1. Структура алгоритма подготовки и проведения МР – последовательности бесконтрастной ASL-перфузии печени: А – укладка пациента в МР – томографе (1,5 Тесла); Б – постпроцессинговая обработка изображений ASL-перфузии печени при МРТ (качественная и количественная оценки)

Была проведена статистическая обработка результатов исследования в стандартной программе Statisticafor Windows, версия 4.0. Корреляционный анализ проводился путем вычисления рангового коэффициента корреляции Спирмена. В качестве вероятности ошибки применялась величина $p < 0,05$. Использовался ROC – анализ, расчет площади под кривой – AUROC, что дало возможность оценки чувствительности и специфичности ASL-перфузии печени при МРТ, при поступлении и в динамическом наблюдении за пациентами.

Результаты исследования

Дизайн исследования предусматривал три этапа: постановка клинического диагноза (ВГ), лучевые методы исследования, проведение референтного метода; третий этап предусматривал решение консилиума врачей (врач лучевой диагностики, врач-инфекционист/гепатолог) вопроса о кратности проведения ASL-перфузии печени (рис. 2).

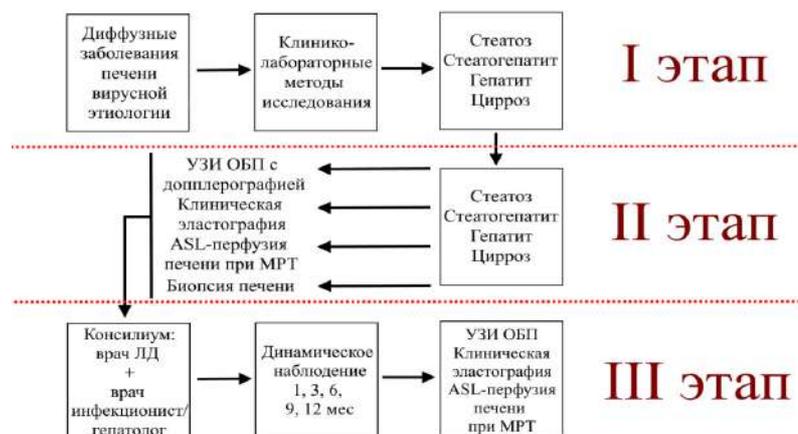


Рис. 2. Дизайн обследования пациентов с ВГ при включении в алгоритм обследования бесконтрастной ASL-перфузии печени при МРТ

Последовательности имели строго аксиальное позиционирование срезов для построения их срез в срез с перфузией (толщина срезов 5 мм и межсрезовой интервал 3 мм, количеством 26-30, FOV 24-43 см (по обстоятельствам - прямоугольником FOV, TR 6,2 м/с, TE 2,4 м/с, матрица 64x64). Длительность сканирования – 7-15 мин. Для расчета перфузии паренхимы печени на серой ASL – картер маркер устанавливают на область печеночной артерии, референтной зоной является брюшной отдел аорты. После получения приблизительно 60 объемов контрольных меток для усреднения интенсивности сигнала попарное вычитание этих 2 изображений дает карты перфузии печеночной ткани (HBF) и брюшного отдела аорты (ABF), выраженные в единицах мл/100 г/мин. ASL-перфузия печени при МРТ исследуемым проводилась при поступлении, через 15 дней, 1, 3, 6, 9, 12 мес, в последующем 1 раз в год, при необходимости частота увеличивалась.

Раскрашенный многосекционный формат ASL-карт, сгенерированный в нашем протоколе обработки обеспечивал легкую интерпретацию рисунка, который может быть быстро соотнесен с анатомическими МР-изображениями. Серые карты HBF имеют полную возможность пространственной перекрестной привязки со стандартными анатомическими МР-изображениями. На основании пиксельных карт ASL-перфузии печени была разработана ASL-шкала для диффузных заболеваний печени вирусной природы, в сопоставлении с данными клинической эластографии и биопсии. Шкала представляет собой трехцветный тип окрашивания, где красный оттенок – кровоток в паренхиме печени, зеленый – неизмененная паренхима, синяя – фиброзный процесс. Результаты качественной оценки ASL-перфузии печени были сопоставлены со степенью выраженности фиброзного процесса по данным биопсии (табл.3, рис. 3).

Таблица 3. Сопоставление результатов ASL-перфузии и клинической эластографии печени

Шкала ASL-перфузии печени*/**	Клиническая эластография*/***	Биопсия**/*** (шкала METAVIR)	Клиническая форма ДЗП вирусной этиологии
I	F0	F0	Норма
II	F0 – F1	F0	Стеатоз
III	F1 – F2	F1	Стеатогепатит/гепатит
IV	F2 – F3	F2 / F3	Гепатит
V	F3 – F4	F4	Цирроз

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,05$

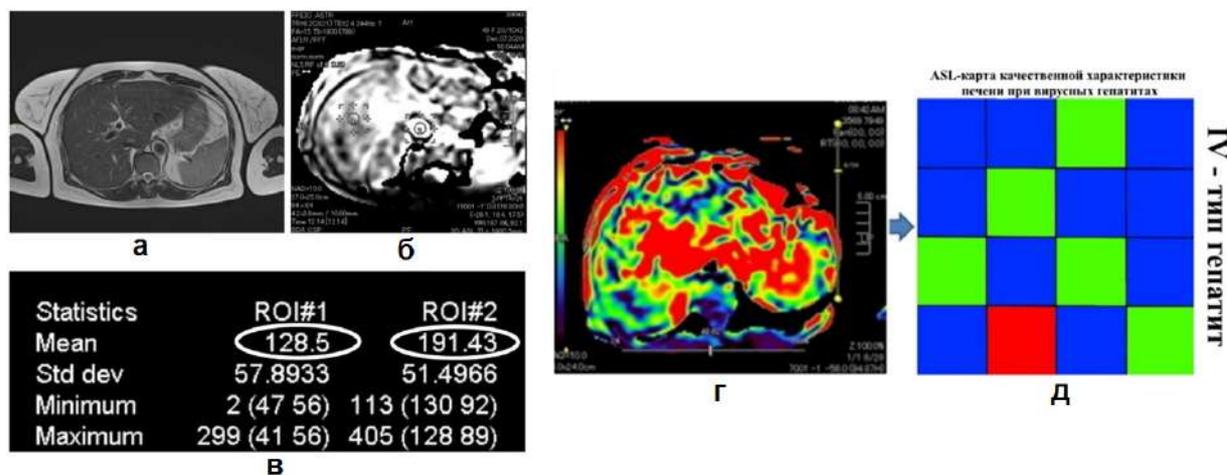


Рис. 3. Мультимодальный подход в оценке последовательности ASL-перфузия печени при МРТ у пациента 47 лет, с диагнозом вирусный гепатит В: а – T2 ВИ, аксиальный срез; б – серая карта ASL-перфузии печени (1 – печеночная артерия, 2 – брюшной отдел аорты); в – статистическая ASL-карта, HBF=128,5 мл/100г/мин; г – цветная карта ASL-перфузии печени; д – графическая ASL-шкала перфузии печени IV

Мультимодальный подход с последовательностью ASL-перфузии позволил определить диагностическое значение количественных показателей для пациентов с ВГ. Данные результатов ASL-перфузии печени, клинической эластографии в сопоставлении с референтным методом для пациентов с ВГ в стадии ремиссии представлены в таблице 4 (табл. 4).

Таким образом, была выявлена достоверность результатов шкалы ASL-перфузии печени с данными клинической эластографии и биопсии для пациентов ($p < 0,05$). Следовательно, о наличии вирусного гепатита свидетельствует ASL-перфузионная карта IV типа и показатели HBF от 151 до

50 мл/100г/мин (AUROC=0,919 (95%ДИ 0,867-0,935)). Для ASL-карты IV типа были разработаны подтипы: нормокинетический, гипокинетический, гиперкинетический, отражающие особенности кровотока в паренхиме печени. Поэтому, при динамическом наблюдении за пациентами на следующем этапе были разработаны критерии оценки риска прогрессирования фиброза печени и развития портальной гипертензии по данным количественной и качественной оценок ASL-перфузии печени.

Таблица 4. Результаты ASL-перфузии печени, клинической эластографии в диагностике фиброзного процесса у пациентов с вирусными гепатитами

Показатели объемного печеночного кровотока по данным ASL –перфузии печени (n=115)*	Клиническая эластография(n=115)*/**	Биопсия (n=64)**
151-140 мл/100г/мин	F0	F0
139-124 мл/100г/мин	F0-F1	F0
123-119 мл/100г/мин	F1 – F2	F1
118-82 мл/100г/мин	F2 – F3	F2
81-51 мл/100г/мин	F3 – F4	F3
Менее 50 мл/100г/мин	F4	F4

Примечание: * – $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Для данных критериев сопоставлялись показатели кровотока в печеночной артерии (HBF) и брюшном отделе аорты (ABF): если кровоток в печеночной артерии был меньше кровотока в аорте, ASL-карта нормокинетического типа («мозаичный» тип окрашивания) – нет риска прогрессирования фиброза печени, гипокинетического типа (синий тип окрашивания) – есть риск прогрессирования фиброзного процесса (AUROC=0,885 (95%ДИ 0,857-0,902)) (рис. 4, рис. 5). При превалировании показателей HBF над ABF, ASL – карта гиперкинетического типа – высокий риск развития портальной гипертензии (AUROC=0,909 (95%ДИ 0,875-0,915)), что было установлено у 11 (9,5%) пациентов (рис. 6).

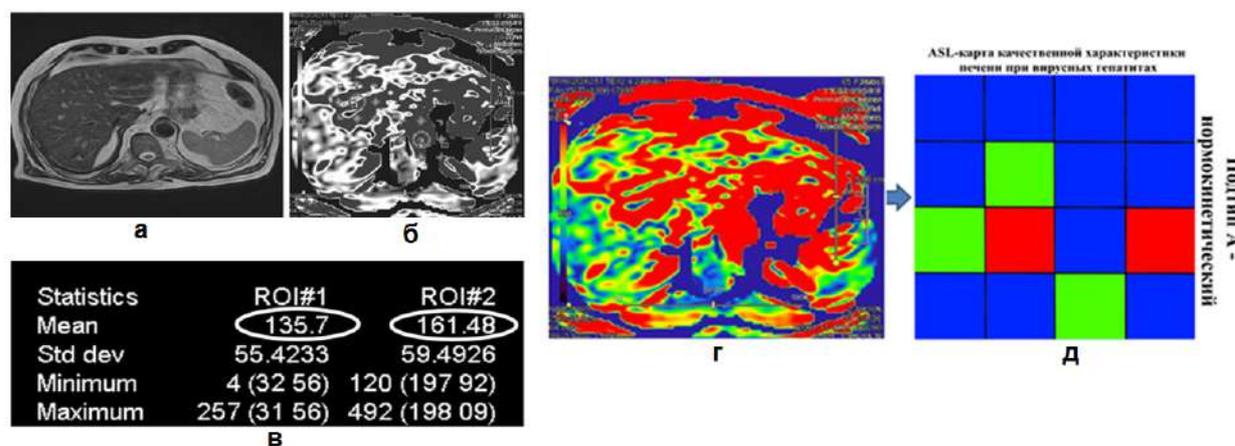


Рис. 4. Пациент Ш. 51 год, с диагнозом вирусный гепатит С: а – T2 ВИ, аксиальный срез; б – серая карта ASL-перфузии печени (1 – печеночная артерия, 2 – брюшной отдел аорты); в – статистическая ASL – карта, HBF=135,7 мл/100г/мин, ABF=161,4 мл/100г/мин; г – цветная карта ASL-перфузии печени («мозаичный» тип окрашивания); д – графическая ASL-шкала перфузии печени IV, подтип А (нормокинетический)

При поступлении по данным эластографических методик фиксировались пограничные значения стадий фиброза печени; через 1, 3, 6 месяцев динамического наблюдения эластографические показатели стабилизировались и в последующем (9, 12 месяцев) у 79 (68,7%) больных на фоне проводимой терапии не изменялись. У 36 (31,3%) пациентов через 12 месяцев по данным ASL-перфузии печени при МРТ отмечалось прогрессирование фиброзного процесса печени: переход в тяжелое течение ВГ (n=25) и цирроз печени (n=9), осложненные портальной гипертензией. При получении карты подтипа С не рекомендовалось проведение клинической эластографии, в связи с получением ложноположительных результатов, а также не рекомендовалось проведение биопсии (риск кровотечения).

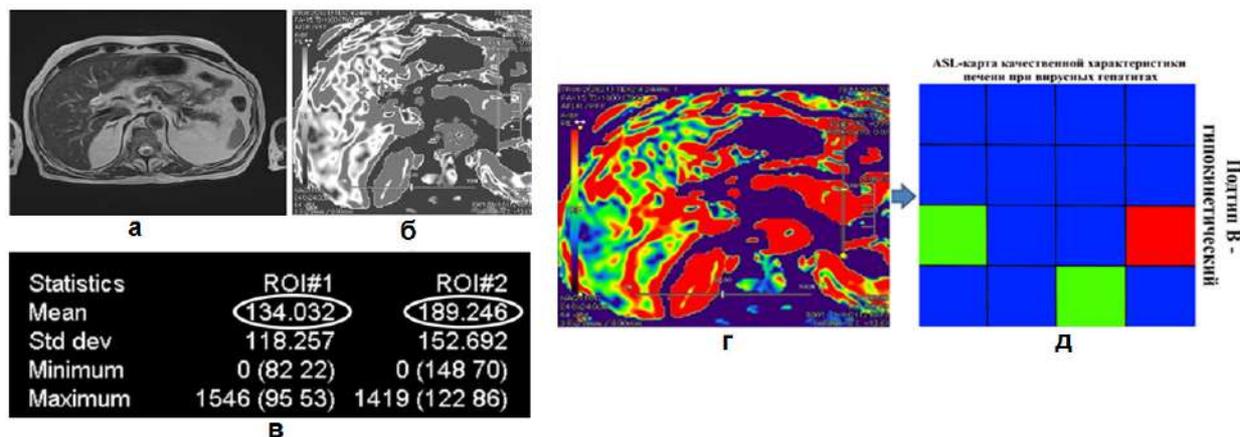


Рис. 5. Пациентка Р. 48 лет, с диагнозом вирусный гепатит В: а – T2 ВИ, аксиальный срез; б – серая карта ASL-перфузии печени (1 – печеночная артерия, 2 – брюшной отдел аорты); в – статистическая ASL – карта, HBF=134 мл/100г/мин, ABF=189,2 мл/100г/мин; г – цветная карта ASL-перфузии печени (синий тип окрашивания); д – графическая ASL-шкала перфузии печени IV, подтип В (гипокинетический)

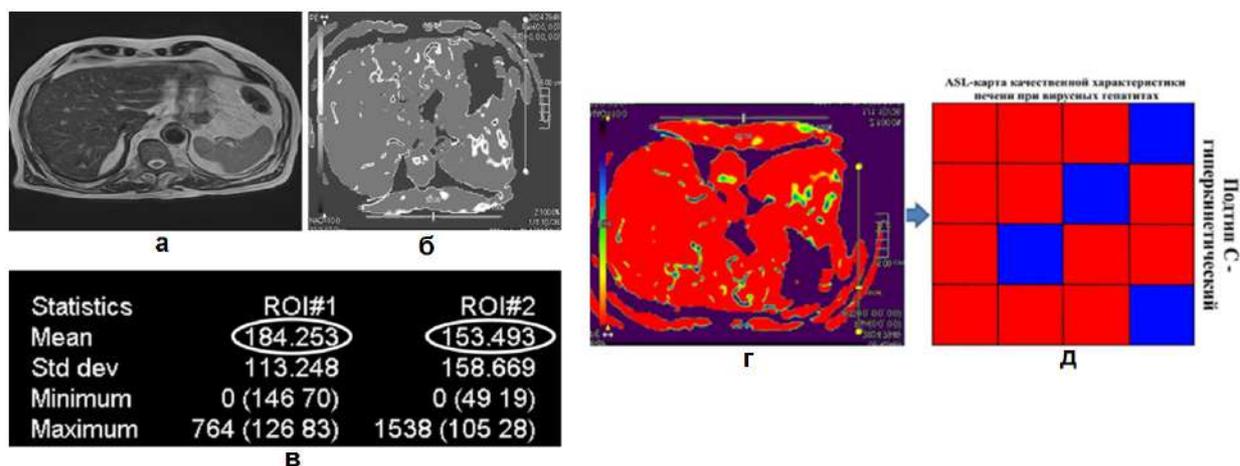


Рис. 6. Пациент П. 53 лет, с диагнозом вирусный гепатит В+С: а – T2 ВИ, аксиальный срез; б – серая карта ASL-перфузии печени (1 – печеночная артерия, 2 – брюшной отдел аорты); в – статистическая ASL – карта, HBF=184,2 мл/100г/мин, ABF=153,4 мл/100г/мин; г – цветная карта ASL-перфузии печени (красный тип окрашивания); д- графическая ASL – шкала перфузии печени IV, подтип С (гиперкинетический)

Исходя из полученных данных, ASL-перфузию печени рекомендуется в течение первого года наблюдения за пациентами проводить при поступлении, через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев, клиническую эластографию рекомендовано проводить при поступлении и в динамическом наблюдении за пациентами только при получении ASL-карт подтипа А и В. Для пациентов с ASL – картой IV типа, подтипа А, при HBF<ABF, сроки динамического наблюдения сокращались – 1 раз в 6 месяцев в течение первого года наблюдения; в случае получения данных о наличии риска прогрессирования фиброза и/или портальной гипертензии, кратность сроков динамического наблюдения повторялась. В структуре инструментального алгоритма пациентов с ВГ при поступлении и в динамическом наблюдении установлена высокая диагностическая и прогностическая значимость бесконтрастной ASL-перфузии печени: при поступлении – AUROC = 0,865 (95% ДИ 0,843-0,928), в динамическом наблюдении – AUROC = 0,915 (95% ДИ 0,881-0,946) (рис. 7).

Современные возможности высокотехнологических методов исследования, МРТ и её дополнительные опции, дают возможность раннего выявления изменений, прогнозирования течения заболеваний. Основные научные публикации по ASL-перфузии печени посвящены возможностям методики в диагностике патологии головного мозга.

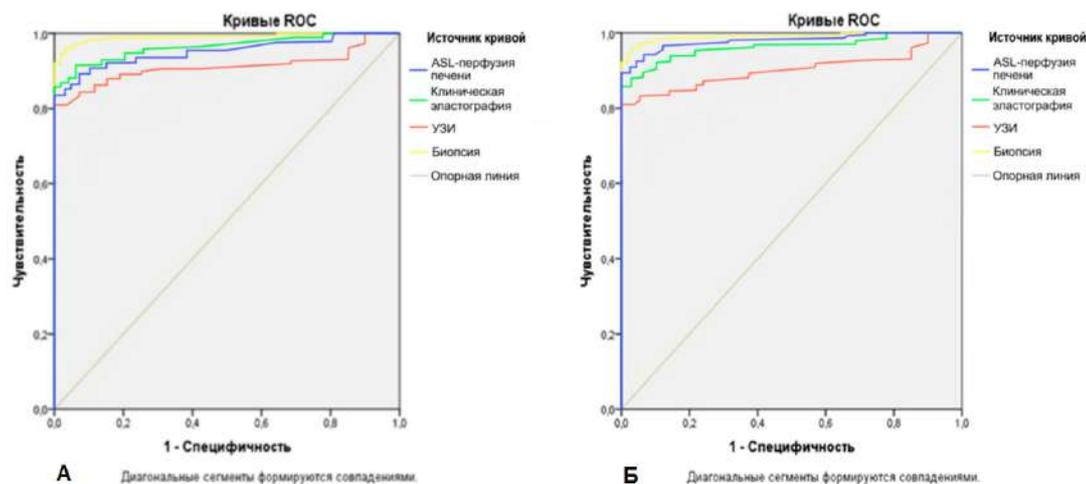


Рис. 7. Диагностическая и прогностическая значимость бесконтрастной ASL-перфузии печени при МРТ при поступлении и динамическом наблюдении за пациентами с ВГ: А – при поступлении; Б – при динамическом наблюдении

Авторы Шульц Е.И., Баталов А.И., Афандиев Р.М. и соавт. (2020) рассматривают возможности ASL-перфузия в дифференциальной диагностике опухолей боковых желудочков головного мозга и прозрачной перегородки [8]. В работе Сергеева А.Н., Селивёрстова Е.В., Добрынина Л.А. и соавт. (2019) методика ASL-перфузии при МРТ совершенствуется, но полученные результаты направлены на оценку состояния центральной нервной системы [6]. Возможности КТ-перфузии были оценены в работе Долгушина М.Б., Тулиной П.Е., Оджаровой А.А. и соавт. (2015) на примере дифференциальной диагностики опухолей печени, авторы Малаханов В. А., Селиверстов П.В. (2018) отмечают положительные результаты при проведении перфузионной компьютерная томография в диагностике гемодинамики печени при механической желтухе [2, 5]. Но необходимо помнить, что КТ обладает лучевой нагрузкой, а это ограничивает возможности ее применения в динамическом наблюдении за пациентами, для режима перфузии необходимо дополнительное использование контрастного препарата, что экономически затратно и увеличивает пребывание пациента в кабинете исследования.

Таким образом, нет научных сведений об ASL-перфузии печени при МРТ для пациентов с ВГ, основные критерии и особенности методики для пациентов с ВГ в литературе не представлены.

Выводы

1. Дифференциально-диагностическую значимость имеют качественные и количественная показатели бесконтрастной ASL-перфузии печени МРТ у пациентов с ВГ. ASL-перфузионная карта IV типа, показатели кровотока в печеночной артерии (НBF) от 151 до 50 мл/100г/мин являются дифференциально-диагностическим критерием при ВГ (AUROC=0,919 (95%ДИ 0,867-0,935)).
2. Показатели кровотока в печеночной артерии (НBF) и брюшном отделе аорты (ABF) имеют высокую диагностическую и прогностическую значимость в оценке риска прогрессирования фиброзного процесса (AUROC=0,885 (95%ДИ 0,857-0,902)) и риска развития портальной гипертензии (AUROC=0,909 (95%ДИ 0,875-0,915)). Для пациентов с ВГ диагностическая и прогностическая значимость бесконтрастной ASL-перфузии печени: при поступлении – AUROC = 0,865 (95% ДИ 0,843-0,928), в динамическом наблюдении – AUROC = 0,915 (95% ДИ 0,881-0,946).

Литература (references)

1. Дипак Д., Джери К., Элисон Б. Наглядная гепатология: учебное пособие (пер. с англ.) / Под ред. Ч. С. Павлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – С. 168 [Dipak D., Dzheri K., Elison B. *Naglyadnaya gepatologiya: uchebnoe posobie (per. s angl.) / Pod red. CH.S. Pavlova. Visual hematology: a textbook (translated from English) / Ed. C. S. Pavlov. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2018. – P. 168 (in Russian)]*
2. Долгушин М.Б., Тулин П.Е., Оджарова А.А. и др. КТ-перфузия в дифференциальной диагностике опухолей печени // Медицинская визуализация. – 2015. – №5. – С. 18-31. [Dolgushin M.B., Tulin P.E.,

- Odzharova A.A. i dr. *Medicinskaya vizualizaciya*. Medical imaging. CT-Perfusion in Differential Diagnostics of Hepatic Tumors. Medical Visualization. – 2015. – N5. – P. 18-31. (in Russian)]
3. Дурлештер В.М., Габриэль С.А., Корочанская Н.В. и др. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с циррозом печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2020. – Т.30. – №4. – С. 35-43. [Durlshter V.M., Gabriel' S.A., Korochanskaya N.V. i dr. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology. – 2020. – V.30. – N4. – P.35-43. (in Russian)]
 4. Каплунов К.О. Случай хронического вирусного микст-гепатита В+D+C с исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. –Т.18. – №4. – С. 142-146 [Kaplunov K.O. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18. – N4. – P. 142-146. (in Russian)]
 5. Малаханов В.А., Селиверстов П.В. Перфузионная компьютерная томография как эффективный метод диагностики гемодинамики печени при механической желтухе // Радиология – практика. – 2018. – №2(68). – С. 28-36. [Malakhanov V.A., Seliverstov P.V. *Radiology-practice*. Radiology-practice – 2018. – N2(68). – P. 28-36. (in Russian)]
 6. Сергеева А.Н., Селиверстова Е.В., Добрынина Л.А. и др. Импульсное спиновое маркирование артериальной крови (PASL) в получении перфузионных и функциональных данных: возможности метода // REJR. – 2019. – 9(1). – С. 148-159. [Sergeeva A.N., Seliverstova E.V., Dobrynina L.A. i dr. REJR. – 2019. – 9(1). – P.148-159. (in Russian)]
 7. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Асатурян Е.Г. и др. Методика артериального спинового маркирования: физические основы и общие вопросы // Russian electronic journal of radiology. – 2019. – №9(3). – С. 190-200. [Trufanov G.E., Fokina V.A., Asaturyan E.G. i dr. Russian electronic journal of radiology. – 2019. – N9(3). – P. 190-200. (in Russian)]
 8. Шульц Е.И., Баталов А.И., Афандиев Р.М. и др. ASL-перфузия в дифференциальной диагностике опухолей боковых желудочков и прозрачной перегородки // Радиология-практика. – 2020. – №4 (82). – С. 16-26. [Hultz E.I., Batalov A.I., Afandiev R.M. i dr. Radiology-practice // Radiology-practice. – 2020 – N4(82). – С. 16-26. (in Russian)]
 9. Dietrich C.F., Tuma J., Badea R. Ultrasound of the liver. EFSUMB – European Course Book. Student Edition – 2013. – P. 1-64.
 10. Kalchev E., Georgiev R., Balev B. Arterial spin labeling MRI-clinical applications // Varna Medical Forum. – 2019. – V6(2). – P. 28-32.
 11. Moon M.A., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary Epidemiology of Chronic liver disease and Cirrhosis // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2019. – V8. – P. 1-16. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.
 12. Venkatesh S.K., Ehman R.L. Magnetic resonance elastography of abdomen // Abdominal Imaging. – 2015. – N40(4). – P. 745-759. doi: 10.1007/s00261-014-0315-6.

Информация об авторах

Симакина Елена Николаевна – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: e.simakina@mail.ru

Морозова Татьяна Геннадьевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: t.g.morozova@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ РЕФРАКЦИОННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ
Корниенко И.А., Белова Н.В., Могилицев В.В.**

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Оценить результативность коррекции астигматизма при имплантации пациентам торических ИОЛ (интраокулярных линз) в ходе хирургического лечения катаракты, осложнённой астигматизмом.

Методика. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов с роговичным астигматизмом в сочетании с катарактой, проходивших лечение в ОГБУЗ Смоленская областная клиническая больница и в Центре Семейной офтальмологии г. Смоленска с 2015 по 2020 г. Всем пациентам проведено хирургическое лечение катаракты методом ультразвуковой факэмульсификации. В послеоперационном периоде обследование включало в себя оценку остроты зрения, рефрактометрию, биомикроскопию, позволяющую определить положение ТИОЛ (торической интраокулярной линзы) в капсуле естественного хрусталика согласно расчетным параметрам.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде не было выявлено осложнений связанных с техникой операции и имплантацией ТИОЛ. При анализе остроты зрения были получены следующие результаты: значения остроты в среднем повысились от 0,4 до 0,7 (в среднем 0,7), при этом максимальная составила 0,8-0,9. Недостаточно высокая острота зрения в послеоперационном периоде объясняется наличием сопутствующей патологии у некоторых пациентов: исходя из анамнеза в (13,5%) было выявлено наличие амблиопии средней (8,3%) и слабой степени (5,2%). При биомикроскопии выявлено соответствие положения оси ИОЛ в капсульном мешке, согласно предварительному планируемому расчету Online-калькуляцией, в 100% случаев, что свидетельствует об устойчивом положении ИОЛ в капсульном мешке без склонности к ротации и нарушения планируемой рефракции. При биомикроскопии в поздних сроках наблюдения не было выявлено изменений положения ИОЛ, которое приводило бы к нарушению запланированной рефракции. На протяжении всего срока наблюдения ТИОЛ сохраняли прозрачность. Степень астигматизма приблизилась к 0 дптр у 7 человек – 18,9%, во всех же остальных случаях – 81,1% ,она достигла величин от -0,1 до -1,25 дптр, что является близким значением к величине физиологического астигматизма, не требующего дополнительной коррекции и хорошо переносимой пациентами.

Заключение. Комбинированное хирургическое лечение катаракты, осложненной астигматизмом с использованием торических ИОЛ, является высоко прогнозируемым, надёжным, эффективным методом, позволяющим произвести в ходе одного вмешательства реабилитацию рефракционных и зрительных нарушений органа зрения с высоким функциональным результатом.

Ключевые слова: торические интраокулярные линзы, катаракта, астигматизм, хирургическая коррекция

**ANALYSIS OF THE RESULTS OF COMBINED SURGICAL TREATMENT OF CATARACTS
COMPLICATED BY REFRACTIVE ERRORS**

Kornienko I.A., Belova N.V., Mogilevtsev V.V.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the effectiveness of astigmatism correction when implanting toric IOLs (intraocular lenses) in patients during surgical treatment of cataracts complicated by astigmatism.

Methods. A retrospective analysis of the medical records of patients with corneal astigmatism combined with cataracts who were treated at the Smolensk Regional Clinical Hospital and the Center for Family Ophthalmology in Smolensk from 2015 to 2020. All patients underwent cataract surgery using ultrasound phacoemulsification. In the postoperative period, the examination included an assessment of visual acuity,

refractometry, and biomicroscopy, which allowed determining the position of the TIOL (toric intraocular lens) in the capsule of the natural lens according to the calculated parameters.

Results. In the early postoperative period, there were no complications associated with the technique of surgery and the implantation of TIOL. When analyzing visual acuity, the following results were obtained: the values of visual acuity on average increased from 0.4 to 0.7 (on average 0.7), while the maximum was 0.8-0.9. Insufficiently high visual acuity in the postoperative period is explained by the presence of concomitant pathology in some patients: based on the anamnesis in (13.5%), the presence of moderate amblyopia (8.3%) and mild amblyopia (5.2%) was revealed. Biomicroscopy revealed that the position of the IOL axis in the capsule bag corresponds to the preliminary planned Onlaim calculation in 100% of cases, which indicates a stable position of the IOL in the capsule bag without a tendency to rotation and violation of the planned refraction. Biomicroscopy revealed no changes in the position of the IOL in the late follow-up, which would lead to a violation of the planned refraction. Throughout the entire observation period, the TIOL remained transparent. The degree of astigmatism approached 0 dptr in 7 people-18.9%, in all other cases – 81.1%, it reached values from -0.1 to -1.25 dptr, which is close to the value of physiological astigmatism, which does not require additional correction and is well tolerated by patients.

Conclusion. Combined surgical treatment of cataracts complicated by astigmatism using toric IOLs is a highly predictable, reliable, and effective method that allows for the rehabilitation of refractive and visual disorders of the visual organ with a high functional result in a single intervention.

Keywords: toric intraocular lenses, cataract, astigmatism, surgical correction

Введение

В современной хирургической офтальмологии патология хрусталика и роговицы, их комбинация требуют применения оптимального способа коррекции зрения с минимальными рисками ранних и поздних послеоперационных осложнений. Катаракта представляет собой помутнение оптической (светопроводящей среды) глаза, в результате происходит постепенное снижение остроты зрения. При астигматизме же нарушается рефракция глаза из-за патологии сферичности роговицы, в результате чего фокусировка светового потока не совпадает с сетчаткой и человек видит «размытое», нечеткое изображение. Очень часто у пациентов эти две патологии встречаются вместе, т.к. почти невозможно найти глаза с идеально сферической роговицей [5].

Поиск оптимальных вариантов лечения катаракты, осложнённой астигматизмом, привел к внедрению в клиническую практику торических интраокулярных линз (ТИОЛ), которые характеризуются тем, что их оптика, кроме сферического компонента, включает и цилиндрический компонент. Методика использования ТИОЛ при хирургическом лечении катаракты, осложнённой астигматизмом, позволяет одновременно в ходе одной операции произвести восстановление прозрачности оптической среды, коррекцию афакии после удаления помутневшего хрусталика и коррекцию астигматизма, вне зависимости от степени, вида астигматизма и обеспечить формирование четкого фокуса изображения на сетчатке [2]. Впервые Кимия Шимидзу в 1991 г. имплантировал трёхсекционную ПММА-ТИОЛ через 5,7-миллиметровый разрез в ходе хирургического лечения катаракты, осложнённой астигматизмом, и получил обнадеживающие результаты [4]. К современным ТИОЛ предъявляются следующие требования для их успешного применения в клинической практике: 1) Устойчивость к ротации, стабильное прогнозируемое положение в капсульном мешке; 2) Широкий диапазон комбинаций сферического и цилиндрического компонентов; 3) Возможность имплантации через минимальный (1,8-3,0 мм) клапанный разрез, что снижает возможность появления ятрогенного астигматизма; 4) Устойчивость материала для ТИОЛ к различным видам помутнения.

На сегодняшний день в РФ имеют разрешение на применение торических интраокулярных линз, таких как: T-flex («Rayner», Великобритания), AcrySof Toric («Alcon», США), Acry.LISAToric (CarlZeiss, Германия).

Целью работы явилось изучение результативности коррекции астигматизма при имплантации пациентам торических ИОЛ в ходе хирургического лечения катаракты, осложнённой астигматизмом.

Методика

В ходе исследования проведен ретроспективный анализ историй болезни 30 пациентов (37 глаз) с роговичным астигматизмом от 1,90 диоптрий (дптр) до 5,3 дптр в сочетании с катарактой,

проходивших лечение в ОГБУЗ Смоленская областная клиническая больница и в Центре Семейной офтальмологии г. Смоленска с 2015 по 2020 г. (сроки наблюдения – до 3 лет). Женщины составили 66,7% (n=20), мужчины – 33,3% (n=10), при этом возраст варьировал от 21 до 84 лет (57,5±8,5) лет.

Все пациенты до лечения были обследованы согласно стандартному диагностическому алгоритму, включающему в себя определение остроты зрения оперируемого глаза, проведение кератометрии, рефрактометрии, биомикроскопии, эхоофтальмометрии. Расчёты силы ТИОЛ и их положение в глазу рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора в зависимости от производителя ТИОЛ. Всем пациентам проведено хирургическое лечение катаракты методом ультразвуковой факоэмульсификации через основной клапанный разрез размером от 3,0 до 2,2 мм, что не требовало наложение шва на основной разрез. В ходе операции проводилась имплантация ТИОЛ следующих моделей: AcrySof IQ Toric (n=3), RayOneToric (n=2), Rayner T-flex (n=32). В послеоперационном периоде обследование включало в себя оценку остроты зрения, рефрактометрию, биомикроскопию, позволяющую определить положение ТИОЛ в капсуле естественного хрусталика согласно расчетным параметрам. Все операции проводились одним хирургом.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ для статистических расчетов с использованием языка R (R version 3.2.2) и приложения для работы с электронными таблицами «Microsoft Office Excel 2007».

Результаты исследования и их обсуждение

В практике для хирургического лечения катаракты и астигматизма используются последовательно несколько вмешательств: экстракция катаракты с имплантацией искусственной оптической линзы (ИОЛ), с последующей коррекцией астигматизма при помощи радиальной кератотомии (РКТ) или эксимерлазерной кератэктомии (ЛАСИК). Риск развития осложнений при РКТ высок: снижение биомеханической резистентности роговицы, ее помутнение [3]. При этом имеет место слабая прогнозируемость результатов коррекции [5].

Эксимерлазерные операции не исключают возможность инфицирования роговицы с развитием кератита и врастания эпителия под поверхностный лоскут [1]. Они не всегда выполнимы, причиной чего служат слишком малая толщина роговицы в оптической зоне, а также материальные ограничения со стороны самого пациента из-за дороговизны операции.

Особенностью применения ТИОЛ является необходимость произведения сложных расчетов перед операцией для каждого пациента индивидуально. Для решения этой проблемы производителями ТИОЛ разработаны и предложены к применению онлайн-калькуляторы для точного расчета ТИОЛ и их размещение в глазу, необходимое для коррекции астигматизма (рис. 1).

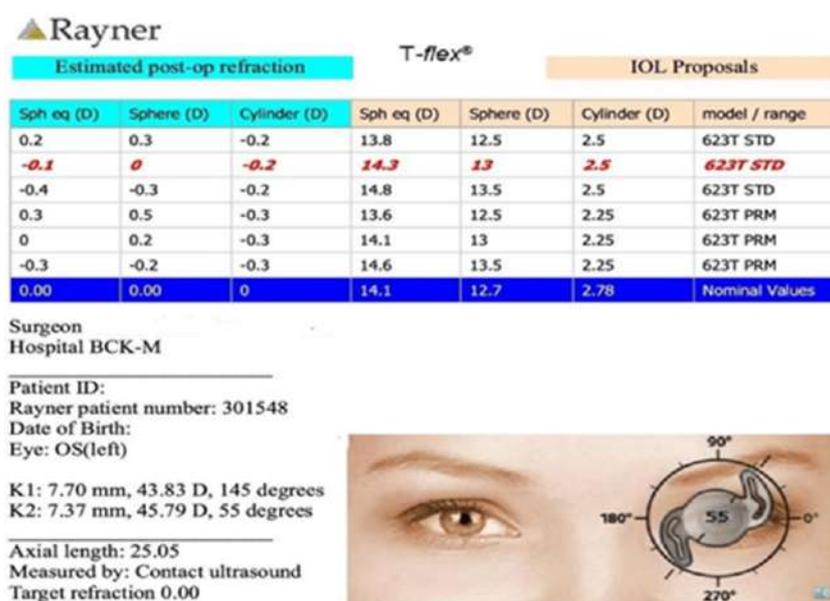


Рис.1. Результат расчета ТИОЛ (торических интраокулярных линз) с помощью онлайн-калькулятора «Rayner» у пациента №301548 (выделено красным)

Непосредственно перед операцией офтальмо-хирург наносит на роговицу метки, необходимые для позиционирования ТИОЛ согласно предварительным расчётным данным.

При оценке остроты зрения пациентов до и после имплантации ТИОЛ были получены следующие результаты: дооперационная острота зрения в ранжировалась с максимальной коррекцией от 0,15 до 0,8 дптр (в среднем – 0,4 дптр). По рефракции среди пациентов гиперметропия выявлена у 32,4% (n=12), эмметропия – 21,6% (n=8), миопия – 46% (n=17). При исследовании вида и степеней сопутствующего астигматизма на правильный астигматизм приходилось 72,9%, а на неправильный – 27,1%. Значения астигматизма варьировали от -1,89 дптр до -5,75 дптр (среднее значение -2,8 дптр). Начальная катаракта была выявлена у 55%, незрелая – у 35%, зрелая – у 10%.

Целевая рефракция, планируемая в дооперационном периоде, зависела от желаний пациента и составляла: 0 дптр (эмметропия) – 89,1% (n=33), миопия -2,0 дптр – 8,2% (n=3), миопия -2,5 дптр – 2,7% (n=1).

В раннем послеоперационном периоде не было выявлено осложнений связанных с техникой операции и имплантацией ТИОЛ. При анализе остроты зрения были получены следующие результаты: значения остроты в среднем повысились от 0,4 до 0,7 дптр (в среднем 0,7 дптр), при этом максимальная составила 0,8-0,9 дптр.

Таблица. Острота зрения в послеоперационном периоде у исследуемых пациентов

Острота зрения	Количество пациентов (%)
0,1-0,4	13,5%
0,4-0,6	27,1%
0,6-0,8	48,6%
0,8-1,0	10,8%

Недостаточно высокая острота зрения в послеоперационном периоде объясняется наличием сопутствующей патологии у некоторых пациентов: исходя из анамнеза в (13,5%) было выявлено наличие амблиопии средней (8,3%) и слабой степени (5,2%). Наличие амблиопии (снижение остроты зрения без анатомических изменений в глазу) у пациентов с роговичным астигматизмом объясняется отсутствием чёткой фокусировки изображения на сетчатке с раннего периода развития органа зрения. В этих условиях происходит неправильное формирование устойчивых нейронных связей между сетчаткой и зрительными центрами головного мозга, в итоге острота зрения не достигает максимальных значений.

Данные предварительных планируемых расчетов положения оси ИОЛ в капсульном мешке, проводимые с использованием Onlain-калькуляции и результаты послеоперационной биомикроскопии соответствовали друг другу в 100% случаев. Это свидетельствует об устойчивом положении ИОЛ в капсульном мешке без склонности к ротации и нарушения планируемой рефракции. Сохранность положения ТИОЛ в капсульном мешке, исходя из расчётных данных, в первые дни после операции особенно важна, так как в этот период возможны случаи смещения ТИОЛ или их ротация, что вызывает необходимость повторного хирургического вмешательства для восстановления расчётного положения ТИОЛ [4]. Со временем, в отдалённом послеоперационном периоде, по мере развития фиброзных изменений в капсульном мешке, устойчивое положение ТИОЛ обеспечивается дополнительно за счёт слипания переднего и заднего листка капсулы естественного хрусталика и изменение положения ТИОЛ не наблюдается. При биомикроскопии в поздних сроках наблюдения не было выявлено изменений положения ИОЛ, которое приводило бы к нарушению запланированной рефракции. На протяжении всего срока наблюдения ТИОЛ сохраняли прозрачность.

Степень астигматизма приблизилась к 0 дптр у 7 человек – 8,9%, во всех же остальных случаях – 81,1%, она достигла величин от -0,1 до -1,25 дптр, что является близким значением к величине физиологического астигматизма, не требующего дополнительной коррекции и хорошо переносимой пациентами. Правильный астигматизм является физиологичным. Сила у вертикальной меридианы в этом случае всегда несколько больше, чем у горизонтальной. Все пациенты были довольны результатами операции (ФЭК с имплантацией ТИОЛ).

Выводы

1. Комбинированное хирургическое лечение катаракты, осложненной астигматизмом с использованием торических ИОЛ, является высоко прогнозируемым, надежным, эффективным методом, позволяющим произвести в ходе одного оперативного вмешательства рефракционных и зрительных нарушений органа зрения с высоким функциональным результатом.
2. Невысокая острота зрения в некоторых случаях (13,5%) объясняется наличием амблиопии разных степеней у пациентов, которым в период развития органа зрения (до семилетнего возраста) не была проведена необходимая коррекция астигматизма. Расчетные величины послеоперационной целевой рефракции совпадали полностью с полученными результатами.

Литература (references)

1. Аветисов С.Э. Офтальмология. Национальное руководство. – Гэотар-Медиа, 2008. – С. 217. [Avetisov S.E. *Oftal'mologiya. Nacional'noe rukovodstvo*. Ophthalmology. National leadership. – Geotar-Media, 2008. – P. 217. (in Russian)]
2. Исакова И.А., Джаши Б.Г., Серков Ю.С. Опыт фактоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ AcrySofToric на глазах с рефракционной амблиопией // Сборник тезисов научно-практической конференции. – 2010. – С. 207. [Isakova I.A., Jashi B.G., Serkov Yu.S. *Sbornik tezisov nauchno-prakticheskoy konferencii*. Collection of theses of the scientific and practical conference. – 2010. – P. 207. (in Russian)]
3. Baudot A., Perone J.M., Agapie A. et al. Rupture of two radial keratotomy incisions 19 years later, during a clear corneal cataract surgery // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2017. – V.54, N.5. – P. 20.
4. Findl O., Hjortdal J. Optimising Toric IOL outcomes // *EuroTimes*. – 2015. – V.20, N.2. – P. 4-6.
5. Poll J.T., Wang L., Koch D.D. Correction of astigmatism during cataract surgery: Toric intraocular lens compared to peripheral corneal relaxing incisions // *Journal of Refractive Surgery*. – 2011. – V.27, N.1. – P. 165-171.

Информация об авторах

Корниенко Ирина Александровна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: atosenkoirina895@gmail.com

Белова Надежда Владимировна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: BelovaNV4@yamdex.ru

Могилевцев Виктор Владимирович – доцент кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mogilevcev-v@rambler.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.36-004-005.1

14.01.17 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.16

ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПРЕССИОННОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ ИЗ ВЕН ПИЩЕВОДА

© Федосеев А.В., Бударев В.Н.

*Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, 9**Резюме*

Цель. Выявить поддающиеся коррекции недостатки компрессионного гемостаза при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и предложить реализуемый в клинических условиях способ их устранения.

Методика. На базе Больницы скорой медицинской помощи города Рязани были сформированы контрольная и исследуемая группы пациентов. Каждая из них включала в себя по 6 больных с продолжающимся кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода на фоне портальной гипертензии и показаниями к установке зонда-обтуратора. В контрольной группе использовался стандартный зонд-обтуратор, в исследуемой – модернизированный. Производился учёт уровня болевых ощущений пациента при установке зонда и времени, необходимого для проведения манипуляции.

Результаты. Была разработана модернизация зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора, характеризующаяся уменьшенными габаритным диаметром и площадью поперечного сечения. Было доказано статистически достоверное снижение времени, необходимого для проведения зонда через носовые ходы пациента. Снижения уровня болевых ощущений у пациентов выявить не удалось.

Заключение. Доказана возможность улучшения методики компрессионного гемостаза при кровотечениях из вен пищевода за счёт модернизации зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора, приводящей к упрощению процедуры его установки в организм пациента.

Ключевые слова: кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, зонд-обтуратор, компрессионный гемостаз

OPTIMIZATION OF COMPRESSION HEMOSTASIS IN ESOPHAGEAL VEIN BLEEDING

Fedoseev A.V., Budarev V.N.

*Ryazan State Medical University, 9, Vysokovol'naya St., 390026, Ryazan, Russia**Abstract*

Objective. To reveal the drawbacks of compression hemostasis amenable to correction in bleeding from varicose veins of the esophagus and to propose a method for their elimination that can be implemented in a clinical setting.

Methods. The control and study groups of patients were formed on the basis of the Ryazan Emergency Hospital. Each of them included 6 patients with ongoing bleeding from varicose veins of the esophagus against the background of portal hypertension and indications for the installation of an obturator probe. In the control group, a standard obturator probe was used, in the study group, a modernized one. The level of pain in the patient during the installation of the probe and the time required for the manipulation were taken into account.

Results. A modernization of the Sengstaken-Blackmore obturator probe was developed, characterized by a reduced overall diameter and cross-sectional area. A statistically significant reduction in the time required to pass the probe through the patient's nasal passages has been proven. It was not possible to detect a decrease in the level of pain in the patients.

Conclusions. The possibility of improving the method of compression hemostasis in bleeding from the veins of the esophagus by modernizing the Sengstaken-Blackmore obturator probe, leading to a simplified procedure for its installation in the patient's body, has been proven.

Keywords: bleeding from varicose veins of the esophagus, probe-obturator, compression hemostasis

Введение

Компрессионный гемостаз при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода несмотря на кажущуюся архаичность до сих пор находит достаточно широкое применение в повседневной практике. Его эффективность по оценке разных авторов составляет 40-96% [3,5]. Информация о компрессионном гемостазе есть как в российских Национальных клинических рекомендациях, так и в международных протоколах Varveno последней редакции [6-8]. Количество показаний к использованию зонда-обтуратора снижается, но в ряде ситуаций обойтись без него не представляется возможным. Рассматриваемая методика не может считаться идеальной, так как обладает рядом серьёзных недостатков[1]. Именно данный факт предопределяет необходимость работ, направленных на улучшение этого способа остановки кровотечений у больных с портальной гипертензией.

Цель исследования – выявить поддающиеся коррекции недостатки компрессионного гемостаза при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и предложить реализуемый в клинических условиях способ их устранения.

Методика

Материалом для исследования послужили результаты лечения 12 пациентов, госпитализированных в Больницу скорой медицинской помощи города Рязани в 2018 г. с диагнозом «кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода». Всем этим больным производился компрессионный гемостаз с помощью зонда-обтуратора на высоте кровотечения. Пациенты оценивали уровень болевых ощущений при выполнении манипуляции с помощью Визуальной аналоговой шкалы.

Полученные данные подвергались статистической обработке на персональном компьютере с использованием стандартного набора программ, производился расчёт t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

Результаты исследования и их обсуждение

Первой задачей, решавшейся в начальной стадии исследования, был анализ основных недостатков компрессионного гемостаза. Большая часть из них (например, ограничение по продолжительности использования, плохая переносимость пациентами) в принципе не поддаётся коррекции. В то же время, выявляются и аспекты, которые можно попытаться исправить. В частности, представляется целесообразной доработка зонда-обтуратора с целью облегчения проведения его через носовые ходы пациента.

Выбрав основное направление работы, мы приступили к модернизации зонда-обтуратора. Основанием для неё стали следующие обстоятельства. Раздуваемые воздухом баллоны зонда-обтуратора даже в спущенном состоянии имеют достаточно большие размеры, и их проведение через нос пациента (что является обычной практикой) превращается, зачастую, в трудноразрешимую задачу [2, 4]. Особенно дело осложняется при узких носовых ходах, искривлении носовой перегородки, неадекватности больного. Очевидным является стремление придать зонду-обтуратору большую компактность по наиболее критичным параметрам – площади поперечного сечения и габаритному диаметру.

Мы предложили следующее техническое решение поставленной задачи. Стенки баллонов в спущенном состоянии аккуратно оборачиваются вокруг «тела» зонда и фиксируются в таком положении с помощью капроновой нити диаметром 0,5 мм. В результате получается конструкция диаметром 0,7 см, что лишь на 0,2 см больше диаметра самого зонда. Материал баллонов перестаёт «парусить» и создавать избыточное сопротивление продвижению зонда. Внешний вид зонда в исходном положении представлен на рис. 1.

Ключевой задачей при внедрении описываемого улучшения является обеспечение возможности снятия фиксации баллонов зонда уже после его введения в пищевод. С целью её решения была разработана специальная схема плетения фиксирующей нити, изображённая на рис. 2.



Рис. 1. Зонд-обтуратор в исходном положении

В её основу положен принцип функционирования широко применяемого в промышленности цепочного шва. При этом фиксирующая нить легко снимается простым вытягиванием с минимальным усилием, после чего баллоны могут быть раздуты. Для перевода зонда-обтуратора в рабочее положение (с освобождёнными манжетами) требуются только ножницы, временные затраты – не более 15 с.



Рис. 2. Схема плетения фиксирующей нити

Ожидаемые положительные эффекты от внедрения предлагаемого усовершенствования были следующими: 1) уменьшение уровня болевых ощущений при проведении зонда, 2) уменьшение времени, необходимого для проведения зонда, 3) облегчение выполнения манипуляции для медицинского персонала.

Следующим этапом стало использование модифицированного изделия в реальных условиях. 12 пациентов, включённых в исследование, были путём слепой рандомизации разделены на две группы. 6 пациентам был установлен модифицированный нами зонд (исследуемая группа), 6 пациентам – стандартный зонд-обтуратор. После этого была произведена оценка некоторых из предполагаемых эффектов от внедрения усовершенствования.

1. Уменьшение уровня болевых ощущений пациента при проведении зонда. Всем пациентам, которым устанавливался модернизированный зонд-обтуратор, было предложено оценить уровень болевых ощущений, возникших во время манипуляции, по Визуальной аналоговой шкале. Оценка производилась больными «по памяти» на 2-3 сутки после установки зонда-обтуратора. К этому моменту состояние стабилизировалось, зонд удалялся и пациент был доступен для конструктивного контакта. В аналогичных условиях была произведена оценка испытанных

болевых ощущений пациентами контрольной группы. Итоги применения Визуальной аналоговой шкалы представлены в табл. 1.

В результате статистической обработки полученных данных (расчёт t-критерия Стьюдента) установлено, что достоверной разницы по исследуемому параметру между группами нет ($t_{\text{эмп.}} = 0,02645$, $t_{0,05} = 2,2282$).

Таблица 1. Значения оценки пациентами боли при манипуляции с помощью Визуальной аналоговой шкалы

Группа пациентов	Уровень боли по Визуальной аналоговой шкале, мм					
	Исследуемая	32	27	45	15	17
Контрольная	21	25	12	43	23	34

2. Уменьшение времени, необходимого для проведения зонда. Поскольку внесённые нами изменения в конструкцию изделия влияли лишь на процесс проведения зонда через носовые ходы, нами производилось измерение временного промежутка от начала процедуры только до момента, когда пищеводный баллон полностью скрывается в ноздре. Таким образом, было устранено влияние на результат технических затруднений, возникающих при проведении зонда через глотку и гортань пациента. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2. Время проведения зонда-обтуратора через носовые ходы

Группа пациентов	Время проведения зонда-обтуратора через носовые ходы, с					
	Исследуемая	25	27	32	31	29
Контрольная	34	32	36	38	36	30

В результате статистической обработки полученных данных (расчёт t-критерия Стьюдента) установлено, что различия между результатами групп статистически значимы при $p \leq 0,01$ ($t_{\text{эмп.}} = -3,59715$, $t_{0,01} = 3,1693$).

Если говорить о практической значимости уменьшения на несколько секунд времени введения зонда-обтуратора, то оно является косвенным отражением упрощения техники манипуляции, что нельзя игнорировать.

Важным итогом работы стал тот факт, что предложенное нами усовершенствование конструкции зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора было защищено Патентом Российской Федерации на полезную модель №179539 от 11 января 2018 г.

Выводы

1. Одним из возможных путей улучшения компрессионного гемостаза при кровотечении из вен пищевода является доработка конструкции зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора, облегчающая его проведение через носовые ходы пациента.
2. Применение зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора с обжатыми за счёт фиксирующей нити баллонами приводит к достоверному снижению времени, необходимого для проведения изделия через носовые ходы пациента ($t_{\text{эмп.}} = -3,59715$, $t_{0,01} = 3,1693$), что является отражением упрощения манипуляции.
3. Статистически достоверного снижения уровня болевых ощущений у пациентов при применении зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора с обжатыми за счёт фиксирующей нити баллонами отмечено не было ($t_{\text{эмп.}} = 0,02645$, $t_{0,05} = 2,2282$).

Литература (references)

1. Будко Е.В., Черникова Д.А., Ямпольский Л.М. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27, №2. – С. 274-285. [Budko E.V., Chernikova D.A., Yampol'skii L.M. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. Russian medical and biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov. – 2019. – V.27, N2. – P. 274-285. (in Russian)]

2. Заривчацкий М.Ф., Мугатаров И.Н., Каменских Е.Д. Профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени // Пермский медицинский журнал. – 2009. – Т.26, №5. – С. 5-14. [Zarivchatskii M.F., Mugatarov I.N., Kamenskikh E.D. *Permskii meditsinskii zhurnal*. Perm medical journal. – 2009. – V.26, N5. – P. 5-14. (in Russian)]
3. Стрижаков А.Н., Герадзе В.Н. Современное состояние проблемы цирроза печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т.1, №2. – С. 87-88. [Strizhakov A.N., Geradze V.N. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. – 2009. – V.1, N2. – P. 87-88. (in Russian)]
4. Шамиров Х.Г., Курбонов Х.Х., Абдуджаббаров А. Синдром Маллори-Вейсса у больных с циррозом печени // Вестник Авиценны. – 2015. – Т.17, №2. – С. 38-40. [Shamirov Kh.G., Kurbonov Kh.Kh., Abdudzhabbarov A. *Vestnik Avitsenny*. Avicenna Bulletin. – 2015. – V.17, N2. – P. 38-40. (in Russian)]
5. Шишин К.В., Недолужко И.Ю. Эндоскопическая диагностика, лечение и профилактика кровотечений портального генеза // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 43. – С. 70-75. [Shishin K.V., Nedoluzhko I.Yu. *Effektivnaya farmakoterapiya*. Effective pharmacotherapy. – 2014. – N43. – P. 70-75. (in Russian)]
6. Юпатов Г.И., Прищепенко В.А. Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени (хронического гепатита и цирроза печени) в трудных клинических ситуациях, основанный на определении ферментативных активностей сыворотки крови // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2020. – Т.8, №4. – С. 566-573. [Yupatov G.I., Prishchepenkov V.A. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. Young science (Eruditio Juvenium). – 2020. – V. 8, N4. – P. 566-573. (in Russian)]
7. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension // Journal of hepatology. – 2015. – V.63, N3. – P. 743-752.
8. Garcio-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by American Association for the study of liver diseases // Hepatology. – 2017. – V.65, N1. – P. 310-335.

Информация об авторах

Федосеев Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: colobud@yandex.ru

Бударев Вадим Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: budarev.v@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 57.017.642:616-08, 616-089.844

14.01.17 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.17

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ РУБЦОВ, ПОСРЕДСТВОМ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, У ЛИЦ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ОЖОГОВ**© Ходжамурадов Г.М.¹, Давлатов А.А.¹, Мирзоев М.Н.¹, Шаймонов А.Х.¹, Юнусов И.А.², Шамсов Н.Х.¹**¹Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, Таджикистан, 734025, Душанбе, ул. Санои, 33²Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Таджикистан, 734025, Душанбе, пр. Рудаки, 139*Резюме*

Цель. Изучить эффективность и особенности применения инъекций обогащенной тромбоцитами плазмы собственной крови пациента, в послеоперационном периоде у больных, перенесших реконструктивно-пластические операции на конечностях по поводу отдаленных последствий ожогов.

Методика. В статье представлен первый опыт применения клеточных технологий у 6 больных (в возрасте от 7 до 54 лет) с последствиями ожогов, перенесших реконструктивно-пластические операции в отделении восстановительной хирургии в 2018 году. В качестве клеточного компонента использовалась сыворотка, получаемая в процессе методики «плазмолифтинга».

Результаты. Установлено, что наиболее оптимальным сроком с точки зрения достижения эстетических улучшений является вторая неделя послеоперационного периода. Методика введения обогащенной тромбоцитами и биологически активными веществами крови показала себя эффективной для профилактики развития повторных рубцов при их иссечении, а также при пересадке свободных и несвободных лоскутов в 5 (83,3%) случаях.

Заключение. Использование плазмолифтинга является эффективным методом улучшения эстетических показателей хирургического лечения у больных с последствиями ожогов конечностей.

Ключевые слова: последствия ожогов, реконструктивно-пластические операции, клеточные технологии, плазмолифтинг

POSTOPERATIVE PREVENTION OF SCAR DEVELOPMENT THROUGH CELL TECHNOLOGIES IN PERSONS WITH CONSEQUENCES OF BURNS**Khodzhamuradov G.M.¹, Davlatov A.A.¹, Mirzoev M.N.¹, Shaimonov A.Kh.¹, Yunusov I.A.², Shamsov N.Kh.¹**¹Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 33, Sanoi St., 734025, Dushanbe, Tajikistan²Avicenna Tajik State Medical University, 139, Rudaki Av., 734025, Dushanbe, Tajikistan*Abstract*

Objective. To study the effectiveness and features of the use of platelet-rich plasma injections of the patient's own blood in the postoperative period in patients who have undergone reconstructive plastic surgery on the extremities for the long-term consequences of burns.

Methods. The article presents the first experience of using cellular technologies in 6 patients (aged 7 to 54 years) with the consequences of burns who underwent reconstructive plastic surgery in the department of reconstructive surgery in 2018. Serum obtained in the process of the "plasmolifting" technique was used as a cellular component.

Results. It was found that the most optimal period from the point of view of achieving aesthetic improvements is the second week of the postoperative period. The method of administration of blood enriched with platelets and biologically active substances proved to be effective for the prevention of the

development of repeated scars during their excision, as well as for the transplantation of free and non-free flaps in 5 (83.3%) cases.

Conclusions. Plasmolifting is an effective method for improving the aesthetic parameters of surgical treatment in patients with the consequences of burns to the extremities.

Keywords: consequences of burns, reconstructive plastic surgery, cell technologies, plasmolifting

Введение

Послеожоговая травма продолжает оставаться одной из тяжелейших травм среди общего травматизма населения [12, 15]. Нанося значительный функциональный ущерб органам и тканям организма, воздействие повышенных температур на живые клетки приводит к значительным эстетическим недостаткам, что значительно ухудшает как психическое состояние больного, так и его возвращение в общество, после выписки из стационара [4, 6, 8]. Если восстановление функциональной составляющей пораженных ожогами органов и систем довольно часто возможно, благодаря достижениям современной хирургии, то эстетическая составляющая почти никогда не восстанавливается до нормального уровня, даже при применении самых передовых хирургических технологий [1, 3, 7]. В связи с этим эстетический компонент реконструктивно-пластической хирургии последствий ожогов требует совершенствования, и разработки комбинированных методов хирургического лечения [2, 5, 9-11].

Методика «плазмолифтинга» широко используется в различных сферах медицины, начиная от трихологии, и продолжая стоматологией [11, 17] (улучшение заживления раневой поверхности при операциях по поводу врожденной расщелины нёба), травматологии (введение в коленный сустав при деформирующем артрите) и многих других дисциплинах. Однако в отечественных статьях отсутствуют упоминания о применении обогащённой тромбоцитами плазмы крови в хирургии отдаленных последствий ожогов [13, 14]. Единичные описания применения имеются в экспериментах в зарубежной литературе. Между тем безопасность применения обогащённой тромбоцитами плазмы доказана, и не вызывает сомнений.

Цель исследования: изучить эффективность и особенности применения инъекций обогащенной тромбоцитами плазмы собственной крови пациента, в послеоперационном периоде у больных, перенесших реконструктивно-пластические операции на конечностях по поводу отдалённых последствий ожогов.

Методика

В исследование вошли 6 больных, в возрасте от 7 до 54 лет, обратившихся за хирургической помощью в отделение восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии в 2018 году. Отмечалось равномерное распределение больных по полу – 3 пациента относились к представителям женского пола, 3 – к мужскому полу. В 4 случаях поражения были локализованы в области верхних конечностей, в 2 – в области верхних конечностей. В 2 случаях больные поступили после многократных операций по поводу устранения контрактур, рубцов и других не менее тяжелых последствий термической травмы.

Всем больным проводилось реконструктивно-пластическое вмешательство на конечности, с последующим проведением манипуляций, с использованием клеточных технологий для коррекции эстетических дефектов. С целью сравнения (контрольная группа) были взяты 10 больных с практически такими же поражениями, которым проводились соответствующие хирургические манипуляции, но без проведения клеточной терапии.

Результаты исследования и их обсуждение

Все больные, до проведения клеточной терапии, заключавшейся в местном ведении центрифугированной плазмы собственной крови больного, имели относительно одинаковую тяжесть поражения кожных покровов, касательно площади и глубины повреждения. Результаты оценивались в сроки через месяц после окончания лечения, шесть месяцев и год. Как в группе исследования, так и в контрольной группе наблюдалось значительное улучшение функциональной

составляющей результата поражённой конечности. Так как в обеих группах использовались практически одинаковые методики реконструктивно-пластических операций, то функциональные результаты были во многом схожи в обеих группах. Однако эстетические результаты имели значительное различие. Если в группе применения клеточной терапии, у 4 больных, которым операция была выполнена впервые, рубцовые изменения практически не отмечались (при пластике местными тканями, а не использования полнослойного лоскута), то у 6 больных с первичным обращением в группе контроля отмечались как повторное развитие стягивающих рубцов, так и эстетические изъяны.

У 2 больных в группе исследования, перенесших многочисленные операции на поражённой термическим ожогом конечности, наблюдались значительно худшие показатели эстетического компонента, однако при сравнении с таковыми в группе контроля, сразу же отмечалась поразительная корреляция между пациентами, которым применялась методика и которым клеточная терапия не применялась.

В ходе опроса на вопрос «Причиняла ли методика плазмолифтинга какие-либо неудобства вам в ходе лечения?» большинство пациентов [5] отвечали отрицательно. В то же время одна пациентка основным недостатком методики отметила необходимость посещения врача, и дальность дороги от дома до стационара, так как проживала вдали от столицы.

Существует множество статей, описывающих результаты применения обогащенной тромбоцитами крови для предотвращения расхождения тканей и лучшего заживления в челюстно-лицевой хирургии, травматологии, для лечения алопеции и в других областях медицины [5, 7]. Однако использование собственной плазмы крови, обогащенной тромбоцитами, в хирургии ожогов описывается лишь в некоторых зарубежных источниках, на уровне экспериментов на животных [11, 16, 17]. Положительным моментом использования собственного биологического материала служит тот факт, что при этом минимизируется риск заражения и передачи вирусных и других инфекций [13, 14]. Кроме того, развитие различных реакций, опасных для жизни при этом также сводится к минимуму [12, 15, 16].

Кроме того, известно, что рубцовые образования, являющиеся наиболее частыми осложнениями ожогов, развиваются при дефиците питательных веществ и кислорода, вызванных дефицитом кровоснабжения [3, 16]. Использование технологии центрифугирования позволяет добиться высоких концентраций биологически активных веществ, а также питательных веществ в растворе, вводимом в рубцовую ткань и в предполагаемое место будущего их развития, какой не бывает даже при достаточном кровоснабжении тканей [4, 5]. Всё это способствует максимальному заживлению в месте воздействия травматического агента, а также минимальному развитию рубцовой ткани.

Полученные данные показывают, что методику плазмолифтинга можно использовать для улучшения эстетических результатов лечения больных с последствиями ожогов в послеоперационном периоде.

Заключение

Таким образом, использование методики плазмолифтинга показало себя эффективным для применения в качестве улучшения эстетических показателей хирургического лечения у больных с последствиями ожогов конечностей. Дальнейшие исследования, с включением большего количества участников, должны будут решить существующие проблемы, а также четко разграничить преимущества и недостатки данной технологии для применения у данной категории больных.

Литература (references)

1. Александров Н.М., Киселев Д.В., Петров С.В. Восстановление схвата кисти методом перемещения пальцев, культей пальцев и пястных костей при повреждениях и их последствиях // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №4. – С. 183-183. [Alexandrov N.M., Kiselev D.V., Petrov S.V. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2018. – N4. – P. 183-183. (in Russian)]

2. Артыков К.П., Саидов М.С., Мухамадиева К.М. Влияние иммуномодулирующей терапии на результаты хирургической коррекции келоидных рубцов кожи // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2014. – Т. 57, № 2. – С. 164-169. [Artykov K.P., Saidov M.S., Mukhamadiev K.M. *Doklady Akademii nauk Respubliki Tadzhikistan*. Reports of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan. – 2014. – V. 57, N2. – P. 164-169. (in Russian)]
3. Богданов С.Б., Ивашук Ю.В., Бабичев Р.Г. и др. Хирургические аспекты выполнения пластики полнослойным аутоотрансплантатом у больных с ожоговой травмой и ее последствиями // Материалы конференции «Оказание скорой медицинской и неотложной медицинской помощи раненым и пострадавшим при массовом поступлении». – 2016. – С. 66-67. [Bogdanov S.B., Ivaschuk Yu.V., Babichev R.G. i dr. *Materialy konferentsii «Okazaniye skoroy meditsinskoy i neotlozhnoy meditsinskoy pomoshchi ranenym i postradavshim pri massovom postuplenii»*. Proceedings of the conference "Provision of emergency medical and emergency medical care to the wounded and injured in mass admission". – 2016. – P. 66-67. (in Russian)]
4. Богослав Ю.П. Наш опыт применения технологии плазмолифтинг (Plasmoliftingtm) в комплексном лечении бесплодия у женщин // Здоровье женщины. – 2016. – №9. – С. 152-154. [Bogoslav Yu.P. *Zdorov'ye zhenshchiny*. Women's Health. – 2016. – N9. – P. 152-154. (in Russian)]
5. Бутрин Я.Л., Чмырев И.В. Сравнительная характеристика различных методов лечения глубоких ожогов лица // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – №3. – С. 56-62. [Butrin Ya.L., Chmyrev I.V. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2017. – N3. – P. 56-62. (in Russian)]
6. Менчишева Ю.А., Мирзакулова У.Р. Определение интерлейкинов для оценки эффективности применения аутологичной богатой тромбоцитами плазмы в заживлении послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2018. – №4. – С. 44-49. [Menchisheva Yu.A., Mirzakulova U.R. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. Bulletin of the Kazakh National Medical University. – 2018. N4. – P. 44-49. (in Russian)]
7. Романов А.М., Сакаев Э.Н. Медико-статистические данные термических ожогов и пути профилактики ожогового травматизма // Материалы конференции «Особенности формирования здорового образа жизни: факторы и условия». – 2015. – С. 252-254. [Romanov A.M., Sakaev E.N. *Materialy konferentsii «Osobennosti formirovaniya zdorovogo obraza zhizni: faktory i usloviya»*. Materials of the conference "Features of the formation of a healthy lifestyle: factors and conditions". – 2015. – P. 252-254. (in Russian)]
8. Солодкий В., Овечкина М. Применение тромбоцитарной аутологичной плазмы в практике хирургической стоматологии // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, №3. – С. 62-66. [Solodkiy V., Ovechkina M. *Parodontologiya*. Periodontology. – 2016. – V. 21, N3. – P. 62-66. (in Russian)]
9. Шаймонов А.Х., Гулин А.В., Саидов М.С. Хирургическое лечение больных с рубцовыми осложнениями ожогов верхних конечностей (обзор литературы) // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2017. – Т.22, №2. – С. 368-374. [Shaimonov A.Kh., Gulin A.V., Saidov M.S. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Yestestvennyye i tekhnicheskkiye nauki*. Bulletin of the Tambov University. Series: Natural and technical sciences. – 2017. – V.22, N2. – P. 368-374. (in Russian)]
10. Шаробаро В.И., Мороз В.Ю., Юденич А.А. и др. Алгоритм хирургического лечения больных с последствиями ожоговой травмы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – №3. – С. 65-70. [Sharobaro V.I., Moroz V.Yu., Yudenich A.A. i dr. *Khirurgiya. Zhurnal im. NI Pirogova*. Surgery. Journal them. NI Pirogov. – 2015. – N3. – P. 65-70. (in Russian)]
11. Bai S. P. L., Gunasekaran R. Post burn flexion contracture of hand: a prospective study // International Surgery Journal. – 2019. – V.6 (8). – P. 2823-2827.
12. Boris N. Management of the aesthetic medicine services in the Republic of Moldova // The Moldovan Medical Journal. – 2018. – V.61, N1. – P. 112-115.
13. Fujiwara M., Matsushita Y., Maeba Y., Suzuki A., Fukamizu H., Tokura Y. Free Posterior Interosseous Artery Flap for Treatment of First Web Space Contracture: Methods of Venous Anastomosis // Archives of Hand and Microsurgery. – 2019. – V.24(4). – P. 408-415.
14. Hermans M.H. An Introduction to Burn Care // Advances in skin & wound care. – 2019. – V.32(1). – P. 9-18.
15. Matveeva A.V. The effectiveness of autologous platelet plasma in dentistry // News of Science and Education. – 2018. – V.3, N2. – P. 032-034.
16. Mehta M.A., Ranjan V., Kulkarni A.K., Sarwade P. Clinico epidemiological study of post burn contractures at a tertiary care centre in western India // International Surgery Journal. – 2019. – V.6(6). – P. 1896-1900.
17. Lewinson R.T., Capozzi L.C., Johnson K., Harrop A.R., Fraulin F.O., Nickerson D. A Review of Perforator Flaps for Burn Scar Contractures of Joints // Plastic Surgery. – 2019. – V.27(1). – P. 66-77.

Информация об авторах

Ходжамуратов Гафур Мухаммадмухсинович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: gafur@tojikiston.com

Давлатов Абдумалик Абдулхакович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: davlatov.abdumalik@mail.ru

Мирзоев Набиджон Мирзоевич – аспирант кафедры хирургических болезней №2 Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. E-mail: mirzoevnabijon@mail.ru

Шаймонов Азиз Хусенович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: scorpio-as@list.ru

Юнусов Исломулдин Айниддинович – доктор медицинских наук, директор лаборатории стволовых клеток Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. E-mail: islomiddinya@mail.ru

Шамсов Нодир Хизматуллоевич – научный сотрудник отделения эндоскопической хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: scorpio-as@list.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.006;616-5

14.01.12 Онкология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.18

**НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ
В ОНКОХИРУРГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТНОЙ
КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ 2017-2019 гг.**© Аракелян М.А.¹, Соловьев В.И.², Зуй В.С.²¹ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Россия, 214018, Смоленск, ул. Гагарина, 27²ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Оценка результатов лечения предраковых и злокачественных заболеваний кожи в условиях онкохирургического отделения ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» за период с 2017-2019 гг.

Методика. В работе были использованы данные официальной учетно-отчетной медицинской документации онкохирургического отделения ОГБУЗ СОКБ (истории болезней, операционные журналы) и территориального канцеррегистра смоленской области. Группы больных делились по полу, возрасту, локализации опухолей и методу лечения предрака и ЗНО (злокачественные новообразования) кожи.

Результаты. Среди всех больных, пролеченных в онкологическом отделении ОГБУЗ СОКБ в 2017-2019 гг. пациенты с предраковыми и злокачественными заболеваниями кожи составили 31%. Из них ЗНО кожи встречались в 2/3 случаях и 1/3 – больные с предраковыми заболеваниями. Пик заболеваемости этой патологией приходился на возраст 60-80 лет, а основной локализацией была кожа головы и шеи, что соответствует показателям по России.

Заключение. В общей структуре онкозаболеваемости Смоленской области в последние десятилетия рак кожи и меланома в стабильно занимают 1-е место, а в 2017-2019 гг. у женщин данная онкопатология стоит на 2-м месте, а у мужчин – на 4-м. Согласно мировой статистике отмечается ежегодное увеличение ЗНО кожи, в том числе и в России, где в общей структуре заболеваемости эта патология занимает одно из ведущих мест.

Ключевые слова: предраковые заболевания кожи, рак кожи, заболеваемость, результаты лечения

**IMMEDIATE RESULTS OF TREATMENT OF SKIN TUMORS
IN THE ONCOSURGICAL DEPARTMENT OF THE SMOLENSK REGIONAL**Arakelyan M.A.¹, Solovyov V.I.², Zuj V.S.²¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoy str., Smolensk, 214019, Russia²Smolensk regional clinical oncologic dispensary, 19, Marshala Zhukova St., Smolensk, 214000, Russia*Abstract*

Objective. Evaluation of the results of treatment of precancerous and malignant skin diseases in the conditions of the oncosurgical department of the Smolensk Regional Clinical Hospital for the period from 2017-2019.

Methods. The data of the official accounting and reporting medical documentation of the oncosurgical department of the OGBUZ SOKB (medical histories, operational journals) and the territorial cancer registry of the Smolensk region were used in the work. The groups of patients were divided by gender, age, localization of tumors and the method of treatment of precancerous and ZNO (malignant neoplasms) of the skin.

Results. Among all patients treated in the oncology department of the OGBUZ SOKB in 2017-2019, patients with precancerous and malignant skin diseases accounted for 31%. Of these, skin ZNO occurred in 2/3 of cases and 1/3-patients with precancerous diseases. The peak incidence of this pathology

occurred at the age of 60-80 years, and the main localization was the scalp and neck, which corresponds to the indicators for Russia.

Conclusions. In the general structure of cancer incidence in the Smolensk region in recent decades, skin cancer and melanoma have consistently occupied the 1st place, and in 2017-2019. in women, this oncopathology is on the 2nd place, and in men - on the 4th. According to world statistics, there is an annual increase in skin heat, including in Russia, where this pathology occupies one of the leading places in the overall structure of morbidity.

Keywords: precancerous skin diseases, skin cancer, morbidity, treatment results

Введение

Рак кожи – группа злокачественных новообразований, сформированных из клеток эпителия, которые представляют серьезную медико-социальную проблему несмотря на то, что данная патология относится к визуальной локализации [3]. За последние 20 лет наблюдается отрицательная динамика показателей заболеваемости этой патологией [8]. По статистике рак кожи является лидирующим среди злокачественных новообразований – его доля в среднем составляет 14,2%. В структуре заболеваемости у мужчин этот вид опухоли занимает 3-е место и встречается в 11,5%, у женщин – 16,6%, и занимает 2-е место [5-7]. Согласно мировой статистике, ежегодный прирост заболеваемости этой патологией составляет 5% [1, 2]. Чаще всего рак кожи выявляют в возрасте старше 60 лет, но в последнее время наблюдают тенденцию к омоложению. В большинстве случаев (90%) рак кожи локализуется на открытых участках тела, при этом в 70% – в области лица [6]. Новообразования кожи помимо меланомы были диагностированы у 78 тыс. россиян, меланома – у 11,2 тыс., всего более 89 тыс. Смоленская область по статистическим показателям злокачественных новообразований кожи не отличается от таковых по России [6, 8].

Предраковые заболевания кожи могут быть облигатными, всегда переходящими в рак, и факультативными, которые не всегда переходят в рак кожи, но имеют высокую степень риска малигнизации. К облигатным предраковым заболеваниям кожи относятся ксеродерма, болезнь Боуэна и болезнь Педжета. Пигментная ксеродерма обусловлена врожденной дистрофией кожи, проявляющейся в сверхчувствительности к солнечным лучам с раннего детского возраста. Под действием инсоляции возникает дерматит, появляются пигментные пятна, наступает атрофия кожи с очагами гиперкератоза и расширением сосудов. Бородавчатые разрастания переходят во множественные очаги рака [2].

Цель исследования – оценить результаты лечения предраковых и злокачественных заболеваний кожи в условиях онкохирургического отделения ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» за период с 2017-2019 гг.

Методика

В работе были использованы данные официальной учетно – отчетной медицинской документации онкохирургического отделения ОГБУЗ СОКБ за период 2017-2019 гг. (900 историй болезней, 6 операционных журналов) и территориального канцеррегистра смоленской области. Группы больных распределялись по полу, возрасту, локализации опухолей и методу лечения предраковых заболеваний и злокачественных новообразований кожи. Статистическую обработку результатов проводили с помощью метода малой выборки с использованием критерия t-Стьюдента. Достоверность данных оценивали при $p < 0,05$ [4].

Результаты исследования и их обсуждение

В общей структуре онкозаболеваемости – рак кожи и меланома доминируют над всеми видами онкологических заболеваний, как в России, так и в Смоленской области. В период 2017 – 2019 гг. в нашей области у женщин превалирует рак молочной железы, на второй позиции – стабильно рак кожи и меланома, на третьем месте – рак тела матки, на четвертом – рак ободочной кишки, на пятом – рак шейки матки. У мужского населения Смоленской области аналогичного временного интервала в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями лидирует – рак

легких, на втором месте – рак желудка, на третьем – рак предстательной железы, на четвертом – стабильно рак кожи и меланома, на пятом – рак ободочной кишки [5-7].

В исследуемом периоде 2017-2019 гг. в онкохирургическом отделении ОГБУЗ СОКБ находились на лечении 2922 пациента, из них 733 пациента с злокачественными новообразованиями кожи, что составило 25%, от общего количества больных и 167 пациентов с предраковыми заболеваниями кожи – 6 % (всего больные с патологией кожи составили 31%).

Доля пролеченных больных предраковыми заболеваниями кожи у мужчин отмечена в 31%, у женщин – в 69% (в 2,2 раза чаще, чем у мужчин). Среди пациентов с ЗНО кожи мужчины составили 38%, женщины – 62%, (в 1,6 раз больше, чем мужчины). В указанные сроки отмечался рост госпитализированных – в 2017 г. – 203 больных, в 2018 – 247, в 2019 – 283 (рис. 1).

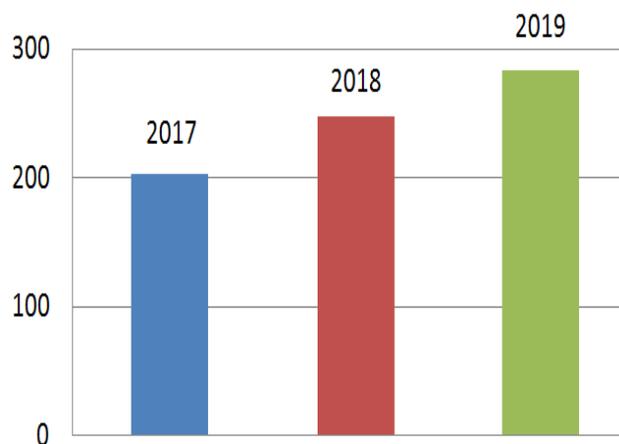


Рис. 1. Количество пациентов с злокачественными новообразованиями кожи, госпитализированных в онкохирургическое отделение ОГБУЗ СОКБ 2017-2019 гг.

В 2017 и 2019 гг. количество больных, оперированных в отделении по поводу не злокачественных опухолей кожи, практически не отличалось, однако, в 2018 г. отмечено снижение их числа: 2017 г. – 56, 2018 г. – 39, 2019 г. – 72 (рис. 2).

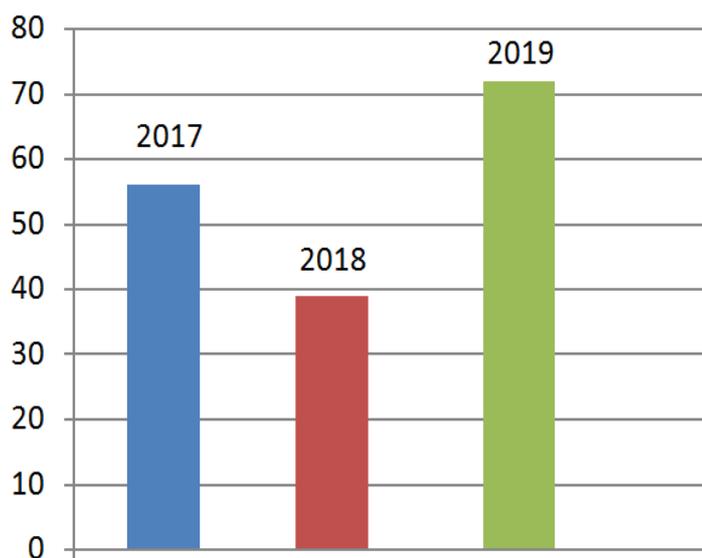


Рис. 2. Количество пациентов с предраковыми опухолями кожи, госпитализированных в онкохирургическое отделение ОГБУЗ СОКБ в 2017-2019 гг.

Таблица 1. Распределение больных злокачественными новообразованиями кожи по возрасту и полу

Возраст Год	до 40 лет (%)		41-50 (%)		51-60 (%)		61-70 (%)		71-80 (%)		Старше 81 (%)	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
2017, n=203	-	0,5	7	8	7	9,5	11	21	9	12	7	8
2018, n=247	1,2	0,8	3,7	2	7	5,7	14	24	8,6	15	6	12
2019, n=283	1,4	1,0	2	2	6	7	12	20	9	24	6	9,6
Итого, n=733	2,2	1,8	4	5	7	9	10	18	9	19	7	8

Среди злокачественных новообразований кожи в исследуемой группе доминирует базальноклеточный рак кожи (86%), на втором – меланома (7%), на третьем – плоскоклеточный рак (2,7%), на четвертом – метатипический рак (1,3%). По нашим данным плоскоклеточным раком кожи чаще болеют мужчины (66%), остальными видами ЗНО кожи – женщины (62%). Основная локализация опухолей кожи – голова и шея (60%) (табл. 2).

Таблица 2. Распределение больных злокачественными новообразованиями по нозологическим формам и локализациям

Вид Год	Базалиомы (%)						Меланомы (%)						Плоскоклеточный рак (%)						Метатипический рак (%)					
	Г/Ш _x		Т _{xx}		К _{xxx}		Г/Ш		Т		К		Г/Ш		Т		К		Г/Ш		Т		К	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
2017 n=203	14	41	13	20	5	7	6	34	22	7	9	22	66	-	-	-	34	-	-	25	-	25	50	-
2018 n=247	21	35	14	17	4	9	27	28	33	6	-	6	67	33	-	-	-	-	-	100	-	-	-	-
2019 n=283	18	38	12	20	5	7	18	50	18	9	-	5	25	38	6	18	-	13	-	-	-	-	50	50
Итого n=733	16	39	12	20	5	8	15	34	26	7	5	13	51	26	3	5	12	3	-	45	-	9	30	16

Примечание: локализация опухоли (x – Г/Ш – голова и шея, xx – Т – туловище, xxx – К – конечности)

Мужчины болели данной патологией реже (28-40%), пик заболеваемости у них наблюдался в 70-80 лет и составляет 11,3-17,6% (табл. 3).

Таблица 3. Распределение больных предраковыми заболеваниями кожи в зависимости от возраста

Возраст Год	до 40 лет (%)		41-50 (%)		51-60 (%)		61-70 (%)		71-80 (%)		старше 81 (%)	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
2017 n=56	1,5	2	6,3	9,5	4,7	14,2	12,6	15,8	12,6	13	3,1	4,7
2018 n=39	1,9	1,9	-	9,8	1,9	9,8	3,9	31	17,6	11,5	3,9	6,8
2019 n=72	3,7	1,9	1,9	4,1	1,9	9,4	5,6	34	11,3	15	3,7	7,5
ИТОГО n=167	2,4	1,8	3	8,3	3	11,3	7,8	25,7	14	13,1	3,6	6

Независимо от пола, максимум предраковых заболеваний приходился на возраст 60-80 лет, что составляет 54-66% от всех возрастных групп. Чаще не злокачественными опухолями болели женщины (60-72%), пик заболеваемости приходился на возраст 60-70 лет и составляет 15,8-34%.

Независимо от возраста и пола гиперкератоз встречался у 89% больных, болезнь Боуэна – у 5%, голубой невус – у 2,7%, болезнь Педжета – у 1,4%. Чаще предраковыми заболеваниями кожи болели женщины – 60% (табл. 4). Основная локализация предраковых заболеваний – кожа головы и шеи, что не противоречит с данными литературы [5].

Таблица 4. Доля больных с различной морфологической структурой предраковых заболеваний кожи онкологического отделения ОГБУЗ СОКБ с 2017-2019 гг. в зависимости от локализации

Вид Год	Гиперкератоз (%)						Голубой невус (%)						Болезнь Боуэна (%)						Болезнь Педжета (%)					
	г/ш		т		к		г/ш		т		к		г/ш		т		к		г/ш		т		к	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
2017 n=56	19	28	11	26	7	-	3	-	-	-	-	-	2	2	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
2018 n=39	13	30	14	25	6	-	2	-	-	-	-	2	-	2	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-
2019 n=72	11	32	16	28	9	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ИТОГО n=167	12	32	16	23	8	-	3	-	-	-	-	0,8	0,6	1	1,8	1	-	-	-	0,8	-	-	-	-

Все операции по поводу меланомы кожи проводились под общим обезболиванием. При других видах рака и предраковых заболеваниях кожи, проводилась местная анестезия. Из послеоперационных осложнений отмечено: нагноение раны – 1,2 %, диастаз краев раны – 1,4%. В среднем пациенты с предраковыми опухолями кожи проводили в стационаре 4 койко/дня, а с ЗНО кожи 8 койко/дней.

Учитывая тот факт, что наиболее частой гистологической формой злокачественных новообразований кожи является базальноклеточный рак, были изучены несовпадения предоперационных и послеоперационных диагнозов. За период с 2017-2019 гг. у 105 пациентов, поступивших с цитологически подтвержденным диагнозом базалиома кожи, имело место несовпадения с послеоперационным гистологическим диагнозом, что составило 3,6% от общего количества поступивших больных (табл. 5).

Таблица 5. Несовпадение предоперационных цитологических и послеоперационных гистологических диагнозов у больных онкохирургического отделения ОГБУЗ СОКБ 2017-2019 гг.

О/цитолог.	Гистолог.	Количество пациентов	%
базалиома	себорейны кератоз	38	36
базалиома	дерматофиброма	27	26
базалиома	плоскоклеточный рак	11	10,5
базалиома	кератоакантома	10	9,5
базалиома	хроническое воспаление	6	5,7
базалиома	метатипический рак	5	4,7
базалиома	в/дерм.пигм.невус	4	3,8
базалиома	б-нь Боумэна	4	3,8
ИТОГО	-	105	100

Таким образом, рак кожи преимущественно возникает у людей со светлым цветом кожи, у темнокожих эта опухоль встречается в 6-10 раз реже, чем у белых. Светлокожие мужчины заболевают чаще, в особенности блондины и рыжеволосые с голубыми глазами. Эти цифры удваиваются с приближением к экватору на каждые 412 км; у жителя Техаса риск рака кожи в 7,5 раз больше, чем у жителя Миннесоты, расположенной севернее. Вероятность возникновения рака кожи выше у лиц, работающих на открытом воздухе. Особенно часто опухоль развивается у рыбаков и людей, занятых на открытом воздухе. Опухоль чаще встречается у жителей южных областей и районов. Так, в Краснодарском крае заболеваемость раком кожи в 5 раз выше, чем в Тюменской области [2].

Анализ результатов, проделанный за 3 года показал, что ситуация в Смоленской области напряженнее, чем в Тульской и Орловской областях, но более благоприятная, чем в Брянской, Калужской и Тверской областях [5-7]. Заболеваемость злокачественными опухолями растет во всем мире, причем в структуре онкологических заболеваний большинства стран лидируют новообразования кожи, достигая 50% в США и Австралии. По данным «Skin Cancer Foundation» в США каждый год наблюдается больше случаев рака кожи, чем рака молочной железы, рака простаты, рака легкого и рака толстого кишечника, вместе взятых. Злокачественные новообразования кожи являются самой распространенной опухолью и в Европе, высокие уровни заболеваемости зарегистрированы в Швейцарии и Ирландии. Аналогичная ситуация в России, где в общей структуре заболеваемости эта патология занимает одно из ведущих позиций.

Мерами профилактики рака кожи являются: 1) Защита лица и шеи от интенсивного и длительного солнечного облучения, особенно у пожилых людей со светлой, плохо поддающейся загару кожей. 2) Регулярное применение питательных кремов с целью предупреждения. 3) Радикальное излечение длительно незаживающих язв и свищей. 4) Защита рубцов от механических травм. 5) Строгое соблюдение мер личной гигиены при работе с материалами и веществами, которые содержат канцерогены. 6) Своевременное обращение к врачу и излечение предраковых заболеваний кожи.

Выводы

1. Злокачественные новообразования кожи, включая меланому в Смоленской области в период с 2017-2019 гг. постоянно входят в пятерку наиболее распространенных видов рака. У женщин ЗНО кожи занимает 2-е место, а у мужчин 4-е. Пик заболеваемости ЗНО кожи приходится на возраст 60-80 лет. Основная локализация – кожа головы и шеи, что соответствует российским показателям, где их доля составляет 70%.
2. Из всех больных, пролеченных в онкологическом отделении ОГБУЗ СОКБ в период 2017-2019 гг., 31% составляют пациенты с предраковыми и злокачественными заболеваниями кожи. Причем, ЗНО и меланома диагностированы у 2/3 от этого количества больных, а 1/3 – с предраковыми заболеваниями.
3. За исследуемый период 2017-2019гг. в онкологическом отделении ОГБУЗ СОКБ отмечается рост количества пациентов с ЗНО кожи. В 2017 и 2019 гг. количество больных с предраковыми опухолями кожи находилось приблизительно на одинаковом уровне, а в 2018 г. отмечалось незначительное снижение их числа.
4. Диагноз базалиома кожи не был подтвержден у 89 человек (84,8%), у которых оказалась доброкачественная опухоль (себорейный кератоз, дерматофиброма, кератоакантома, хроническое воспаление, внутридермальный пигментный невус, болезнь Боумэна). У 16 пациентов (15,2%) диагноз ЗНО подтвердился, однако, имело место, несовпадения гистологического типа ЗНО (плоскоклеточный и метатипический рак), что требует дополнительного исследования причин расхождения диагнозов.

Литература (references)

1. Вавринчук А.С., Марочко А.Ю. Рак кожи: факторы риска, эпидемиология в России и в мире // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №6. – С. 1. [Vavrinchuk A.S., Marochko A.Y. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2015. – №6. – P. 1. (in Russian)]
2. Зайцев В.Ф., Жидков С.А., Корик В.Е., Рак кожи. – Минск, 2007. – 19 с. [Zaitsev V.F., Zhidkov S.A., Korik V.E. *Rak kozhi*. Skin cancer. – Minsk, 2007. – 19 p. (in Russian)]
3. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. – Москва 2009. – 224 с. [Zaridze D.G. *Profilaktika raka*. Prevention of cancer. – Moscow, 2009. – 224 p. (in Russian)]
4. Калинин А.Г. Обработка данных методами математической статистики. – Чита: ЗИП СибУПК, 2015. – 106 с. [Kalinin A.G. *Obrabotka dannyh metodami matematicheskoy statistiki*. Data processing by methods of mathematical statistics. – Chita: ZIP SibUPK, 2015. – 106 p. (in Russian)]
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2018. – 236 с. [Kaprin A. D., Starinskii V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu*

- Rossii v 2017 godu*. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2017 – Moscow: MNIОI im. P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITS of Radiology" Ministry of Health Russia. – 2018. – 236 p. (in Russian)]
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – 236 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu*. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2018. – Moscow: MNIОI named after P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITS of Radiology" Ministry of Health Russia. – 2019. – 236 p. (in Russian)]
 7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – 239 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu*. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2019. – Moscow: MNIОI im. P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITS of Radiology" Ministry of Health Russia. – 2020. – 239 p. (in Russian)]
 8. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. – Москва, 2018. – 295 с. [Polikarpov A.V., Aleksandrova G.A., Golubev N.A. *Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2017 godu*. Morbidity of the entire population of Russia in 2017. – Moscow, 2018. – 295 p. (in Russian)]
 9. Пустынский И.Н., Кропотов М.А., Пачес А.И. Рак кожи головы и шеи. Современные подходы к выбору метода лечения // Сибирский онкологический журнал. – 2012 – №4. – С. 82-83. [Pustynsky I.N., Kropotov M.A., Pachez A.I. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. Siberian Oncological Journal. – 2012 – N4. – P. 82-83. (in Russian)]

Информация об авторах

Аракелян Марианна Артуровна – врач-онколог онкологического отделения ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: marianna2021@yandex.ru

Соловьев Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: solovyev-nk@list.ru

Зуй Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zuyb7@mail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 613.81:616-036.886

14.00.24 Судебная медицина

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.19

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОЛИЧЕСТВА ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ В СОСТОЯНИИ АЛКОГОЛЬНОГО ОПЬЯНЕНИЯ© Семенов А.М.¹, Ляхов А.О.², Макаров А.О.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ОГБУЗ «Смоленское областное бюро судебно-медицинской экспертизы», Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 12/1*Резюме*

Цель. Оценить количество летальных исходов в состоянии алкогольного опьянения за 2015-2019 гг. на территории Смоленской области.

Методика. Проведен ретроспективный анализ летальных исходов в состоянии алкогольного опьянения по данным выполненных в ОГБУЗ «Смоленское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» судебно-медицинских экспертиз (исследований) трупов за 2015-2019 г.г. с учетом пола, возраста, причин смерти, уровня содержания этилового спирта в крови. Для автоматизации вычислений использовался табличный процессор Excel.

Результаты. Анализ показал, что за период времени с 2015 г. по 2019 г. в Смоленской области при проведении судебно-медицинских аутопсий этиловый спирт в крови был выявлен в 40,8% случаев, количество случаев насильственной смерти уменьшилось на 8,44%, а количество смертельных исходов от заболеваний возросло на 6,15%. Темп уменьшения частоты алкогольных опьянений при насильственной смерти к концу изученного периода составил 22,8%. В случаях ненасильственной смерти было замечено увеличение частоты алкогольных опьянений на 6,6%, что можно коррелировать с общим увеличением случаев смерти от заболеваний. В результате ретроспективного анализа было установлено, что среди умерших в состоянии алкогольного опьянения, значительно преобладали трупы мужского пола (74,8%), против трупов женского пола (25,2%). Наиболее часто употребляли алкоголь перед смертью лица наиболее трудоспособного и активного возраста с пиком в возрастной группе от 56 до 60 лет.

Заключение. Резюмируя полученные данные, можно сделать вывод, что за последние пять лет количество алкогольных опьянений, обнаруженных при судебно-медицинском исследовании трупов, остается высоким, поэтому проблема изучения влияния алкоголя на течение летальных исходов крайне актуальна. Вместе с тем в целом по Смоленской области установлена положительная динамика снижения доли алкогольных опьянений при насильственной смерти и увеличение при ненасильственной смерти.

Ключевые слова: отравления, этиловый спирт, насильственная смерть, ненасильственная смерть

ANALYTICAL ASSESSMENT OF THE NUMBER OF DEATHS UNDER THE INFLUENCE OF ALCOHOL
Semenov A.M.¹, Lyakhov A.O.², Makarov A.V.²

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Smolensk Regional Bureau of Forensic Medical Expertise, 12/1, Gagarin Ave., 214018, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To investigate the number of fatal outcomes under alcohol poisoning for the period from 2011 till 2019 in Smolensk region.

Methods. A retrospective analysis of fatal outcomes under alcohol poisoning according to the data of forensic medical examinations of corpses for the period from 2015 till 2019 performed in the Smolensk Regional Forensic Medical Bureau was carried out taking into account sex, age, causes of death, the level of ethyl alcohol in the blood. The responses were processed using the Microsoft Office Excel Pivot Tables option.

Results. The analysis showed that during the time period from 2015 to 2019 in Smolensk region during forensic autopsies ethyl alcohol in blood was detected in 40.8% of cases, the number of violent deaths

decreased by 8.44%, and the number of deaths from diseases increased by 6.15%. The rate of reduction in the frequency of alcohol intoxication in violent deaths was 22.8% by the end of the period studied. In non-violent deaths, a 6.6% increase in the frequency of alcohol intoxication was seen, which can be correlated with an overall increase in disease-related deaths. As a result of retrospective analysis, it was found that among those who died under alcohol intoxication, male corpses significantly prevailed (74.8%), versus female corpses (25.2%). The most frequent alcohol drinkers before death were those of the most able-bodied and active age, with a peak in the age group of 56 to 60 years.

Conclusion. Summarizing the obtained data, we can conclude that over the last five years the number of alcohol intoxications detected during forensic medical examination of corpses remains high, that is why the problem of studying the influence of alcohol on the course of lethal outcomes is extremely relevant. At the same time in Smolensk region as a whole a positive dynamics of decreasing the share of alcohol intoxication in violent deaths and increasing in non-violent deaths has been established.

Keywords: ethyl alcohol, poisoning, violent death, non-violent death

Введение

Пагубная роль злоупотребления алкогольными напитками очевидна. В мире в результате употребления алкоголя ежегодно умирают более 3 млн. человек. По данным ВОЗ, употребление алкоголя является причиной более чем 200 нарушений здоровья, связанных с болезнями и травмами [8].

Отравление алкоголем занимает лидирующие позиции в структуре смертности среди всех химических отравлений. По результатам некоторых авторов до 60% всех смертельных отравлений – это отравление этиловым спиртом [7]. Данная патология приоритетна для взрослой группы людей, преимущественно мужчин, и приходится на трудоспособный возраст с максимальными значениями в возрастной период от 30 до 50 лет [4].

Согласно общепринятым установленным данным для оценки степени выраженности алкогольного опьянения рекомендована следующая ориентировочная оценка различных концентраций этилового спирта в крови: менее 0,3% – отсутствие влияния алкоголя; 0,3%-0,5% – незначительное влияние алкоголя; 0,5%-1,5% – опьянение легкой степени тяжести; 1,5%-2,5% – опьянение средней степени тяжести; 2,5%-3,0% – сильное опьянение; 3,0%-5,0% – тяжелое отравление алкоголем, может наступить смерть; от 5,0‰ и выше – смертельное отравление этиловым спиртом [8].

По литературным источникам частота алкогольного опьянения в случаях насильственной смерти составляет до 60% и более, при ненасильственной смерти до 25% [1, 2, 6]. При этом уровень убийств в России, связанных с употреблением алкоголя, достигает 73% [9].

Цель исследования – оценить количество летальных исходов в состоянии алкогольного опьянения за 2015-2019 гг. на территории Смоленской области.

Методика

Нами был проведен анализ летальных исходов в состоянии алкогольного опьянения по данным выполненных в ОГБУЗ «Смоленское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» судебно-медицинских экспертиз (исследований) трупов за 2015-2019 гг. с учетом пола, возраста, причин смерти, уровня содержания этилового спирта в крови. Ретроспективно были проанализированы данные о числе алкогольных опьянений по основным видам насильственной смерти и смерти от заболеваний за последние пять лет. Были исследованы следующие виды насильственной смерти: механическая травма, механическая асфиксия, крайние температуры, отравления и прочие виды насильственной смерти. В категорию ненасильственной смерти были включены болезни системы кровообращения, органов дыхания, пищеварения, нервной системы, новообразования, инфекционные заболевания и прочие виды ненасильственной смерти. Посмертная диагностика алкогольного опьянения проводилась врачом – судебно-медицинским экспертом на основании данных медицинской документации и данных, полученных при проведении судебно-химического исследования крови. Эталонным методом определения этилового спирта в трупном материале является метод газожидкостной хроматографии. Для автоматизации вычислений использовался табличный процессор Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным данным, за прошедшие с 2015 г. по 2019 г. пять лет в Смоленской области было выполнено 19073 судебно-медицинские аутопсии, по результатам которых алкогольное опьянение было выявлено в 7778 случаях, что составляет 40,8%. При общей оценке показателей смертности в состоянии алкогольного опьянения по отдельным годам было установлено, что в 2015 г. из 4003 исследованных трупов алкоголь был обнаружен у 1876 (46,8%). Из них, у умерших от насильственных причин (1481), алкоголь был обнаружен у 1064 (71,8%), у умерших от ненасильственных причин (2373) – алкоголь обнаружен в 809 случаях (34,1%).

В 2016 г. было исследовано 3847 трупов, у которых в 1492 случаях (38,7%) был обнаружен алкоголь. Из них, у умерших от насильственных причин (1256), алкоголь был обнаружен у 732 (58,2%), у умерших от ненасильственных причин (2295) – алкоголь обнаружен в 634 случаях (27,6%). В 2017 году было исследовано 3565 трупов, у которых в 1231 случаях (34,55%) был обнаружен алкоголь. Из них, у умерших от насильственных причин (1156), алкоголь был обнаружен у 640 (55,3%), у умерших от ненасильственных причин (2115) – алкоголь обнаружен в 498 случаях (23,5%). В 2018 г. было исследовано 3804 трупа, у которых в 1439 случаях (37,8%) был обнаружен алкоголь. Из них, у умерших от насильственных причин (1147), алкоголь был обнаружен у 611 (53,2%), у умерших от ненасильственных причин (2418) – алкоголь обнаружен в 692 случаях (28,6%). В 2019 г. было исследовано 3854 трупа, у которых в 1740 случаях (45,1%) был обнаружен алкоголь. Из них, у умерших от насильственных причин (1101), алкоголь был обнаружен у 540 (49%), у умерших от ненасильственных причин (2522) – алкоголь обнаружен в 1025 случаях (40,6%).

За указанный хронологический период количество случаев насильственной смерти уменьшилось на 8,44%, а количество летальных исходов от заболеваний возросло на 6,15%. При насильственной смерти наблюдались ежегодное равновеликое уменьшение количества исследованных трупов и снижение числа выявленных алкогольных опьянений. Наоборот, число случаев ненасильственной смерти каждый год волнообразно возрастало, при этом рассчитанная доля алкогольных опьянений относительно количества аутопсий снижалась, за исключением 2019 г. (рис. 1). Темп уменьшения частоты алкогольных опьянений в случаях насильственной смерти к концу изученного периода составил 22,8%, что обусловлено снижением количества проведенных аутопсий за последние пять лет, а также снижением частоты случаев насильственной смерти в целом. В случаях ненасильственной смерти можно отметить прирост частоты алкогольных опьянений на 6,6%, что можно коррелировать с общим увеличением случаев смерти от заболеваний.

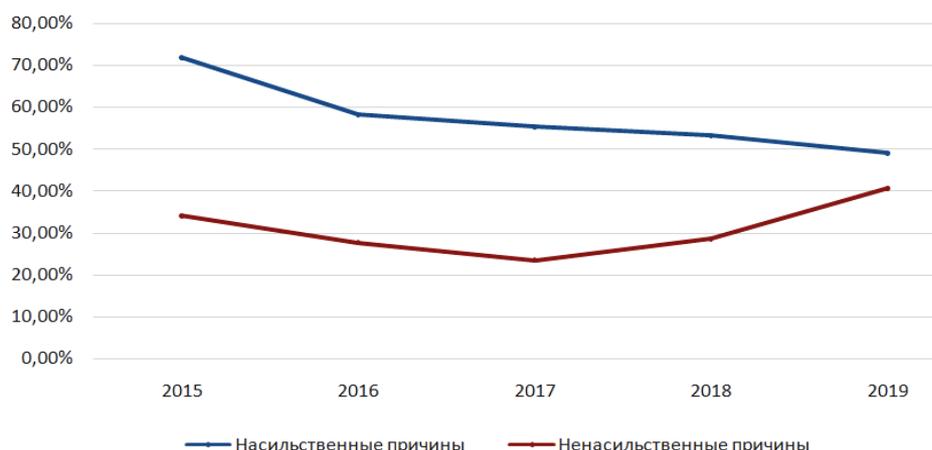


Рис. 1. Динамика частоты алкогольных опьянений при насильственной и ненасильственной смерти, %

Число алкогольных опьянений в случаях летальных исходов от механической травмы, механической асфиксии, крайних температур, отравлений и прочих видов насильственной смерти было неоднородным. При вышеперечисленных видах смерти установлено ежегодное уменьшение количества алкогольных опьянений, которое сопряжено с уменьшением количества исследований трупов, а также со снижением частоты насильственной смерти за последнее пятилетие.

В результате анализа отдельных видов насильственной смерти между собой обнаружено, что высокие показатели частоты алкогольных опьянений наблюдались при смерти от механической травмы и механической асфиксии. Все виды насильственной смерти характеризовались уменьшением частоты алкогольных опьянений. Исключение составили лишь автомобильная и рельсовая травмы, при которых изменение частоты определения алкоголя в крови носили волнообразный характер.

При ненасильственной смерти процент алкогольных опьянений на начало и на конец изучаемого временного периода составил соответственно 34% и 40,6%. Наиболее высокие показатели частоты сопутствующих алкогольных опьянений часто обнаруживались при болезнях органов кровообращения и пищеварения, а наиболее низкие – при смерти от новообразований и болезней нервной системы.

Среди умерших в состоянии алкогольного опьянения значительно преобладали трупы мужского пола – всего 5823 случая (74,8%), против 1955 у женского пола (25,2%). При анализе смертности по возрастным группам установлено, что наиболее часто употребляли алкоголь перед смертью лица наиболее трудоспособного и активного возраста – в возрастных группах от 36 до 65 лет, с пиком в возрастной группе 56-60 лет. Снижение общего количества выявленных случаев наступления смерти в состоянии алкогольного опьянения происходило во всех возрастных группах, но наиболее значительное снижение, имеющее волнообразный характер, отмечено в более молодых возрастных группах. Так, в группе 21-25 лет произошло снижение с 26,4% (117 случаев в данной возрастной группе за 5 лет) до 20,5%. В группе 26-30 лет произошло снижение с 24,3% до 19,6%, в группе 31-35 лет снижение с 23,8% до 18,7%. Относительно небольшой, но постоянной, осталась доля лиц с алкоголем только у более младших (менее 20 лет) и старших (более 70 лет) возрастных групп. Практически отсутствовал алкоголь (единичные случаи) у детей в возрасте до 10 лет, а также у лиц старше 96 лет.

В сравнение, по данным ГБУЗ МО «Бюро СМЭ» за 2016 г., в каждом шестом случае судебно-медицинских исследований трупов детей в возрасте от 0 до 17 лет в крови был обнаружен этиловый спирт в концентрациях от 0,3 до 5,3‰ [3]. При этом на долю смертельных отравлений спиртами в возрастной группе от 0 до 23 лет за период с 2008 г. по 2017 г. пришлось 8% от общего числа смертей, обусловленных внешними причинами [5].

Полученные статистические данные определяют важность проблемы употребления алкоголя в раннем возрасте, требующей дальнейшего углубленного изучения, и должны быть использованы для разработки критериев оценки токсического влияния этилового спирта у детей и лиц молодого возраста. При анализе структуры смертности с учетом уровня содержания этилового спирта в крови установлено, что наибольшее количество случаев находилось в диапазоне 0,6-2,5‰ и 3,1-5,0‰. Пик приходился на легкое алкогольное опьянение (0,6-1,5‰) – 29,7% от всех случаев обнаружения алкоголя. В состоянии опьянения средней степени тяжести находилось 19,8%, а на тяжелое опьянение выпало 17,9%.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что проблема злоупотребления алкогольными напитками остается крайне актуальной. На это указывает высокая (40,8%) частота алкогольных опьянений, выявляемых при аутопсии. За изучаемый временной период с 2015-2019 гг. по Смоленской области был выявлен прирост на 6,6% частоты алкогольных опьянений при ненасильственной смерти. При этом следует отметить положительную динамику уменьшения частоты алкогольных опьянений с темпами -22% при насильственной смерти.

Литература (references)

1. Барканов В.Б., Власова Е.В. Корреляция насильственной смерти с употреблением алкоголя и его суррогатов в крупном промышленном центре // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 7-9. [Barkanov V.B., Vlasova E.V. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. Volgograd Journal of Medical Research. – 2009. – N3. – P. 7-9. (in Russian)]
2. Давыдова З.В., Ягмуров О.Д. Судебно-медицинская экспертиза алкоголь-атрибутивной смертности в Санкт-Петербурге // Педиатр. – 2019. – Т.10, №2. – С. 55-62. Davydova ZV, Yagmurov OD. *Pediatr. Pediatrician* (St. Petersburg). – 2019. – V.10, N2. – P. 55-62. (in Russian)]

3. Клевно В.А., Максимов А.В., Кононов Р.В., Крупина Н.А. Судебно-медицинская оценка токсического действия этанола у детей. Судебная медицина. – 2017. – Т.13, №3. – С. 4-12. [Klevno V.A., Maksimov A.V., Kononov R.V., Krupina N.A. *Sudebnaya meditsina*. Russian Journal of Forensic Medicine. – 2017. – V.13, N3. – P. 4-12. (in Russian)]
4. Клевно В.А., Максимов А.В., Кучук С.А. и др. Методические рекомендации по судебно-медицинской экспертизе отравлений алкоголем // Судебная медицина. –2020. – Т.6, №1. – С. 51-59. [Klevno V. A., Maksimov A. V., Kuchuk S. A. i dr. *Sudebnaya meditsina*. Russian Journal of Forensic Medicine. – 2020. – V6, N1. – P. 51-59. (in Russian)]
5. Клевно В.А., Максимов А.В., Плис С.С. Анализ смертельных исходов детей и лиц молодого возраста от отравлений веществами химической этиологии. Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики-2020: материалы международного конгресса / под ред. проф. В.А. Клевно. – Москва, 2020. – С.93-94. [Klevno V.A., Maksimov A.V., Plis S.S. *Aktual'nye voprosy sudebnoi meditsiny i ekspertnoi praktiki-2020: materialy mezhdunarodnogo kongressa / pod red. prof. V.A. Klevno*. Topical issues of forensic medicine and expert practice-2020: materialy mezhdunarodnogo kongressa / pod red. prof. V.A. Klevno. – Moscow, 2020. – P. 93-94. (in Russian)]
6. Ковалев А.В., Морозов Ю.Е., Самоходская О.В., Березников А.В. Алкоголь-ассоциированная смертность в России (по материалам 2011-2016 гг.). Судебно-медицинская экспертиза. – 2017. – Т.60, №6. – С. 4-8. [Kovalev A.V., Morozov Yu.E., Samokhodskaya O.V., Bereznikov A.V. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. Forensic Medical Expertise. – 2017. – V.60, N6. – P. 4-8. (in Russian)]
7. Федеральные клинические рекомендации: токсическое действие алкоголя / под ред. Ю.Н. Остапенко. Москва, 2013. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii: toksicheskoe deistvie alkogolya / pod red. Yu.N. Ostapenko. Moskva, 2013. (in Russian)]
8. Хохлов, В.В. Судебная медицина. Руководство в 3 т. Том 3: практическое пособие. 4-е изд., перераб. и доп. – Москва: Издательство Юрайт, 2019. – 499 с. [Khokhlov V.V. *Sudebnaya meditsina. Rukovodstvo v 3 t. Tom 3: prakticheskoe posobie* 4-e izd., pererab. I dop. – Moscow: Urait, 2019. – 499 s. – (Professional'naya praktika). (in Russian)]
9. Landberg J., Norstrom T. Alcohol and homicide in Russia and the United States: a comparative analysis // Journal of Studies on Alcohol and Drugs. – 2011. – V.72, N5. – P. 723-730.

Информация об авторах

Семенов Алексей Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры судебной медицины и права ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dgo67@mail.ru

Ляхов Алексей Олегович – начальник ОГБУЗ «Смоленское областное бюро судебно-медицинской экспертизы». E-mail: lyahov951@mail.ru

Макаров Александр Владимирович – заведующий отделом экспертизы трупов ОГБУЗ «Смоленское областное бюро судебно-медицинской экспертизы». E-mail: makarovbmw@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБЗОРЫ

УДК 616-001.365

14.03.02 Патологическая анатомия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.20

ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИИ ШОКА

© Дмитриев И.В.^{1,2}, Доросевич^{1,2}, Абросимов С.Ю.^{1,2}¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Россия, 214020, Смоленск, пр. Гагарина, 27*Резюме*

Цель. Конкретизировать общие и частные патоморфологические изменения при разных видах шока.

Методы. Аналитический, концептуальный, процессный, ситуационный, логический и системный анализ.

Результаты. Систематизированы общие морфологические изменения, характерные для большинства видов шока. Показаны особенности патоморфологии отдельных видов шока, которые связаны с их этиологией. Патоморфологические особенности каждого шока проявляются более ярко, если рассматривать вид шока в зависимости от причины, обусловившей его развитие, при этом сравнивая их с другими видами шока.

Выводы. Диагностика шока, в т.ч. посмертная с последующей оценкой его стадии и степени тяжести, должна основываться на объективных клинических, лабораторных и морфологических данных. При шоке крайне важно и столь же сложно оценить именно комплекс взаимосвязанных патологических процессов, которые вначале нередко не проявляются клинически. Поэтому более глубокое понимание патоморфологических изменений в организме при шоке позволяет врачам целенаправленно проводить лечебные мероприятия с учетом этиологии шока. В случае смерти больного, выставяя диагноз шока, лечащий врач должен понимать, что позднее все клинические данные и сам диагноз «шок» должны быть подтверждены морфологическими данными при аутопсии. Верно и обратное, т.е. патологоанатом или судебно-медицинский эксперт при диагнозе шок должны максимально учитывать все имеющиеся результаты клинических исследований, а не опираться только на морфологические изменения. Даже при подозрении на определенный вид шока необходимо вначале исключить ряд патологических процессов, похожих на шок (жировая эмболия, острая коронарная недостаточность, комы разного генеза и т.п.). И клиницистам, и экспертам надо учитывать, что если больной умирает через несколько суток или недель после перенесенного шока, то морфологически можно выявить уже только последствия шока в виде прогрессирующих в отрицательную сторону изменений органов.

Ключевые слова: шок; патоморфологические изменения; «шоковые» органы

FEATURES OF SHOCK PATHOMORPHOLOGY

Dmitriev I.V.^{1,2}, Dorosevich A.E.^{1,2}, Abrosimov S.Ju.^{1,2}¹Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To specify common and private pathomorphological changes in different types of shock.

Methods. Conceptual, process, situational, logical and systemic analysis.

Results. General morphological changes of the most specific types of shock have been systematized. The features of pathomorphology related to certain types of shock, which are associated with their etiology, are represented. But the pathomorphological features of each shock appeared more vividly, if we consider

the type of shock depending on the reason that caused its development, while comparing them with other types of shock.

Conclusion. Diagnosis of shock, including posthumous, should be based on objective clinical, laboratory and morphological data with a subsequent assessment of its stage and severity. In case of shock, it is extremely important and also difficult to assess the complex of interconnected pathological processes, which often do not appear clinically at the first time. Therefore, a deeper understanding of pathomorphological changes in the organism in case of shock allows doctors purposefully carry out therapeutic measures taking into account the etiology of shock. In the case of the death of the patient, therapist should understand that all clinical data and the diagnosis of «shock» must be confirmed later by morphological data after autopsy while diagnosing the shock. The opposite is also true: a pathologist or a medical expert should take into consideration all available results of clinical studies while diagnosing shock and not rely only on morphological changes. Even if a certain type of shock is suspected, a number of pathological processes similar to shock (fat embolism, acute coronary insufficiency, comas of different genesis, etc.) should be excluded at first. Both clinicians and experts should take into account that if the patient dies in a few days or weeks after the shock, then it is possible to morphologically identify only the consequences of shock in the form of negative progression in organs changes.

Keywords: shock; pathomorphological changes; "shock" organs

Шок – тяжелое патологическое состояние, характеризующееся недостаточностью перфузии тканей кровью при дезадаптации механизмов гомеостаза во время воздействия экстремальных факторов. Есть много определений шока (Ш).

Целью статьи явилась конкретизация общих и частных патоморфологических изменений при разных видах шока.

Некоторые авторы [18] считают Ш общим неспецифическим типовым стадийно развивающимся патологическим процессом в ответ на чрезвычайное воздействие на организм, при котором нарушается согласованность изменений обмена веществ с их циркуляторным обеспечением. Другие полагают, что Ш как самостоятельного патологического состояния не существует [4] и, следовательно, морфологических проявлений, характеризующих именно этот процесс, в организме тоже нет. Однако более чем двухсотсемидесятилетняя история изучения данной патологии и применение этих результатов на практике, в т.ч. в условиях военного времени, противоречат данным рассуждениям. Конечно, морфологические изменения в организме при Ш во многом неспецифичны. Поэтому только на основании морфологических исследований диагноз Ш можно ставить лишь с определенной долей вероятности. Для подтверждения диагноза Ш всегда нужны клинично-инструментальные данные и чем их будет больше, тем диагноз будет более близким к истине. Макро- и микроскопические изменения тканей и органов при Ш в большей степени зависят от его стадии и степени выраженности, и в меньшей от этиологии Ш. При этом надо учитывать воздействие лечебных мероприятий на морфологические изменения. Доказывая ведущую роль Ш в танатогенезе, врач должен помнить о мнении Н. Н. Бурденко [6], который считал, что Ш – это не стадия процесса танатогенеза, а ответная реакция организма, который способен бороться за свое существование. Взглядов на проблему Ш много, но главное в понимании Ш это то, что не бывает Ш с подострым или хроническим течением, просто это уже другие патологические процессы.

Основные морфологические признаки Ш: скопление жидкой крови преимущественно в микрососудах, шунтирование кровотока, циркуляторно-гипоксические повреждения органов, быстрое исчезновение гликогена из депо и нередко развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрома) [21]. На вскрытии переполнение кровью преимущественно микроциркуляторного русла видно по небольшому количеству крови в крупных венах, отсутствию крови в сердце, а микроскопически – полнокровие венул и капилляров большинства органов. Жидкую кровь в сосудах при Ш объясняют коагулопатией потребления, т. е. при ДВС-синдроме произошло потребление всех факторов свертывания крови. Но можно обнаружить и микротромбы, что говорит скорее о разном времени смерти от начала процесса. Если не развился ДВС-синдром, то через определенное время (до 48 часов) стереотипные реакции в большинстве органов и тканей становятся гетерогенными. В сосудах можно видеть и нестойкие «монетные столбики» из эритроцитов, а в венах уже компактные округлые или неправильной формы микротромбы [18]. Шунтирование кровотока отмечается преимущественно в печени, почках и легких. В почках отмечается бледность коркового вещества и темно-красные пирамиды с юкстамедуллярной зоной. Хотя макроскопически изменения в этих органах можно видеть не при всех видах Ш.

Исчезновение гликогена из его депо, характерное для Ш, определяют химической пробой на гликоген. Но подходить к оценке гликогена при Ш надо очень осторожно с учетом многих факторов [14]. Например, доказано [23], что при смерти от Ш или кровотечения, причиной которых была травма, глюкоза печени выявляется в первые 1-2 часа после травмы, но уже через 4-5 ч. её нельзя определить. Исключением являются травмы головного мозга, при которых гликоген долго сохраняется в печени, но у больного при этом не должно быть пневмонии, которая быстро истощает запасы гликогена в печени. При необходимости можно использовать методы количественного определения гликогена и глюкозы [25].

Посмертная диагностика наличия к моменту смерти разных видов Ш (ожогового, анафилактического, токсического и др.), возможна по наличию ДВС-синдрома, показателем которого является резко повышенное количество фибриногеновой фракции [2]. А о стадии процесса можно судить по положительным результатам паракоагуляционных тестов: протамин-сульфатного, β -нафтолового и этанолового [1]. ДВС-синдром при Ш рассматривается либо как его причина, либо как следствие и проявление Ш [22]. Как причина Ш он возникает, например, при преждевременной отслойке плаценты, эмболии околоплодными водами, хирургической операции с большим объемом повреждаемых тканей из-за попадания большого количества прокоагулянтов в сосудистое русло. При этом морфологически во многих органах находят, примерно, одинаковые по структуре и времени образования микротромбы. Как следствие Ш ДВС-синдром чаще встречается при гиповолемии: абсолютной (потеря крови или плазмы) или относительной (секвестрация крови в микроциркуляторном русле). Морфологически ДВС-синдром может обнаруживаться в виде прямых (тромбы в микроциркуляторном русле) и непрямых признаков, т.е. последствий (кровоизлияния, дистрофические изменения, очаги некроза). Тромбы могут быть фибриновые (чисто фибриновые, «гиалиновые», глобулярные, тяжи фибрина), тромбоцитарные, эритроцитарные, лейкоцитарные и смешанные [11]. При посттрансфузионном Ш и Ш, вызванном эмболией околоплодными водами, чаще встречаются тромбоцитарные микротромбы, а при геморрагическом и эндотоксическом Ш — глобулярные микротромбы; при ДВС-синдроме с Ш, связанном с менингококковой инфекцией — лейкоцитарные тромбы, которые находят в венулах кожи. Тромбы обнаруживают в 50-95% случаев в почках, лёгких, печени и селезенке [26]. При синдроме ДВС морфологически выделяют 4 стадии [19]: 1) первая стадия – гиперкоагуляции, при которой выявляются множественные микротромбы. Ранним микроскопическим признаком начала ДВС-синдрома может быть обнаружение иммуногистохимически фибриногеновых претромбов в микроциркуляторных сосудах [8]; 2) вторая стадия – коагулопатия потребления. В начале этой стадии мелкие свертки в кровотоке могут быть фагоцитированы лейкоцитами и эндотелиоцитами. В синусоидах печени и селезенки видны тяжи и нити фибрина, который можно обнаружить и в макрофагах. В эту стадию развиваются массивные кровотечения и геморрагический диатез; 3) третья стадия – активация фибринолиза. Её морфологическая диагностика основывается на обнаружении комплексов мономера фибрина с продуктами распада фибриногена. На светооптическом уровне в большинстве органов (почки, легкие, головной мозг, надпочечники и др.) можно найти много «гиалиновых» тромбов в микроциркуляторном русле, особенно в капиллярах; 4) четвертая стадия – восстановительная (или стадия остаточных проявлений блокады сосудов) характеризуется дистрофическими и некротическими повреждениями органов и тканей.

В зависимости от этиологии, степени тяжести, длительности Ш и ряда других факторов своеобразные морфологические изменения проявляются и становятся более выраженными в определенных органах, исходя из чего и стали применять термин «шоковый орган».

В «шоковой» почке отмечается увеличение размеров органа за счет отека, видны множественные кровоизлияния. В корковом веществе на бледном фоне видны серо-желтые, рыхловатые (если длительность больше 2 суток) мелкоочаговые или субтотальные участки некроза, которые окружены тёмно-красной зоной. Явления дистрофии и некроза видны особенно в проксимальных канальцах нефрона, микротромбы разного типа в артериолах и капиллярах клубочков.

В «шоковой» печени морфологические изменения делят на 3 группы [24]: 1-я группа наблюдается при Ш легкой или средней степени тяжести, а 2-я и 3-я группы - при тяжелом или уже необратимом Ш. 1-я группа включает гиперплазию звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (клетки Купфера). Дольки печени сохранены. В гепатоцитах иногда видны вакуоли и начальные формы всех видов паренхиматозных дистрофий, что проявляется в виде исчезновения гранул гликогена, набухания цитоплазмы, появлением липидов. При изменениях 2-й группы синусоиды резко расширены с наличием в них стазов эритроцитов, единичных нейтрофилов, небольших скоплений фибрина и тромбоцитов. Очень мало ретикулоэндотелиоцитов и много распадающихся макрофагов; мелкие очаги некроза гепатоцитов. Сохранившиеся гепатоциты с более светлой цитоплазмой из-за начала гидропической дистрофии и мономорфны. В перипортальных гепатоцитах гликогена нет, зато увеличивается количество липидов и гранул липофусцина. При 3-й группе видны обширные некрозы паренхимы на фоне очаговых кровоизлияний. В гепатоцитах

вокруг них жировая и белковая дистрофия. В синусоидах глыбки клеточного детрита, фибрин, тромбы смешанного характера. Иногда видны разрушающиеся эритроциты и нейтрофилы. Молодых клеток Купфера нет, а зрелых мало; дисконфлексация печеночных балок. Изменения 1-ой группы наблюдаются в печени преимущественно при гиповолемическом Ш. При нервно-болевом Ш повреждения печени 1-й, 2-й и 3-й групп комбинируются в разных сочетаниях, особенно при тяжелых формах Ш, когда наблюдается гидropическая дистрофия гепатоцитов с вакуолями в цитоплазматической сети и разрушением клеток. Это видно на примере травматического шока, при котором гепатоциты увеличены, набухшие с просветлениями в цитоплазме. При эндотоксическом Ш имеются преимущественно нарушения 3-й группы, сочетающиеся с ДВС-синдромом (фибрин в синусоидах, между гепатоцитами и в пространствах Диссе). В синусоидах набухание эндотелия с последующей десквамацией или разрушением. Клеток Купфера много, они увеличены в размере и содержат вакуоли с фибрином.

В «шоковом легком» наблюдаются очаговые ателектазы разного размера, отек часто с наличием большого количества эритроцитов. В альвеолах нити фибрина или уже «гиалиновые мембраны». В микроциркуляторном русле стаз крови или тромбы. «Шоковое» легкое нередко считают синонимом ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром). Но в обычном понимании термин «шоковое легкое» не включает повреждение сосудов. При этом ОРДС наблюдается не только при разных типах Ш, но и при жировой эмболии, панкреатите и т.п. [3]. Даже при COVID-19 одни авторы [17] считают, что развивается ОРДС, другие же похожее состояние при COVID-19 называют ДАП (диффузное альвеолярное повреждение) [10]. Вероятно, последняя точка зрения более обоснована. Ведь при COVID-19 повреждения альвеол сочетаются с альвеолярно-геморрагическим синдромом и микроангиопатией с тромбозом. В легких при ОРДС одновременно можно видеть 4 зоны различного состояния альвеол [27, 30]: 1. Неповрежденные альвеолы; 2. Альвеолы с относительно сохраненной структурой; 3. Нестабильные альвеолы с поврежденной структурой; 4. «Затопленные» альвеолы, в просвете которых только отечная жидкость и десквамированные альвеолоциты. Некоторые авторы [28] считают, что при ОРДС легкие можно рассматривать, как мокрую губку (sponge lung), ведь в ней тоже жидкость стекает в самые нижние отделы, а в верхних – содержится воздух. Все это связано с особенностями этиологии и морфологии разных видов Ш в зависимости от его стадии, когда нередко сложно отличить типичное «шоковое легкое» от ОРДС, при котором морфологически выделяют 3 стадии [29].

В сердце при Ш в кардиомиоцитах видны липиды, гликогена нет. Отмечаются контрактуры миофибрилл, редко небольшие очаги некроза, отдельные гиалиновые тромбы в капиллярах. Могут быть петехиальные, преимущественно субэндокардиальные кровоизлияния. В мозге – ишемическая энцефалопатия в виде мелких кровоизлияний, очень небольших участков некроза на фоне отека. В полушариях головного мозга микротромбы очень редки, чаще гиалиновые и фибриновые тромбы обнаруживают в сосудистых сплетениях и мозговых оболочках. В надпочечниках и вокруг них, в зависимости от степени поражения, мелкоочечные или обширные кровоизлияния с разрушением их структуры. Можно найти микротромбы. В поджелудочной железе участки некрозов от микроскопического до тотального её некроза. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечаются эрозии, множественные кровоизлияния в слизистую, острые язвы, особенно в желудке. Сосуды полнокровны, сладжи, иногда микротромбы фибринового или эритроцитарного типа. На коже при ДВС-синдроме кровоизлияния разного размера формы и локализации. Изредка в центре кровоизлияний очаги некроза. Обширные кровоизлияния после уколов. В сосудах дермы микротромбы разного типа, чаще фибриновые и лейкоцитарные. В сосудах преимущественно передней доли гипофиза фибриновые и гиалиновые микротромбы, дистрофия и некроз клеток. В селезенке при ДВС-синдроме часто находят кровоизлияния под капсулу или в её ткань. В лимфоидных фолликулах селезенки находят массы из белка и фибрина, в синусоидах обнаруживают нити и тяжи фибрина, а в её артериях и венах – фибриновые и гиалиновые тромбы. Морфологические изменения наблюдаются и в других системах, органах и тканях в зависимости от тяжести, формы и этиологии Ш, а также наличия фоновых заболеваний у пациента. При каждом виде Ш доминирует определенный фактор. Это может быть или интоксикация, или травма, или гипоксия и т.п. Из-за этого в начальном периоде Ш разной этиологии морфология имеет свои особенности.

Особенности патоморфологии разных видов шока

Травматический Ш. Он обычно является одним из осложнений травматической болезни, имеющей 5 периодов [13]. Во второй период длительный системный спазм пре- и посткапиллярных сфинктеров переходит в стойкий парез со стазом и сладжем эритроцитов в микроциркуляторных сосудах, периваскулярными кровоизлияниями и отеком тканей вначале вокруг сосудов. В головном мозге усиление отека и набухания приводит к диффузно-очаговым аноксическим

повреждениям нейронов, мелкоочечным кровоизлияниям и некрозам отдельных участков серого вещества коры больших полушарий. При наличии травмы мозга в области ушиба мозга в венах полнокровие, в капиллярах вначале длительный парез, потом спазм; в артериях вначале спазм, потом полнокровие, потом диапедезные кровоизлияния. В капиллярах просвет суживается позже, чем в артериях и данное состояние может продолжаться несколько суток, проявляясь в разной степени в разных отделах мозга [20]. В миокарде участки фуксинофилии и повышенной анизотропии, отек стромы. В легких интерстициальный и внутриальвеолярный отек, мозаичные ателектазы, дистелектазы («мраморное легкое»), множественные небольшие кровоизлияния. Увеличение массы легких до 2,5 кг («мокрые легкие»). В альвеолах десквамация альвеолоцитов, возможно наличие гиалиновых мембран, позднее появляются макрофаги (диффузный неинфекционный альвеолит как реакция на травму легких). Через некоторое время могут развиваться мелкоочаговые полисегментарные пневмонии [12]. В почках расширение дистальных канальцев с наличием в них эозинофильных нежно-зернистых масс; интерстициальный отек, десквамация эпителия с блокадой оттока мочи. В печени после длительной ишемии (более 3 часов при САД ниже 80 мм рт.ст.) видны центрлобулярные некрозы, иногда занимающие до 46% объема паренхимы печени [9]. В желудочно-кишечном тракте изменения варьируют от небольших участков катаральных изменений до острых эрозий и язв, особенно в желудке с возможным кровотечением на фоне пареза кишечника после травмы. В гипофизе и надпочечниках дегрануляция клеток, дисконплексаия паренхимы, небольшие кровоизлияния. В III периоде (период последствий первичных реакций) меняется и иммунная система. Отмечается пролиферация миелиоидного ростка в костном мозге. В вилочковой железе уменьшается толщина коркового вещества. В лимфоузлах и селезенке увеличиваются размеры лимфоидных фолликулов с появлением в них герминативных центров, каждый из которых имеет три зоны: темную, базальную светлую и апикальную светлую [15]. Герминативные центры обычно сохраняются до 3-4 недель после первого контакта с антигеном, а потом исчезают, если антиген выводится из организма. После III же имеется длительная иммуносупрессия с частыми, затяжными инфекционными процессами и нарушениями репарации. В третьем периоде могут наблюдаться острая сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, постишемическая энцефалопатия, посттравматическая иммуносупрессия, постишемическая гастроэнтеропатия и ряд других проявлений.

Геморрагический III или если травматический III развился на фоне большой потери крови, характеризуется централизацией кровообращения с переполнением сосудов кровью в одних органах и небольшим её количеством в других. Например, корковое вещество почек бледное, а юкстамедуллярная зона и мозговое вещество темно-красного цвета. При большом количестве потерянной крови отмечается бледность тканей и внутренних органов, выраженная в разной степени.

Ожоговый III характеризуется помимо ожогов, повышенной вязкостью крови, ДВС-синдромом, особенно в органах пищеварительной системы (в т.ч. поджелудочной железе, желчном пузыре). Для прогноза развития синдрома полиорганной недостаточности при ожоговом III можно использовать выявление эндотелина, моноцитарного хемоаттрактантного протеина, фактора роста эндотелия сосудов, циркулирующих эндотелиальных клеток. Все эти вещества в определенной степени являются маркерами повреждения эндотелия сосудов [5]. Имеется методика посмертной диагностики ожогового и травматического III с вычислением коэффициента III на основании комбинации 6 микроскопических признаков (альвеолярного отека, макрофагов в альвеолах легких, сладжей и (или) тромбов, жировых эмболов, лейкоцитоза и мегакариоцитоза в сосудах легких.) Эти признаки III видны в лёгких у умерших через 10-15 минут после травмы, сопровождавшейся III, за исключением мегакариоцитоза, который появляется, если пострадавший прожил более 8-10 часов после травмы. Если коэффициент от 0.5 до 1.0, то имеет место III [7]. Однако к этим критериям надо подходить с учетом ряда других факторов. Так, мегакариоцитоз в сосудах микроциркуляторного русла лёгких выявляется при: септицемии, септикопиемии, гепатите, пневмониях, циррозе печени, злокачественных опухолях, остром инфаркте миокарда. При этих состояниях мегакариоцитоз отмечается не только в легких, но и в сосудах сердца, печени и почек [16].

Инфекционно-токсический (бактериально-токсический или токсико-инфекционный, септический) III обычно сопровождается ДВС-синдромом с изменениями особенно в артериолах и капиллярах жизненно важных органов, преимущественно в легких и в желудочно-кишечном тракте. Нередко возникают небольшие очаги некроза в аденогипофизе, надпочечниках и почках после тромбирования мелких сосудов.

При анафилактическом III часто наибольшие изменения отмечаются в легких в виде кровоизлияний разного размера, интерстициального и альвеолярного отека. Но в зависимости от его вариантов имеются особенности, например, при асфиктическом варианте анафилактического

Ш, язык может выступать за зубы, виден сильный отек слизистой рта и гортани и общеасфиксические проявления.

Кардиогенный Ш течет по типу гиповолемического с одинаково выраженным полнокровием венозных сосудов и капилляров, отеком лёгких сердечного типа. Возможен и ДВС-синдром, но он встречается редко.

Гемотрансфузионный (посттрансфузионный, гетеротрансфузионный, гемолитический) Ш характеризуется нарушением свертываемости крови, в которой из-за гемолиза эритроцитов много эритроцитарного тромбопластина, с последующей гиперкоагуляцией, а позднее классическим ДВС-синдром. После купирования Ш продолжается гемоглобинурия, уменьшается диурез, появляется желтуха, азотемия и признаки острой почечной недостаточности.

Очень непросто объединить этиологию, клинику, патогенез и морфологию разных Ш в отдельные группы. Вероятно, именно с этим связано отсутствие до настоящего времени общепринятой классификации Ш, но дальнейшее изучение этой патологии, вероятно, позволит сделать это в ближайшем будущем.

Заключение

Диагностика Ш, в т.ч. посмертная, с последующей оценкой его стадии и степени тяжести должна основываться на объективных клинических, лабораторных и морфологических данных. При Ш крайне важно и столь же сложно оценить именно комплекс взаимосвязанных патологических процессов, которые вначале нередко не проявляются клинически. Поэтому более глубокое понимание патоморфологических изменений в организме при Ш позволяет врачам целенаправленно использовать весь комплекс лечебных мероприятий с учетом этиологии Ш, его стадии и степени тяжести. В случае смерти больного, выставляя диагноз Ш, лечащий врач должен понимать, что позднее все клинические данные и сам диагноз Ш должны быть подтверждены морфологическими данными при аутопсии. Верно и обратное, т.е. патологоанатом или судебно-медицинский эксперт при диагнозе Ш должны постараться получить и максимально учитывать все имеющиеся результаты клинических исследований, а не опираться только на морфологические изменения. Даже при подозрении на определенный вид Ш необходимо вначале исключить ряд патологических процессов похожих на Ш (жировая эмболия, острая коронарная недостаточность, комы разного генеза и т.п.). И клиницистам, и экспертам надо учитывать, что если больной умирает через несколько суток или недель после перенесенного Ш, то морфологически можно выявить уже только последствия Ш в виде прогрессирующих в отрицательную сторону изменений органов, которые могут быть связаны не только с Ш.

Таким образом, Ш для клиницистов и патологоанатомов до настоящего времени остается сложной проблемой, решение которой в будущем скорее всего будет найдено. Это произойдет при появлении у врача возможности постоянного анализа у постели больного или, еще лучше, в машине скорой помощи множества параметров жизнедеятельности всех систем организма с оценкой их взаимодействия между собой, что скорее всего потребует использования иного уровня инструментального обследования и искусственного интеллекта. Отдельные фрагменты этого процесса уже сейчас можно наблюдать на примере систем распознавания данных с анализом биомедицинских сигналов и поддержки принятия врачебных решений.

Литература (references)

1. Авраменко Е.П., Зороастров О.М., Галян С.Л., Гладышев С.П., Лоттер М.Г. Биохимические исследования в посмертной диагностике синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания // Судебно-медицинская экспертиза. – 1998. – № 3. – С. 17–19. [Avpamenko E. P., Zoroastrov O.M., Galjan S.L., Gladyshev S.P., Lotter M.G. *Sudebno-medicinskaja jekspertiza*. Forensic Medical Examination. –1998. – N3. – P. 17-19. (in Russian)]
2. Акимов П.А., Терехина Н.А. Постмортальная диагностика шоковых состояний // Казанский медицинский журнал. – 2015. – №5. – С. 775-778. [Akimov P.A., Terehina N.A. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. Kazan Medical Journal. – 2015. – N5. – P. 775-778. (in Russian)]
3. Алипбекова А.С. Клинико-физиологические аспекты формирования «шокового легкого» // Пульмонология. – 2013. – №9. – С. 65-68. [Alipbekova A.S. *Pul'monologija*. Pulmonology. – 2013. – N9. – P. 65-68. (in Russian)]

4. Беркутов Л.П. Критика некоторых взглядов на генез и терапию травматического шока // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 1969. – №3. – С. 86-87. [Berkutov L.P. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. Grekov's Bulletin of Surgery*. – 1969. – N3. – P. 86-87. (in Russian)]
5. Божедомов А.Ю., Моррисон В.В., Захарова Н.Б., Островский Н.В. Маркеры повреждения эндотелия сосудов при ожоговом шоке. // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – №1. – С. 106-108. [Bozhedomov A.Ju., Morrison V.V., Zaharova N.B., Ostrovskij N.V. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Journal of New Medical Technologies*. – 2012. – N1. – P. 106-108. (in Russian)]
6. Бурденко Н.Н. Собрание сочинений в 7-ми томах. / Под ред. П.А. Куприянова. – М: Академия медицинских наук СССР, 1951. – Т.3. – 323 с. [Burdenko N.N. *Sobranie sochinenij v 7-mi tomah. Pod red. P.A. Kuprianova. Collected works in 7 volumes*. – Moscow: Academy of Medical Sciences USSR; 1951. –V. 3. – 323 p. (in Russian)]
7. Вазина И.Р. Способ посмертной диагностики ожогового и травматического шока (методические рекомендации). – Горький. 1987. – 5 с. [Vazina I.R. *Sposob posmertnoj diagnostiki ozhogovogo i travmaticheskogo shoka (metodicheskie rekomendacii)*. Method of postmortem diagnosis of burn and traumatic shock (methodological recommendations). Gorky. –1987. – 5 p. (in Russian)]
8. Джуваляков П.Г., Збруева Ю.В., Путинцев В.А., Богомолов Д.В. О ранних морфологических проявлениях синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания // Судебная медицина. – 2016. – №4. – С. 41-43. [Dzhuvaljakov P.G., Zbrueva Ju.V., Putincev V.A., Bogomolov D.V. *Sudebnaja medicina. Russian Journal of Forensic Medicine*. – 2016. – N4. – P. 41-43 (in Russian)]
9. Ерюхин И.А., Шашков Б.В. Эндотоксикоз в хирургической клинике. Санкт-Петербург: Logos, 1995. – 304 с. [Erjuhin I.A., Shashkov B.V. *Jendotoksikoz v hirurgicheskoj klinike*. Endotoxemia in a surgical clinic. – St.Petersburg: Logos, 1995. – 304 p. (in Russian)]
10. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. / Под ред. О.В. Зайратьянца. – М.: ГБУ "НИИОЗММ ДЗМ", 2020. – 140 с. [Zajrat'janc O.V., Samsonova M.V., Mihaleva L.M., Chernjaev A.L., Mishnev O.D., Krupnov N.M., Kalinin D.V. *Patologicheskaja anatomija COVID-19: Atlas. Pod red. O.V. Zajrat'janca*. Pathological anatomy of COVID-19: Atlas. – Moscow: GBU "NIIOZMM DZM", 2020. –140 p. (in Russian).]
11. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: факты и концепции. – М.: Медицина, 1989. – 256 с. [Zerbino D.D., Lukasevich L.L. *Disseminirovannoe vnutrisosudistoe svertyvanie krovi: fakty i koncepcii*. Disseminated intravascular coagulation: facts and concepts. Moscow: Medicina, 1989. – 256 p. (in Russian)]
12. Ключков Н.Д., Тимофеев И.В. Морфологические аспекты острой дыхательной недостаточности, возникающей после травмы и хирургических вмешательств // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 1990. – №9. – С. 96-99. [Klochkov N.D., Timofeev I.V. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. Grekov's Bulletin of Surgery*. – 1990. – N9. – P. 96-99 (in Russian)]
13. Ключков Н.Д., Сидорин В.С. Патологическая анатомия травматической болезни у раненых // Архив патологии. – 1998. – №1. – С. 43-49 [Klochkov N.D., Sidorin V.S. *Arhiv patologii*. Archive of Pathology. – 1998. – N1. – P. 43-49. (in Russian)]
14. Крюков А.И. К вопросу о гликогеновой функции печени в судебно-медицинском отношении: Дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 1902. – 162 с. [Krjukov A.I. *K voprosu o glikogenovoj funkcii pecheni v sudebno-medicinskom otnošenii*. On the question of liver glycogen function in forensic terms]. (Doctoral Thesis). – Moscow; 1902. – 162 p. (in Russian)]
15. Коненков В.И., Шкурат Г.А., Колесников А.П. Лимфатический узел: морфофункциональная характеристика и межклеточная кооперация // Вестник лимфологии. – 2008. – №4. – С. 35-43. [Konenkov V.I., Shkurat G.A., Kolesnikov A.P. *Vestnik limfologii*. Messenger of Lymphology. – 2008. – N4. – P. 35-43. (in Russian)]
16. Кунгурова В.В., Хасаньянова С.В. К вопросу о мегакариоцитозе в сосудах микроциркуляции при различных видах наступления смерти (по данным судебно-гистологических исследований) // Проблемы экспертизы в медицине. – 2015. – №2. – С. 15-17. [Kungurova V.V., Hasanjaanova S.V. *Problemy jekspertizy v medicine*. Journal of Problems of Expertise in Medicine. – 2015. – N2. – P. 15-17. (in Russian)]
17. Лобанова О.А., Трусова Д.С., Руденко Е.Е., Проценко Д.Д., Коган Е.А. Патоморфология новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – №3. – С.47–52. [Lobanova O.A., Trusova D.S., Rudenko E.E., Procenko D.D., Kogan E.A. *Sibirskij zhurnal klinicheskoj i jeksperimental'noj mediciny*. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2020. – N3. – P. 47–52. (in Russian)]
18. Мазуркевич Г.С., Багненко С.Ф. Шок: Теория, клиника, организация противошоковой помощи. – Санкт-Петербург: Политехника, 2004. – 539 с. [Mazurkevicha G.S., Bagnenko S.F. *Shok: Teorija, klinika, organizacija protivoshokovoj pomoshh*. Shock: theory, clinic, organization of anti-shock care. – St.Peterburg: Politehnika, 2004. – 539 p. (in Russian)]

19. Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы. – М.: Медицина, 1970. – 304 с. [Machabeli M.S. *Koagulopaticheskie sindromy*. Coagulopathic syndromes. – Moscow: Medicina, 1970.– 304 p. (in Russian)]
20. Науменко В.Г., Митяева Н.А. Судебно-медицинское значение некоторых особенностей органного кровообращения // Судебно-медицинская экспертиза. – 1977. – № 1. – С. 34-39. [Naumenko V.G., Mitjaeva N.A. *Sudebno-meditsinskoe znachenie nekotoryh osobennostej organnogo krovoobrashhenija* [Forensic significance of some features of the organ circulation]. *Sudebno-meditsinskaja jekspertiza Forensic Medical Examination*. – 1977. – N1. – P. 34-39. (in Russian)]
21. Новиков В.С., Дмитриев И.В., Доросевич А.Е. Патогенетические механизмы и классификация видов шока // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. – 2021. – №1. – С. 17-29. [Novikov V.S., Dmitriev I.V., Dorosevich A.E. *Vestnik obrazovaniya i razvitija nauki Rossijskoj akademii estestvennyh nauk Herald of Education and of Science Development of the Russian Academy of Natural Sciences*. – 2021. – N1. – P. 17-29. (in Russian)]
22. Раби К. Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция. (пер. с франц.). – М.: Медицина, 1974. – 216 с. [Raby C. *Lokalizovannaja i rassejannaja vnutrisosudistaja koaguljacija. (per. s franc.)*. Coagulations intravasculaires disseminees et localisees. – Moscow: Medicine; 1974. – 216 p. (in Russian)]
23. Русаков А.В. О содержании сахара в печени трупов людей, умерших от различных причин // Архив патологии. – 1946. – №8. – С. 1-2 [Rusakov A.V. *Arhiv patologii*. Archive of Pathology. – 1946. – N8. – P. 1-2 (in Russian)]
24. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. – М.: Медицина, 1989. – 336 с. [Serov V.V., Lapish K. *Morfologicheskaja diagnostika zabolevanij pecheni*. Morphological diagnosis of liver diseases. – Moscow: Medicina, 1989. – 336 p (in Russian)]
25. Тишин В.С. Исследование сахаристых веществ в печени трупов при скоропостижной смерти // Архив патологии. – 1961. – №1. – С.65. [Tishin V.S. *Arhiv patologii*. Archive of Pathology. – 1961. – N1. – P. 65. (In Russian)]
26. Шутеу Ю., Бэндилэ Т., Кафрице А. Шок (пер. с румын.). – Бухарест: Военное издательство. –1981. – 515 с. [Suteu Y., Bandila T., Cafritz A. *Shok. (per. s rumyn.)*. Shock. – Buharest: Military Publishing House, 1981.– 515 p. (in Russian)]
27. Gattinoni L., Pesenti A. ARDS: the non-homogenic lung. Facts and hypothesis // *Critical Care Medicine*. – 1987. – V.6, N1. – P. 1-4.
28. Lowhagen K., Lundin S., Stenqvist O. Regional intratidal gas distribution in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome – assessed by electric impedance tomography // *Minerva Anestesiologica*. – 2010. – V.76, N12. – P.1024-1035.
29. Morales M.M., Pires-Neto R.C., Inforsato N., Lanças T., Luiz F.F. da Silva, Saldiva P.N. Small airway remodeling in acute respiratory distress syndrome: a study in autopsy lung tissue // *Critical Care Medicine*. – 2011. – V.15, N1. – P. 4.
30. Puybasset L., Cluzel P., Chao N., Slutsky A.S., Coriat P., Rouby J.J. A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1998. – V.158, N1. – P.1644-1655.

Информация об авторах

Дмитриев Игорь Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией "Смоленский областной институт патологии" Департамента Смоленской области по здравоохранению. E-mail: igdm63@yandex.ru

Доросевич Александр Евдокимович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oguzsoip@yandex.ru

Абросимов Сергей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУВО «Смоленский государственный медицинский университет». E-mail: abrosimovsu@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.849.1

14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.21

ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ИССЛЕДОВАНИЯХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЯХ© Цыганкова Е.А.¹, Корнева Ю.С.^{2,3}¹Университет ИТМО, Россия, 197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., 49²ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28³ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Россия, 214020, Смоленск, пр. Гагарина, 27*Резюме*

Цель. Рассмотреть применение оптико-электронных методов для исследования новообразований и изучения состава биологических тканей.

Методы. Аналитический, концептуальный, логический и системный анализ.

Результаты. Так как в современном мире все еще актуален вопрос возникновения и распространения онкологии, главной задачей для здравоохранения является сведение к минимуму числа больных. В связи с этим, в статье описаны методы для своевременного обнаружения злокачественных клеток в здоровой ткани может значительно ускорить.

Выводы. В настоящее время во всем мире прослеживается отчётливая тенденция становления и развития приборостроения, связанного с использованием параметров взаимодействия оптического излучения с биологическими объектами для целей неинвазивной диагностики. Оптическая неинвазивная диагностика предполагает применение оптического излучения для прижизненного зондирования тканей и органов пациента с целью получения по отражённому свету диагностической информации о строении исследуемого участка тела. Такие приборы представляют собой устройства, в которых оптическими методами *in vivo* в доступных для обследования участках тела пациента оцениваются уровни и динамика накопления во времени тех или иных биохимических составляющих – оксигемоглобина крови, соединений порфиринов, NADH и т.д. Так было установлено, что при облучении УФ-светом некоторые злокачественные опухоли человека флуоресцируют в оранжево-красной области спектра, что объясняется наличием в опухолях порфиринов.

Ключевые слова: злокачественная опухоль, биологическая ткань, спектроскопия

APPLICATION OF SPECTROSCOPIC METHODS IN RESEARCH OF NEW FORMATIONS IN BIOLOGICAL TISSUESTsygankova E.A.¹, Korneva Yu.S.^{2,3}¹ITMO University, 49, Kronverskij pr., 197101, Saint-Petersburg, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia³Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214020, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To consider the application of optoelectronic methods for the study of neoplasms and the study of the composition of biological tissues.

Methods. Conceptual, process, logical and systemic analysis.

Results. Since the issue of the emergence and spread of oncology is still relevant in the modern world, the main task for healthcare is to minimize the number of patients. In this regard, the article describes methods for the timely detection of malignant cells in healthy tissue can significantly speed up.

Conclusion. At present, there is a clear trend in the formation and development of instrumentation related to the use of parameters of the interaction of optical radiation with biological objects for the purposes of non-invasive diagnostics all over the world. Optical non-invasive diagnostics involves the use of optical radiation for intravital probing of the patient's tissues and organs in order to obtain diagnostic information about the structure of the body area under study from reflected light. Such devices are

devices in which the levels and dynamics of accumulation of certain biochemical components over time – blood oxyhemoglobin, porphyrin compounds, NADH, etc. - are evaluated by optical methods in vivo in the areas of the patient's body available for examination. Thus, it was found that when irradiated with UV light, some human malignant tumors fluoresce in the orange-red region of the spectrum, which is explained by the presence of porphyrins in the tumors.

Keywords: malignant tumour, tissue, spectroscopy

Введение

Объективное определение локализации и характера патологического процесса, лежащего в основе того или иного заболевания, является одним из направлений развития современной медицины. В настоящее время применение оптико-электронных методов и средств диагностики и контроля активно изучается, в том числе и для медико-биологических исследований, так как они являются высокоточными, селективными, экспрессными, а также дистанционными и не обладающие деструктивным эффектом. Главное преимущество этих методов заключается в возможности проведения исследований и получения информации в режиме реального времени без необходимости получения биологического материала из организма, как при обычной биопсии [3].

Действие оптических приборов

Принцип действия оптических приборов основан на использовании оптического излучения и сопутствующих ему явлений. При попадании излучения на ткань происходит изменение таких параметров как коэффициенты поглощения, рассеяния и анизотропии, а также показатели преломления всех компонентов ткани. Для некоторых биологических тканей распределение рассеивающих частиц по размерам может быть монодисперсным, а для других – напротив, весьма широким – полидисперсным. Энергия поглощенного света превращается в тепло или испускается в виде флуоресценции, а также потребляется в фотобиохимических реакциях.

Оптико-электронные методы исследования биологической ткани

Биологические ткани являются оптически неоднородными поглощающими средами, средний показатель преломления которых выше, чем у воздуха. Характер взаимодействия излучения с биологической тканью довольно сложный из-за оптической неоднородности материала, приводящей к рассеянию излучения видимой и ближней ИК областей. Это ограничивает пространственное разрешение и глубину зондирования некоторых оптических методов [2].

Методы оптической биопсии можно разделить на методы оптической спектроскопии и визуализации. Оптические методы включают в себя большую группу спектральных методов анализа. Их в свою очередь подразделяют на атомные и молекулярные (табл.). Первые основаны на излучении высоких энергий, в то время как основу последних составляет излучение низких энергий. Все зависит от того, какие частицы формируют аналитический сигнал.

Таблица. Оптические спектроскопические методы

Атомные спектроскопические методы	Молекулярные спектроскопические методы
Атомно-абсорбционная спектроскопия	Молекулярная абсорбционная спектроскопия
Атомно-флуоресцентная спектроскопия	Флуориметрия
Атомно-эмиссионная спектрометрия	Нефелометрия и турбидиметрия
Рентгеновская спектроскопия	Магнитная резонансная спектроскопия
Электронная спектроскопия	Спектроскопия

К методам оптической спектроскопии относятся флуоресцентная, спектроскопия диффузного отражения, рамановская спектроскопия и др. [4]

Спектроскопические методы исследования патологических биологических тканей

Спектроскопия открывает широкие возможности для ранней диагностики деструктивно-воспалительных процессов и мониторинга интенсивности метаболизма в биологических тканях [18]. Одними из первых в данной области являются исследования Н.Н. Булгаковой и соавт., применивших метод флуоресцентной спектроскопии в диагностике и лечении различных патологий в гастроэнтерологии, урологии, гинекологии [14, 15]. Вместе с тем на сегодняшний

день метод флуоресцентной спектроскопии имеет ряд нерешенных проблем, одна из которых заключается в том, что флуорофоры имеют близкие или перекрывающиеся области поглощения и флуоресценции, поэтому выходящее излучение флуоресценции имеет сложный спектральный состав [16]. В связи с этим существует неопределенность как с длиной волны возбуждения для каждого конкретного флуорофора, так и с длиной волны флуоресценции. Кроме того, флуоресценция тканей – сложный механизм, зависящий также от температуры, топологической неоднородности, различия свойств каждого исследуемого образца и т.д. В настоящее время интенсивно развиваются новые конструкции приборов и аналитические инструменты для анализа получаемой диагностической информации. Большой вклад в это дело внес в своих исследованиях Дунаев А. В. [5, 17]. В результате экспериментальных исследований были получены значения индивидуальной изменчивости (в основном до 30%) измеряемых интенсивностей эндогенной флуоресценции и таких рассчитанных параметров, как коэффициент флуоресцентного контраста и редокс-коэффициент. Одним из основных факторов, влияющих на разброс результатов измерений, является уровень тканевого объема крови и содержание в ее крови меланина. Выходит, что эмпирический анализ позволяет различать пораженные ткани, во многих случаях с помощью него невозможно установить четкую связь между диагностическим заключением и лежащими в его основе биологическими процессами. Зарегистрированный спектр флуоресценции может быть проанализирован с целью определения спектральных вкладов составляющих компонентов для получения концентрации отдельных флуорофоров. Тем не менее, ткань представляет собой мутную среду, в которой флуоресценция зависит от концентрации флуорофоров, их локализации, рассеяния и поглощения других хромофоров, геометрии зонда возбуждения/сбора и др. Эти эффекты могут искажать форму спектра и регистрируемую интенсивность излучения. Например, при флуоресцентной спектроскопии двух образцов ткани с одинаковым составом и концентрацией флуорофоров, но с разным объемом крови будут регистрироваться существенно различающиеся спектры из-за поглощающих свойств гемоглобина. Без коррекции измерений точное определение концентрации флуорофора не может быть достигнуто. Различные экспериментальные подходы были использованы для уменьшения влияния рассеяния и поглощения различных хромофоров на измеренные спектры флуоресценции. Но все они имеют ограничения в части особых условий проведения измерений.

В качестве альтернативы для описания флуоресценции могут использоваться математические модели. Математическое описание характеристик поглощения и рассеяния света может быть проведено двумя способами – с помощью аналитической теории и с помощью теории переноса. Первая основывается на уравнениях Максвелла [33] и является наиболее фундаментальным подходом. Однако его использование ограничено сложностью получения точных аналитических решений. С другой стороны, теория переноса в основном рассматривает перенос фотонов через поглощающие и рассеивающие среды, не основываясь на уравнениях Максвелла. Главной идеей метода является учет явлений поглощения и рассеяния на всем оптическом пути фотона через непрозрачную среду.

Она имеет эвристический характер и ей не хватает строгости аналитических теорий. Тем не менее, теория переноса широко используется для описания взаимодействий оптического излучения с тканью, и экспериментально подтверждено, что во многих случаях ее прогнозы являются достаточными [18]. Поэтому на достоверность результатов флуоресцентной спектроскопии может также влиять степень наличия априорной информации о рассеивающих и поглощающих свойствах конкретного места исследования у конкретного пациента. На результат регистрации спектров флуоресценции также оказывают влияние приборные погрешности, которые могут быть представлены как нестабильностью и качеством источника возбуждающего излучения, так и погрешностями фотоприёмной части (светофильтры, дифракционная решетка, ПЗС-матрица и т.д.), загрязнением рабочего конца волоконного световода и т.п. Вопросы точности, разброса и сходимости результатов измерений в настоящее время также актуальны и без их решения достичь клинически значимых и достоверных результатов достаточно сложно.

Флуоресцентные методы для диагностики опухолевых процессов *in vivo* и *in vitro*

В настоящее время доклинические и клинические исследования показывают, что применение методов диагностики, основанных на регистрации флуоресцентного излучения, может улучшить раннюю диагностику опухолей различной локализации, а поиск новых диагностических критериев для морфологической верификации новообразований различных органов – это одна из важных проблем применения биофотоники в хирургии [19, 32]. Применение фотодинамического эффекта в онкологии берет свое начало с работы А. Поликарда в 1924 г. [20]. В ней было установлено, что при облучении УФ-светом некоторые злокачественные опухоли человека флуоресцируют в оранжево-красной области спектра. Данное явление объясняли наличием в опухолях эндогенных порфиринов. Как показали современные исследования, накопление эндогенных порфиринов в

некоторых типах злокачественных опухолей действительно может происходить на поздних стадиях их развития, распада и метастазирования [21].

Метод флуоресцентной спектроскопии базируется на регистрации спектров флуоресценции эндогенных биомаркеров. Известно, что новообразования кожи, слизистых оболочек полости рта, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы имеют ряд специфических аутофлуоресцентных спектров, которые могут быть дополнительным диагностическим параметром для врача. Данный метод также применяется в качестве инструмента для мониторинга динамики процессов, происходящих в тканях, например, при лучевой терапии. В настоящее время многие исследователи используют метод флуоресцентной спектроскопии для изучения метаболизма клеток. Применение флуоресцентной спектроскопии в онкологии основано на различиях в интенсивности и спектрального состава (spectral composition) флуоресценции здоровых тканей и тканей опухоли, возбужденной лазерным излучением в ультрафиолетовой или видимой области спектра [22].

Давно известно, что в процессе нормальной жизнедеятельности вследствие разных физиологических реакций, а также при нарушении нормального метаболизма, особенно при развитии патологических процессов, в клетках меняется относительное содержание ряда природных (эндогенных) флуорофоров. Данный метод позволяет регистрировать и анализировать *in vivo* содержание в тканях и органах веществ, определяющих метаболизм и жизнеспособность клеток и тканей. [6, 7]

Измерения *in vitro* проводятся на или в стекле. Аутофлуоресцентное изображение может дифференцировать типы тканей на основе вариаций в их излучении флуоресценции. При воздействии на ткань коротковолнового (390-470 нм) света возбуждаются эндогенные биологические вещества, такие как коллаген, никотинамидадениндинуклеотид, флаavin и порфирины, что приводит к излучению длинноволнового (500-630 нм) флуоресцентного света (аутофлуоресценции) [26]. Опухолевые и неопухолевые ткани имеют различные характеристики аутофлуоресценции, включая ядерно-цитоплазматическое соотношение, толщину слизистого слоя и объем кровотока [27]. Эти характеристики лежат в основе их дифференциальной диагностики.

Спектральные методы для верификации метастатического поражения

Поскольку клетки метастазов содержат молекулярную информацию клеток первичной опухоли, а спектроскопия исследует молекулярный профиль клеток, можно предположить, что спектроскопия, представляя собой новый подход к определению первичной опухоли при наличии метастатического поражения.

В доступной литературе есть лишь одно описание реализации подобной идеи, основанное на применении ИК-спектроскопической визуализации в сочетании с многомерными алгоритмами классификации, что позволяет идентифицировать первичную опухоль при наличии метастазов в головном мозге (рис.). В частности, повышенное содержание липидов в нормальной ткани головного мозга, накопление гликогена в метастазах головного мозга при почечно-клеточном раке. Изменения белковой конформации при метастазах в головной мозг рака легкого были идентифицированы как молекулярные отпечатки пальцев опухоли данной локализации, сложнее дифференцировать между собой рак молочной железы и колоректальный рак [28]. Однако, согласно имеющимся данным, спектры первичных опухолей отличаются: Изучение спектров флуоресценции, полученных от гистологических срезов доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы и толстой кишки выявили как ряд особенностей, связанных с гистоархитектоникой органа и несколько различным патогенезом состояний, рассматриваемых как предраковых, так и ряд схожих черт.

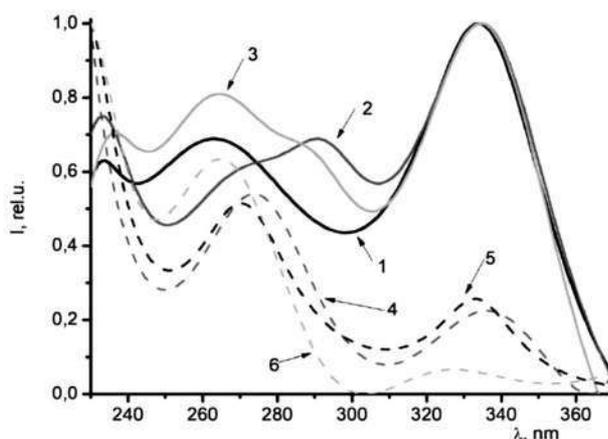


Рис. Типичные спектры возбуждения флуоресценции рака молочной железы: I стадии (1), II стадии (2), III стадии (3), низкодифференцированной аденокарциномы толстой кишки (4), высокодифференцированной аденокарциномы толстой кишки (5) и образца с подозрением на высокодифференцированную аденокарциному с большим количеством стромы и малым количеством опухолевых клеток (6) [30]

Так для молочной железы, в норме богатой жировой тканью, определяется пик, характеризующий поглощение жирных кислот, отсутствующий в опухолях толстой кишки. Однако, для обоих органов отмечено снижение концентрации коллагена при появлении у опухоли инвазивных свойств и нарастание НАДФ, как маркера усиления пролиферативной активности у злокачественных опухолей [29].

Заключение

Наиболее распространенным методом анализа патологических изменений в организме человека является метод флуоресцентной спектроскопии. Оптические свойства флуорофоров чувствительны к метаболическому статусу биологической ткани, что делает флуоресцентную спектроскопию ценным инструментом исследования их состояния (здоровая, с воспалительными изменениями либо опухолевым ростом и т. д.).

В биологических тканях фотоны, возвратившиеся после одного акта рассеяния в направлениях, близких к направлению назад, образуют так называемую однократно рассеянную компоненту. Фотоны, возвратившиеся после многократных актов рассеяния, обеспечивают диффузное отражение. Спектры как однократно рассеянного, так и диффузного сигналов содержат ценную информацию о свойствах биоткани; однако это информация различного типа. Зависимость интенсивности света, упруго рассеянного тканью, от длины волны оказывается чувствительной к изменениям морфологии ткани, типичной для предраковых поражений.

Литература (references)

1. Гираев К.М., Ашурбеков Н.А., Кобызев О.В. Оптические исследования биотканей: определение показателей поглощения и рассеяния // Вестник дагестанского научного центра. – 2012. – № 45. – С. 14-19. [Giraev K.M., Ashurbekov N.A., Kobyzev O.V. *Vestnik dagestanskogo nauchnogo centra*. Bulletin of the Dagestan Scientific Center. – 2012. – № 45. – P. 14-19. (in Russian)]
2. Горайнов С.А., Потапов А.А., Гольбин Д.А., Зеленков П.В., Кобяков Г.Л., Гаврилов А.Г., Охлопков В.А., Шурхай В.А., Шелеско Е.В., Жуков В.Ю., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Кузьмин С.Г. Флуоресцентная диагностика и лазерная биоспектроскопия как один из методов мультимодальной нейронавигации в нейрохирургии // журнал «вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2012. – Т.6, № 76. – С. 57-65. [Goryainov S.A., Potapov A.A., Golbin D.A., Zelenkov P.V., Kobayakov G.L., Gavrilov A.G., Okhlopkov V.A., Shurkhay V.A., Shelesko E.V., Zhukov V.Yu., Loshchenov V.B., Savelyeva T.A., Kuzmin S.G. *Zhurnal «voprosy neyrohirurgii» imeni N.N. Burdenko*. Journal of Neurosurgery Issues named after N.N. Burdenko. – 2012. – T.6, No. 76. – P. 57-65. (in Russian)]

3. Джамалудинов М.Р., Э.Х. Исрапов Э.Х., Гиравев К.М., Гашимов И.Ш., Магомедов М.А., Ашурбеков Н.А. Спектры поглощения и рассеяния света тканей стенки желудка и печени в спектральном диапазоне 300–1100 нм. –2017. – Т.2, № 32. – Р. 14-19. [Dzhamaludinov M.R., Je.H. Israpov Je.H., Giraev K.M., Gashimov I.Sh., Magomedov M.A., Ashurbekov N.A. *Vestnik dagestanskogo nauchnogo centra*. Bulletin of the Dagestan Scientific Center. –2017. – Т.2, № 32. – Р. 14-19. (in Russian)]
4. Дрёмин В.В. Влияние содержания меланина в коже на формирование сигнала флуоресцентной спектроскопии // Оптический журнал. – 2016. – Т.83, № 1. – С. 57-64. [Drjomin V.V. *Opticheskij zhurnal*. Optical Journal. – 2016. – Т.83, № 1. – Р. 57-64. (in Russian)]
5. Дрёмин В.В., Жеребцов Е.А., Дунаев А.В. Оценка уровня сигнала методом Монте-Карло при лазерной флуоресцентной диагностике биоткани //Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии .02.06.21. URL: <https://rucont.ru/efd/483702> [Drjomin V.V., Zherebcov E.A., Dunaev A.V. *Fundamental'nye i prikladnye problemy tehniki i tehnologii*. Fundamental and applied problems of engineering and technology. 02.06.21. URL: <https://rucont.ru/efd/483702> (in Russian)]
6. Дронова О.Б., Третьяков А.А., Мищенко А.Н. Исследование возможностей лазер-индуцированной аутофлуоресценции в диагностике пищевода Барретта //Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Т. 28, № 4. – С. 11–16. [Dronova O.B., Tret'jakov A.A., Mishhenko A.N. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. Siberian Journal of Oncology – 2008. – Т.28, N4. – Р. 11-16. (in Russian)]
7. Дунаев А.В., Дрёмин В.В., Жеребцов Е.А. и др. Анализ индивидуальной вариабельности параметров в лазерной флуоресцентной диагностике // Журнал Биотехносфера. – 2013. – Т.26, №2. – С. 39-47. [Dunaev A.V., Drjomin V.V., Zherebcov E.A. i dr. *Zhurnal Biotehnosfera*. Biotechnosphere journal. – 2013. – Т.26, N2. – Р. 39-47. (in Russian)]
8. Кандурова К.Ю., Дрёмин В.В., Жеребцов Е.А. и др. Методы оптической биопсии и их перспективы применения для интраоперационного анализа тканевого метаболизма и микроциркуляции крови в миниинвазивной хирургии. //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т.3, №17. – С. 71-79. [Kandurova K.Ju., Drjomin V.V., Zherebcov E.A. i dr. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. Regional blood circulation and microcirculation. – 2018. – V.3, N17. – Р. 71-79. (in Russian)]
9. Конев С.В. Электронно-возбужденные состояния биополимеров. – Мн: Наука и техника, 1965. – 224 с. [Konev S.V. *Jelektronno-vozbuzhdennye sostojanija biopolimerov*. Electronically excited states of biopolymers – Mn: Nauka i tehnika, 1965. – 224 p. (in Russian)]
10. Короткова Е.И., Гиндуллина Т.М., Дубова Н.М., Воронова О.А. Физико-химические методы исследования и анализа: учебное пособие. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2011. – 168 с. [Korotkova E.I., Gindullina T.M., Dubova N.M., Voronova O.A. *Fiziko-himicheskie metody issledovaniya i analiza: uchebnoe posobie*. Physicochemical methods of research and analysis: textbook. – Tomsk: Publishing house of the Tomsk Polytechnic University, 2011. – 168 p. (in Russian)]
11. Маряхина В.С., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Флуоресцентная диагностика опухолей молочной железы и толстой кишки // Вестник смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №2. – С. 128-134. [Marjahina V.S., Korneva Ju.S., Dorosevich A.E. *Vestnik smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the smolensk state medical academy. – 2019. – V.18, N2. – Р. 128-134. (in Russian)]
12. Петрицкая Е.Н., Куликов Д.А., Рогаткин Д.А. и др. Использование флуоресцентной спектроскопии для диагностики гипоксии и воспалительных процессов в тканях // Оптический журнал. – 2015. – Т.82, № 12. – С. 41-46. [Petrickaja E.N., Kulikov D.A., Rogatkin D.A. i dr. *Opticheskij zhurnal*. Optical Journal. – 2015. – V.82, N12. – Р. 41-46. (in Russian)]
13. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Телегина Л.В., Булгакова Н.Н., Смирнов В.В. Комбинация флуоресцентного изображения локальной спектрофотометрии при флуоресцентной диагностике раннего рака гортани и бронхов // Квантовая электроника. – 2002. – Т.32, № 11. – С. 963-969. [Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V., Bulgakova N.N., Smirnov V.V. *Kvantovaja jelektronika*. Quantum electronics. – 2002. – Т.32, N11. – Р. 963-969. (in Russian)]
14. Тучин В.В. Исследование биотканей методами светорассеяния // Успехи физических наук. – 1997. – Т.162, №5. – С. 517-539. [Tuchin V.V. *Uspekhi fizicheskikh nauk*. Advances in physical sciences. – 1997. – V.162, N5. – Р. 517-539. (in Russian)]
15. Тучин В.В. Оптическая медицинская диагностика. – М.: Физматлит, 2007 – 560 с. [Tuchin V.V. *Opticheskaja medicinskaja diagnostika*. Optical medical diagnostics. – Moscow: Fizmatlit, 2007. – 560 p. (in Russian)]
16. Черницкий Е.А. Люминесценция и структурная лабильность белков в растворе и клетке. – Минск, 1972. – 278 с. [Chernitskiy E.A. *Ljuminescencija i strukturnaja labil'nost' belkov v rastvore i kletke*. Luminescence and structural lability of proteins in solution and cell. Minsk: Science and Technology, 1972. – 278 p.]
17. Черницкий Е.А., Слобожанина Е.И. Спектральный люминесцентный анализ в медицине. – Мн. «Наука и техника». – 1989. – 141 с. [Chernitskiy E.A., Slobozhanina E.I. *Spektral'nyj ljuminescentnyj analiz v medicine*. Spectral luminescence analysis in medicine. – Minsk: Science and Technology, 1989. – 141 p. (in Russian)]

18. Bartolome F., Abramov A.Y. Measurement of mitochondrial NADH and FAD auto-fluorescence in live cells // *Methods molecular biology*. – 2018. – V.35, N2. – P. 129-150
19. Bulgakova N.N., Kazachkina N.I., Sokolov V.V. Local fluorescence spectroscopy and detection of malignancies using laser excitation at various wavelengths // *Laser physics*. – 2006. – V.5, N16. – P. 889-895.
20. Bulgakova N, Sokolov V., Telegina L. et al. Study of laser-induced autofluorescence emission spectra from normal and malignant bronchial epithelium // *Photonics and lasers in medicine*. – 2013. – V.2, N2. – P. 93-99.
21. Chance B., Williamson J.R., Jamieson D. Properties and kinetics of reduced pyridine nucleotide fluorescence of the isolated and in vivo rat heart // *Biochemical Journal*. – 1965. – V.34, N1. – P. 357-377.
22. Dacosta R.S., Wilson B.C., Marcon N. E., Lightinduced fluorescence endoscopy of the gastrointestinal tract // *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. – 2000. – V.10, N1. – P. 37-69.
23. Dunaev A.V. Individual variability analysis of fluorescence parameters measured in skin with different levels of nutritive blood flow // *Medical engineering & physics*. – 2015. – V.37, N6. – P. 574-583.
24. Dremin V.V., Dunaev A.V. How the melanin concentration in the skin affects the fluorescence-spectroscopy signal formation // *journal of optical technology*. – 2016. – V.1, N83. – P. 43-48.
25. Kandurova K., Potapova E., Shupletsov V., Kozlov I. et al. Optical fine-needle biopsy approach for intraoperative multimodal diagnostics in minimally invasive abdominal surgery proc.: Materials of the european conferences on biomedical optics. – Munich, 2019. – P. 87-89.
26. Karagiannes J.L., Zhang Z., Grossweiner B. et al. Applications of the 1-D diffusion approximation to the optics of tissues and tissue phantoms // *Applied Optics*. – 1989. – V.28, N12. – P. 2311-2317.
27. Kazuhiro Tada, Ichiro Oda, Chizu Yokoi, Tomoyasu Taniguchi. Clinical evaluation of endoscopic trimodal imaging for the detection and differentiation of colonic polyps // *Clinical gastroenterology and hepatology*. – 2009. – V.7, N3. – P. 288-295.
28. Kuiper T.F., J. Van Den Broek, Naber A.H. Endoscopic trimodal imaging detects colonic neoplasia as well as standard video endoscopy // *Gastroenterology*. – 2011. – V.140, N7. – P. 1887-1894.
29. Mayevsky A. Mitochondrial function in vivo evaluated by NADH fluorescence. – 2015. – 276 p.
30. Majumder S.K., Gupta P.K. Synchronous luminescence spectroscopy of human breast tissues in optical diagnostics of biological fluids III // *Journal of Biomedical Optics* – 1998. – V.11, N21. – P. 169-178.
31. Niemz M.H. Laser-tissue interactions. Fundamentals and applications. – Berlin: springer, 1996. – 305 с.
32. Richards-kortum R., Sevick-muraca, E. Quantitative optical spectroscopy for tissue diagnosis // *American journal of analytical chemistry*. – 2017. – V.8, N3. – P. 555-606.
33. Yoon G., Welch A.J., Motamedi M. et al. Development and Application of Three-Dimensional Light Distribution Model for Laser Irradiated Tissue // *Journal of Quantum Electronics*. – 1987. – V.23, N10. – P. 1721-1733.

Информация об авторах

Цыганкова Екатерина Андреевна – студентка магистратуры по направлению «оптотехника» университета ИТМО. E-mail: catherinetsigankova@yandex.ru

Корнева Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: ksu1546@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.451.454

14.04.01 Технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.22

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ДИПИРИДАМОЛОМ**© Абдурахманов А.М.¹, Степанова Э.Ф.¹, Огай М.А.¹, Нам Н.Л.², Поздняков Д.И.¹, Баркаев Г.С.³, Лосенкова С.О.⁴**¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, 357532, Россия, Пятигорск, пр-т Калинина, 11²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1, строение 7³Дагестанский государственный медицинский университет, 367000, Россия, Махачкала, ул. Ленина, 1⁴ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет, 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Фармакологические исследования специфической активности (степени выраженности сосудорасширяющего и антиагрегантного действия) новых лекарственных форм с дипиридамолом (буккального геля и лекарственного сиропа).

Методика. Изучение специфической фармакологической активности разработанных лекарственных форм с дипиридамолом выполнено на кроликах-самцах породы «Калифорния». Оценку выраженности сосудорасширяющего и антиагрегантного действия буккального геля и лекарственного сиропа с дипиридамолом в сравнении с его таблетированной формой (референтный лекарственный препарат) осуществляли у животных без моделирования сопутствующего патологического процесса. Предварительно у кроликов производили забор крови для определения исходных показателей агрегации тромбоцитов, а также оценивали первоначальную скорость кровотока в области центральной ушной вены. Далее у животных через 0,5 ч., 1 ч. и далее в течение 15 ч. с часовым интервалом осуществляли повторный забор крови для оценки агрегационной активности тромбоцитов, параллельно определяя изменение скорости кровотока.

Результаты. В ходе экспериментальных исследований влияния разработанных лекарственных форм на агрегационную активность тромбоцитов и скорость кровотока было установлено, что после однократного введения 0,5% буккального геля и 0,5% сиропа с дипиридамолом в дозе 4 мг/кг веса животного (в пересчете на дипиридамолом) степень агрегации тромбоцитов достоверно снижалась по отношению к исходному показателю и контролю, при этом скорость кровотока по отношению к исходному уровню и контролю достоверно увеличивалась.

Заключение. Результаты фармакологических исследований указывают на то, что буккальный гель, сироп с дипиридамолом, а также таблетки дипиридамола 25 мг (ООО «Озон», Россия), проявляли сопоставимую антиагрегантную и вазодилатирующую активность на пике действия активного компонента (0,5-2 часа). При применении 0,5% буккального геля с дипиридамолом наблюдалось пролонгирование вазодилатирующего и антиагрегантного эффектов на протяжении всего эксперимента.

Ключевые слова: дипиридамолом, антиагрегантная активность, вазодилатирующая активность, буккальный гель, сироп

PHARMACOLOGICAL STUDIES OF NEW DOSAGE FORMS WITH DIPYRIDAMOLE

Abdurakhmanov A.M.¹, Stepanova E.F.¹, Ogai M.A.¹, Nam N.L.², Pozdnyakov D.I.¹, Barkaev G.S.³, Losenkova S.O.⁴¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute-Branch of the Volga State Medical University, 11,

Kalinin Avenue, Pyatigorsk, 357532, Russia

²*Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, 1, building 7, Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Moscow, Russia*

³*Dagestan State Medical University, 1, Lenin St., Makhachkala, 367000, Russia*

⁴*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia*

Abstract

Objective. Pharmacological studies of the specific activity (severity of vasodilating and antiplatelet effects) of new dosage forms with dipyridamole (buccal gel and medicinal syrup).

Methods. The study of the specific pharmacological activity of the developed dosage forms with dipyridamole was performed on male rabbits of the "California" breed. The severity of the vasodilating and antiplatelet effects of the buccal gel and drug syrup with dipyridamole in comparison with its tablet form (reference drug) was evaluated in animals without modeling the concomitant pathological process [4, 5]. Previously, blood samples were taken from rabbits to determine the initial indicators of platelet aggregation, and the initial blood flow rate in the central ear vein was evaluated. Further, in animals after 0.5 hours, 1 hour, and then for 15 hours with an hour interval, repeated blood sampling was performed to assess the aggregation activity of platelets, simultaneously determining the change in blood flow rate.

Results. In the course of experimental studies of the effect of the developed dosage forms on platelet aggregation activity and blood flow rate, it was found that after a single administration of 0.5 % buccal gel and 0,5 % syrup with dipyridamole at a dose of 4 mg/kg of animal weight (in terms of dipyridamole), the degree of platelet aggregation significantly decreased in relation to the initial indicator and control, while the blood flow rate in relation to the initial level and control significantly increased.

Conclusion. The results of pharmacological studies indicate that the buccal gel, dipyridamole syrup, and dipyridamole tablets 25 mg (Ozon LLC, Russia) showed comparable antiplatelet and vasodilating activity at the peak of the active component (0.5-2 hours). When using 0.5% buccal gel with dipyridamole, the vasodilating and antithrombotic effects were prolonged throughout the entire experiment.

Keywords: dipyridamole, antiplatelet activity, vasodilating activity, buccal gel, syrup

Введение

Лекарственный препарат дипиридамола способен не только подавлять агрегацию и адгезию тромбоцитов, улучшать микроциркуляцию, но и оказывать мягкое сосудорасширяющее действие [1, 2, 5]. Одновременно с этим дипиридамола индуцирует интерферогенез, оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона, повышает сниженную продукцию интерферона альфа- и гамма- лейкоцитами крови *in vitro*. В настоящее время это свойство препарата следует рассматривать как особо значимое, указывающее на перспективность и потенциальную востребованность новых лекарственных форм дипиридамола [6, 7, 8]. В настоящее время зарегистрированы две лекарственные формы дипиридамола – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, а также суспензия для приема внутрь. Дипиридамола, как и любой лекарственный препарат, не лишен побочных эффектов, которые могут проявляться в виде повышения или урежения сердцебиения, приливов крови к лицу, гиперемии кожи лица, синдрома коронарного обкрадывания. Авторами предпринята попытка разработки новых лекарственных форм дипиридамола, нивелирующих побочные эффекты уже известных его лекарственных форм.

Цель исследования – фармакологические исследования специфической активности (степени выраженности сосудорасширяющего и антиагрегантного действия) новых лекарственных форм с дипиридамолом (буккального геля и лекарственного сиропа).

Методика

Изучение специфической фармакологической активности разработанных лекарственных форм дипиридамола выполнено на 16 кроликах-самцах породы «Калифорния» массой 2,0-2,5 кг, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Перед

включением в исследование животные в течение 14 дней находились в карантинных условиях. При проведении эксперимента кролики содержались в контролируемых условиях вивария при температуре воздуха $20 \pm 2^\circ\text{C}$, относительной влажности воздуха $60 \pm 5\%$ и 12-ти часовой смене суточного цикла в сетчатых металлических клетках, снабженных капельной поилкой и резервуаром для подачи корма, по 4 особи в каждой. Корм и воду животные получали *ad libitum*. Все животные содержались с соблюдением требований, изложенных в Хельсинской декларации о гуманном обращении с животными. Экспериментальные процедуры соответствовали Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes. Оценку выраженности сосудорасширяющего и антиагрегантного действия новых лекарственных форм (ЛФ) дипиридамола осуществляли у животных без моделирования сопутствующего патологического процесса. При этом выделяли следующие экспериментальные группы животных: контроль – группа животных, получавшая воду бидистиллированную ($n=4$); группа сравнения – группа кроликов ($n=4$), получавших перорально предварительно измельченную таблетированную ЛФ дипиридамола (ООО «Озон», Россия), а также две опытные группы животных, получавших дипиридамолом однократно перорально через гибкий силиконовый зонд в форме 0,5% лекарственного сиропа ($n=4$) и группа животных, получавших трансбуккально дипиридамолом в форме 0,5% гелевой композиции ($n=4$). Процедура трансбуккального (суббуккального) введения геля заключалась в том, что животное помещали в рестейнер, зубы фиксировали специальной накладкой, избегая, при этом, излишнего травматизма. Далее сосудистым зажимом отодвигали щеку животного и пластиковым шпателем наносили исследуемый гель. Через 10 минут снимали фиксатор с зубов. Для осуществления процедуры введения 0,5% лекарственного сиропа животное фиксировали в положении ортостаза, взяв за холку. Сироп отбирали шприцем объемом 10 мл, снабженным мягким силиконовым зондом и вводили в пищевод. Дозы вводимых ЛФ определяли из расчета 4 мг/кг веса животного в пересчете на содержание субстанции дипиридамола [9]. Предварительно у кроликов производили забор крови для определения исходных показателей агрегации тромбоцитов, а также оценивали первоначальную скорость кровотока в области центральной ушной вены. Далее у животных через 0,5 часа, 1 час и далее в течение 15 часов с интервалом в 1 час осуществляли повторный забор крови для оценки агрегационной активности тромбоцитов, параллельно определяя изменение скорости кровотока.

Забор биоматериала. Цельную кровь у кроликов отбирали через внутривенный катетер G12 из краевой ушной вены в пробирки типа «Эппендорф» с цитратным наполнением. Далее кровь центрифугировали при 1 500 об/мин 10 мин. Полученную сыворотку крови брали для определения агрегационной активности тромбоцитов.

Анализ агрегационной активности тромбоцитов. В ходе анализа использовали систему двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 «БИОЛА» (НПФ «БИОЛА», Россия). В кювету анализатора вносили 0,3 мл плазмы, инкубировали при температуре 37°C в течение 3-х мин. После указанного времени в анализируемую среду вносили индуктор агрегации – аденозин-5-дифосфатдинатрий (АДФ, НПО «Ренам») в конечной концентрации 5 мкМ. Процесс агрегации тромбоцитов регистрировали на протяжении 300 секунд. С помощью полученных агрегатограмм методом определения среднего размера агрегатов оценивали степень и скорость агрегации кровяных пластинок [4].

Оценка изменения уровня кровотока. Скорость кровотока (среднюю систолическую) в бассейне краевой ушной вены определяли методом ультразвуковой доплерографии датчиком УЗОП-010-01 (25МГц). Обработку полученного сигнала осуществляли в программном пакете ММ-Д-К-Minimax Doppler v.2.1, («Минимакс Допплер» (Санкт-Петербург, Россия)). В качестве среды использовали контактный гель «УНИАгель» [3].

Статистический анализ. Результаты экспериментов обрабатывали методами вариационной статистики с применением возможностей программного комплекса «STATISTICA 6.0». Полученные данные подвергались тесту на нормальность распределения согласно критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения групп средних применяли параметрические методы – ANOVA с пост-тестом Ньюмена-Кейлса и непараметрические методы статического анализа – Краскелла-Уоллиса. Отличия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика изменения степени агрегации тромбоцитов на фоне однократного введения кроликам новых лекарственных форм дипиридамола и референтного ЛП представлена на рис. 1. В ходе данного экспериментов было установлено, что после однократного введения таблетированной ЛФ

степень агрегации тромбоцитов через 30 мин., 1 ч. и 2 ч. уменьшилась по отношению к исходным данным (рис. 1).

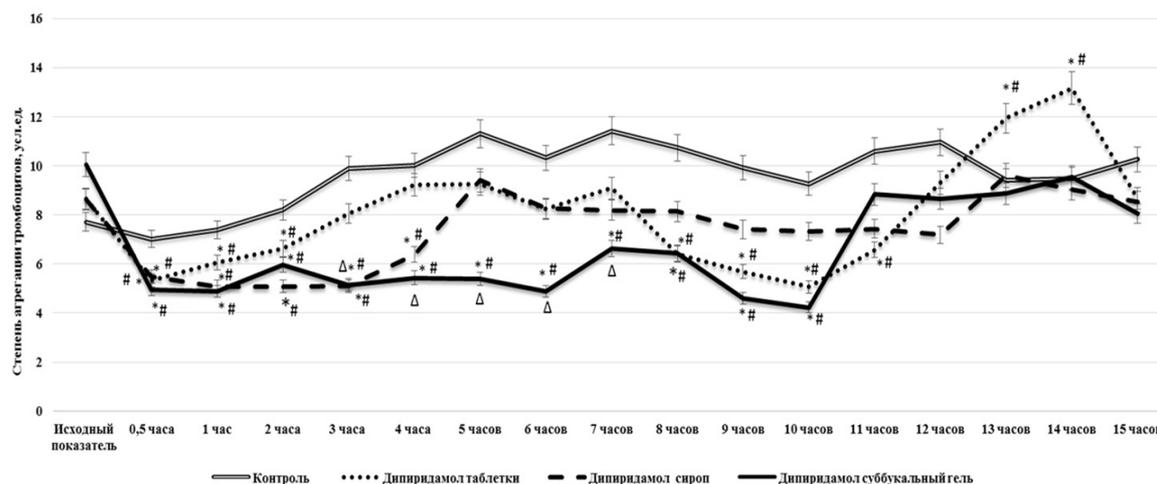


Рис. 1. Динамика изменения степени агрегации тромбоцитов на фоне однократного введения кроликам новых лекарственных форм дипиридамола и референта. * – статистически значимо относительно группы контроля (тест Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); # – статистически значимо относительно исходного значения группы (тест Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); Δ – * – статистически значимо относительно группы животных, получавших референтный лекарственный препарат (тест Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$)

В сравнении с группой контроля степень агрегации кровяных пластинок при применении таблеток дипиридамола снизилась в аналогичном временном промежутке. В дальнейшем в диапазоне от 3 до 7 ч. у группы животных, получавших таблетки дипиридамола, отмечено восстановление агрегационной активности тромбоцитов с последующим уменьшением степени агрегации кровяных пластинок через 8, 9, 10 и 11 ч. с момента введения по отношению к исходному показателю и относительно группы контроля. Стоит отметить, что спустя 13 и 14 ч. после введения таблеток дипиридамола отмечено повышение степени агрегации тромбоцитов по отношению к группе контроля и в сравнении с исходным показателем.

На фоне перорального введения животным сиропа дипиридамола через 30 мин. и 1-4 ч. отмечено снижение степени агрегации тромбоцитов по отношению к исходному показателю данной группы животных и в сравнении с показателями группы контроля. Трансбуккальное введение геля с дипиридамолом способствовало уменьшению степени агрегации кровяных пластинок во временном диапазоне 0,5-10 ч. относительно группы контроля, а также по отношению к исходному показателю данной группы кроликов. При этом во временном интервале с 3 до 7 ч. степень агрегации тромбоцитов, получавших трансбуккально гель с дипиридамолом, была ниже аналогичной у кроликов, которым вводили таблетированную форму дипиридамола ($p < 0,05$).

Анализируя изменение скорости агрегации тромбоцитов на фоне введения животным таблеток дипиридамола (группа сравнения), отмечено снижение данного показателя по отношению к исходному показателю и в сравнении с показателем группы контроля через 0,5, 1, 2, 8, 9 и 10 ч. соответственно (рис. 2).

Применение 0,5% сиропа с дипиридамолом способствовало уменьшению скорости агрегации тромбоцитов на временном отрезке эксперимента 0,5-2 ч. по сравнению с группой контроля, а также с исходным показателем данной группы кроликов. У группы животных, получавших трансбуккально гель с дипиридамолом, отмечено снижение агрегации тромбоцитов по отношению к исходному показателю на интервале 0,5-8 ч., а также в сравнении с контрольной группой кроликов на отрезке 0,5-6 ч. При этом скорость агрегации тромбоцитов у кроликов, которым вводили буккальный гель с дипиридамолом, через 2-7 ч. введения была ниже аналогичной у животных, получавших референтный ЛП.

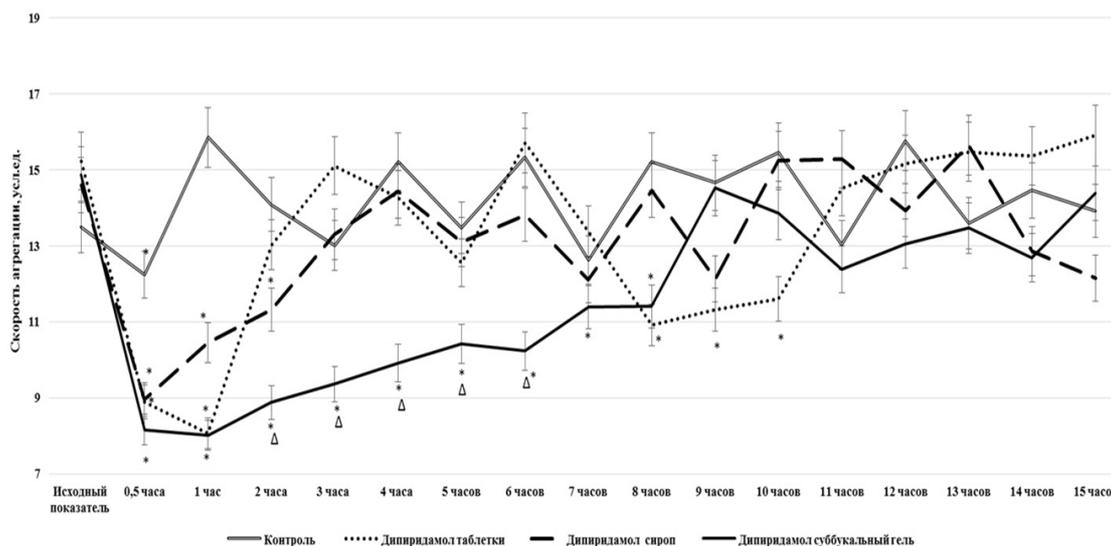


Рис. 2. Динамика изменения скорости агрегации тромбоцитов на фоне однократного введения кроликам новых лекарственных форм дипиридамола и референта. * – статистически значимо относительно группы контроля (тест Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); # – статистически значимо относительно исходного значения группы (тест Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); Δ – * – статистически значимо относительно группы животных, получавших референтный ЛП (тест Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$)

Оценивая изменение скорости кровотока у кроликов, было установлено, что у животных, получавших таблетки дипиридамола (рис. 3), наблюдалось увеличение данного показателя по отношению к исходному значению через 0,5-3 ч., а также в сравнении с группой контроля спустя 0,5-2 ч. от момента введения соответственно. Стоит отметить, что на 12-й и 13-й ч. после введения таблеток дипиридамола скорость кровотока была ниже исходной у данной группы кроликов. Применение сиропа с дипиридамолом способствовало повышению скорости кровотока через 0,5-3 ч. от момента введения относительно исходного показателя данной группы животных.

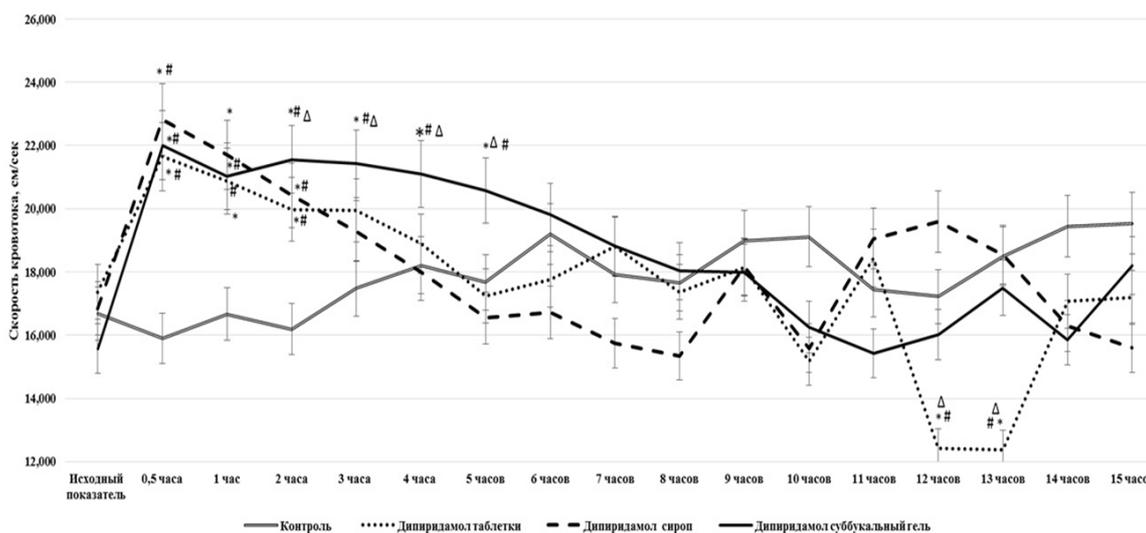


Рис. 3. Динамика изменения скорости кровотока на фоне однократного введения кроликам новых лекарственных форм дипиридамола и референта. * – статистически значимо относительно группы контроля (тест Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); # – статистически значимо относительно исходного значения группы (тест Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); Δ – * – статистически значимо относительно группы животных, получавших референтный ЛП (тест Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$)

По сравнению с группой контроля у кроликов, которым вводили 0,5% сироп дипиридамола, скорость кровотока была выше спустя 0,5-3 ч. от начала эксперимента. При применении 0,5% буккального геля с дипиридамолом отмечено повышение скорости кровотока по отношению к группе контроля через 0,5-5 ч. от начала эксперимента и в сравнении с исходным показателем данной группы животных в интервале 0,5-6 ч. При этом у животных, которым вводили буккальный гель с дипиридамолом, скорость кровотока через 2-5 ч. и 12-13 ч. от момента введения была достоверно выше показателей группы сравнения.

Заключение

Результаты исследования указывают на то, что разработанные новые ЛФ дипиридамола 0,5% буккальный гель, 0,5% лекарственный сироп, а также референтный ЛП дипиридамола в форме таблеток (ООО «Озон», Россия) в дозе 4мг/кг веса животного, характеризуются равной антитромбоцитарной и вазодилатирующей активностью на пике действия активного компонента (0,5-2 ч.). Однако, при применении таблеток дипиридамола наблюдалось отсроченное повышение агрегационной активности тромбоцитов через 12-14 ч. от момента введения препарата и понижение скорости кровотока через 12-13 ч. от момента введения («синдром отмены»), чего не было отмечено при введении животным сиропа и буккального геля с дипиридамолом. Кроме того, на фоне трансбуккального введения геля с дипиридамолом достигалось пролонгирование вазодилатирующего и антитромботического эффектов. Таким образом, две разработанные лекарственные формы дипиридамола могут обеспечивать лучший профиль фармакобезопасности по сравнению с референтом – таблетками дипиридамола, в то время буккальный гель с дипиридамолом наряду с оптимальным токсикологическим профилем обеспечивает увеличение продолжительности действия активного компонента до 6-7 ч.

Литература (references)

1. Барышникова Г.А. Дипиридамолом в общетерапевтической практике // Проблемы женского здоровья. – 2007. – Т.2, №1. – С. 88-97. [Baryshnikova G.A. *Problemy zhenskogo zdorov'ij*. Women's health problems. – 2007. – Т.2, N1. – P. 88-97. (in Russian)]
2. Бурашникова И.С., Цветов В.М., Мирзаев К.Б. [и др.] Возможности и перспективы применения препарата дипиридамолом у пациентов с Covid-19 // Качественная клиническая практика. – 2020. – № S4. – С. 92-95. [Burashnikova I.S., Tsvetov V.M., Mirzaev K.B. [i dr.] *Kachestvennaja klinicheskaja praktika*. Quality clinical practice. – 2020. – NS4. – P. 92-95. (in Russian)]
3. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В. Изучение вазодилатирующей и антитромботической функций эндотелия сосудов головного мозга крыс на различных моделях его ишемического повреждения // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №5. – С. 264. [Voronkov A.V., Pozdnyakov D. I., Mamliev A.V. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. Modern problems of science and education. – 2015. – N5. – P. 264. (in Russian)]
4. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // Лабораторное дело. – 1989. – №10. – С. 15-18. [Gabbasov Z.A., Popov E.G., Gavrilov I.Y. i dr. *Laboratornoe delo*. Laboratory work. – 1989. – N10. – P. 15-18. (in Russian)]
5. Глижова Т.Н., Степанова Э.Ф. Оптимизация технологии и биофармацевтическое изучение суппозиторий, содержащих АСК и дипиридамолом // Фундаментальные исследования. – 2010. – №11. – С. 141-144. [Glizhova T.N., Stepanova E.F. *Fundamental'nyye issledovaniya*. Fundamental research. – 2010. – N11. – P. 141-144. (in Russian)]
6. Танашян М.М., Домашенко М.А. Дипиридамолом в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний // Нервные болезни. – 2012. – №3. – С. 27-30. [Tanashyan M.M., Domashenko M.A. *Nervnye bolezni*. Nervous diseases. – 2012. – N3. – P. 27-30. (in Russian)]
7. Туаршева С.М., Ключева Е.Г., Голдобин В.В. и др. Коррекция гемореологических нарушений у пациентов с патологической извитостью магистральных артерий головы // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2012. – Т.4, №2. – С. 28-32. [Tuarshева S.M., Klocheva E.G., Goldobin V.V. i dr. *Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal imeni professora A.L. Polenova*. Russian neurosurgical journal named after professor A.L. Polenov. – 2012. – V.4, N2. – P. 28-32. (in Russian)]
8. Щекина И.А., Николаевский В.А. Экспериментальная оценка комбинированного действия аспирина кардио и дипиридамолом на систему регуляции агрегатного состояния крови // Прикладные

информационные аспекты медицины. – 1999. – Т.2, №2. – С. 64-71. [Shchekina I.A., Nikolaevsky V.A. *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny*. Applied information aspects of medicine. – 1999. – V.2, N2. – P. 64-71. (in Russian)]

9. Miura T., Ogawa T., Iwamoto T. et al. Dipyridamole potentiates the myocardial infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning // *Circulation*. – 1992. – V.86(3). – P. 979-985.

Информация об авторах

Абдурахманов Арсен Магомедпашаевич – аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета». E-mail: abdurahmanov98@yandex.ru

Степанова Элеонора Федоровна – профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета». E-mail: efstepanova@yandex.ru

Огай Марина Алексеевна – профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета». E-mail: marinfarm@yandex.ru

Нам Наталия Леонидовна – доцент кафедры химии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». E-mail: namnl@rambler.ru

Поздняков Дмитрий Игоревич – доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета». E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Баркаев Гасбулла Сулейманович – заведующий кафедрой фармации ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет». E-mail: farmacia-gmu@yandex.ru

Лосенкова Светлана Олеговна – заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет». E-mail: losenkova-so@mail.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.262.1

14.04.01 Технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.23

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗЫСКАНИЯ ПО СОЗДАНИЮ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОГО ЛОСЬОНА С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ СКУМПИИ КОЖЕВЕННОЙ

© Лежнева Л.П., Темирбулатова А.М., Чахирова А.А.

*Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал Волгоградского государственного медицинского университета, 357500, Россия, Пятигорск, пр. Калинина, 11**Резюме*

Цель. Разработка технологии сухого экстракта скумпии кожевенной с последующим его введением в состав лечебно-косметического лосьона, обладающего антисептическим, очищающим и регенеративным эффектом.

Методы. При получении сухого экстракта скумпии кожевенной в качестве метода экстракции листьев использовали дробную мацерацию. Для стандартизации сухого экстракта определяли количественное содержание дубильных веществ и флавоноидов спектрофотометрическими методами. Изучение антимикробной активности сухого экстракта проводили методом диффузии в агар. Ранозаживляющий эффект его исследовали на белых крысах линии Вистар, используя гистологический метод.

Результаты. В результате проведенных технологических исследований предложен оптимальный режим экстрагирования листьев скумпии кожевенной: двухкратная экстракция сырья, степень измельчения сырья 2-3 мм, водой очищенной в соотношении 1:10 при температуре 90-100°C в течение 60 мин. на каждой стадии процесса. Разработана технологическая схема сухого экстракта скумпии, выход которого из сырья не менее 28%. Установлены показатели стандартизации продукта: описание, растворимость, подлинность, потеря в массе при высушивании, количественное содержание дубильных веществ и флавоноидов. Предложена рациональная форма для введения сухого экстракта скумпии – лосьон. На основании микробиологических исследований сухого экстракта определен состав лосьона и рекомендованы показатели его качества. Фармакологическое изучение сухого экстракта скумпии доказало его регенеративные свойства.

Заключение. Лосьон на основе сухого экстракта скумпии кожевенной рекомендуется как эффективное антимикробное, очищающее, ранозаживляющее средство для применения в медицине и косметологии

Ключевые слова: скумпия кожевенная, сухой экстракт, лосьон

TECHNOLOGICAL RESEARCH ON THE CREATION OF MEDICAL-COSMETIC LOTION WITH DRY EXTRACT SMOKE TREE LEATHER

Lezhneva L.P., Temirbulatova A.M., Chakhirova A.A.

*Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute-branch of Volgograd state medical University, 11 Kalinina Ave., Pyatigorsk 357500, Russia**Abstract*

Objective. Development of technology of dry extract smoke tree leather, followed by its introduction into the cosmetic lotion has antiseptic, cleansing and regenerative effect.

Methods. When obtaining dry extract smoke tree leather as the method of extraction leaves used fractional maceration. To standardize the dry extract, the quantitative content of tannins and flavonoids was determined using spectrophotometric methods. The study of the antimicrobial activity of dry extract was carried out by diffusion in agar. Its wound-healing effect was studied on white Wistar rats using a histological method.

Results. As a result of technological research, the optimal mode of extracting the leaves of skumpia leatherback is proposed: two-time extraction of raw materials with a degree of grinding 2-3 mm, purified

water in a ratio of 1: 10 at a temperature of 90o-100o C for 60 minutes at each stage of the process. The technological scheme of dry skumpia extract, the yield of which from raw materials is not less than 28%, has been developed. Indicators of product standardization were established: description, solubility, authenticity, mass loss during drying, quantitative content of tannins and flavonoids. The optimal form for administration of a dry extract smoke tree – lotion. Based on microbiological studies of the dry extract, the composition of the lotion was determined and its quality indicators were recommended. Pharmacological study of dry extract smoke tree proved its regenerative properties.

Conclusion. Lotion based on dry extract of skumpia leatherna is recommended as an effective antimicrobial, cleansing, wound healing agent for use in medicine and cosmetology.

Keywords: sumac tanning, dry extract, lotion

Введение

Фармацевтический рынок постоянно подтверждает интерес к лекарственным растениям, которые используются в качестве источника сырья для производства эффективных и безопасных лекарственных средств. Растет также и ассортимент растений, находящиеся в центре внимания косметической отрасли при создании новых косметических средств. Современная фитокосметика представляет практическую науку, использующую биологически активные вещества растений для поддержания здоровья и красоты кожи.

В практической медицине и косметологии успешно применяют различные фитокомплексы, способные оказывать на кожу бактерицидный, противовоспалительный, регенерирующий эффект [3, 6].

Объектом нашего изучения являлась скумпия кожевенная, листья которой содержат комплекс ценных биологически активных веществ, прежде всего, дубильные соединения и флавоноиды. Цель исследований заключалась в разработке технологии сухого экстракта скумпии кожевенной с последующим его введением в состав лечебно-косметического лосьона.

Методика

При получении сухого экстракта в качестве метода экстракции листьев скумпии кожевенной была избрана ремацерация (дробная мацерация) при нагревании. Выбор способа экстракции основан на растворимости дубильных веществ в горячей воде. Установлено оптимальное количество ступеней дробной мацерации, обеспечивающее максимальное извлечение дубильных соединений [1]. Для стандартизации сухого экстракта скумпии кожевенной использовали спектрофотометрический метод при длине волны 410 нм. Для количественного определения дубильных веществ и спектрофотометрический метод, основанный на реакции комплексообразования с алюминия хлоридом, для флавоноидов [7]. Потерю в массе при высушивании сухого экстракта скумпии кожевенной определяли методом высушивания.

Изучение антимикробной активности сухого экстракта скумпии кожевенной проводили методом диффузии в агар (способ «колодцев»). Метод основан на оценке угнетения роста тест - микроорганизмов водным раствором сухого экстракта. На поверхность агара в чашках Петри делали посев сплошным газоном стандартных взвесей используемых тест-культур. Стерильным сверлом в каждой чашке Петри делали две лунки диаметром 4 мм («колодцы»), в одну из которых помещали водный раствор сухого экстракта скумпии, а в другую – воду (контроль). После инкубации в течение 20 ч. при температуре +37° С измеряли диаметр зон угнетения роста тест-культур, включая диаметр «колодца» [5].

Ранозаживляющую активность сухого экстракта скумпии кожевенной исследовали на белых крысах линии Вистар весом 200-250 г. Использовали 20 крыс, разделенных на две группы: основную (лечение 0,5% водным раствором сухого экстракта) и контрольную (без лечения). После эпиляции шерсти, используя для наркоза внутримышечную инъекцию золетила, вырезали кожный лоскут с одинаковой площадью $400 \pm 0,6$ мм.

Критерием оценки эффективности сухого экстракта служили результаты макроскопических исследований (размеры ран, состояние струпа, выраженность воспалительных процессов), а также итоги изучения качества регенерации кожи гистологическим методом после полного заживления ран. В гистологических срезах изучали: состояние слоев кожи, соотношение кератиноцитов с цитокератинами, количество дифферонов, количество клеток Лангерганса. Полученные данные

позволяют оценить регенеративную активность сухого экстракта скумпии кожевенной в составе лосьона [2].

Результаты и их обсуждение

Основной стадией получения сухого экстракта из листьев скумпии кожевенной является экстракция растительного сырья методом дробной мацерации (ремацерации). Учитывая, что дубильные вещества максимально растворяются в горячей воде (90°-100° С), ее использовали в качестве экстрагента. Соотношение сырья и экстрагента составляло 1:10. Было изучено влияние фракционного состава листьев скумпии кожевенной на степень извлечения дубильных веществ и оптимальная измельченность сырья определена 2-3 мм.

Для установления количества этапов ремацерации с целью максимального извлечения дубильных веществ, на каждой стадии процесса установлено было время наступления равновесия в экстракционной системе. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты определения времени установления равновесной концентрации дубильных веществ в извлечениях на стадиях дробной мацерации

Время настаивания, мин.	Содержание дубильных веществ, %		
	1 стадия	2 стадия	3 стадия
30	6,94 ± 0,15	3,24 ± 0,5	1,02 ± 0,3
45	9,11 ± 0,14	3,92 ± 0,4	1,45 ± 0,2
60	11,92 ± 0,10	4,65 ± 0,5	1,45 ± 0,2
75	11,92 ± 0,11	4,66 ± 0,4	1,46 ± 0,2

Из данных эксперимента следует, что в результате двукратной экстракции листьев скумпии извлекается 16,6% дубильных веществ, и составляет 94,7% от исходного их содержания в сырье. Дальнейшая экстракция сырья экономически нецелесообразна.

Обобщая полученные результаты, разработан оптимальный режим экстрагирования: двукратная экстракция листьев скумпии кожевенной, измельченных до частиц 2-3 мм, водой очищенной в соотношении 1:10 при температуре 90-100°С в течение 60 мин. на каждой стадии процесса. Разработанные условия экстрагирования обеспечивают извлечение не менее 94% дубильных соединений от содержания их в сырье.

При получении готового продукта – сухого экстракта скумпии кожевенной полученные объединенные водные извлечения сгущали при температуре не выше 70° С. Промежуточный продукт сушили при указанной температуре в сушильном шкафу до влажности не более 5%. Сухой экстракт измельчали и упаковывали. На основании полученных результатов разработана технологическая схема производства сухого экстракта скумпии кожевенной, представленная на рис. 1.

Выход сухого экстракта скумпии кожевенной из сырья составляет не менее 28%. С целью стандартизации полученного продукта определены его показатели качества. Описание – коричневый порошок со слабым специфическим запахом. Растворимость – сухой экстракт скумпии кожевенной хорошо растворим в холодной воде и очень легко в горячей воде. Потеря в массе при высушивании сухого экстракта – не более 5%. Подлинность сухого экстракта подтверждается качественными реакциями на дубильные вещества: 0,05 г полученного сухого экстракта растворяют в 10 мл воды очищенной и добавляют по каплям 1% раствор желатина. Появляющаяся муть, исчезает при избытке раствора желатина.

В 10 мл воды очищенной растворяют 0,05 г сухого экстракта и добавляют несколько капель 1% раствора хинина хлорида. Появляется аморфный осадок. Количественное содержание дубильных веществ - не менее 55%. Количественное содержание флавоноидов должно быть не менее 2%.

При выборе рациональной формы для введения сухого экстракта скумпии кожевенной, мы остановили выбор на лосьонах, которые широко используют во многих странах в качестве лекарственных и косметических форм.

В России лосьоны находят ограниченное применение по причине высокой концентрации спирта этилового в их составе. Указанный недостаток был учтен нами при разработке композиции лосьона с сухим экстрактом скумпии кожевенной.



Рис. 1. Технологическая схема получения сухого экстракта скумпии кожевенной

Основанием для определения оптимальной концентрации сухого экстракта скумпии в составе лосьона послужили результаты проведенных микробиологических исследований. Сухой экстракт использовали в форме водных растворов с концентрацией от 0,2% до 0,6% [1]. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты изучения антимикробной активности сухого экстракта скумпии кожевенной в форме водного раствора

Концентрация водного раствора сухого экстракта скумпии, %	Диаметр зоны угнетения роста тест-культуры микроорганизмов, мм											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0,2	11	12	10	9	8	8	9	6	8	7	8	7
0,3	14	16	13	12	12	13	11	8	10	9	10	10
0,4	18	20	17	16	15	16	15	11	12	12	12	13
0,5	23	27	22	21	20	21	21	14	17	16	15	17
0,6	23	27	22	21	20	21	21	14	17	17	15	17
Вода (контроль)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Тест-культуры микроорганизмов: 1) *Staphylococcus aureus* (209); 2) *Staphylococcus aureus* (Макаров); 3) *Staphylococcus epidermidis* Wood-46; 4) *Staphylococcus aureus* (Type); 5) *Escherichia coli* 055; 6) *Escherichia coli* 675; 7) *Escherichia paracoli*; 8) *Salmonella typhimurium*; 9) *Shigella sonnei*; 10) *Shigella flexneri* 266; 11) *Bacillus anthracoides* – 96; 12) *Bacillus subtilis* L2.

Исходя из результатов микробиологических испытаний, концентрация сухого экстракта скумпии в составе лосьона составляет 0,5%. Для обеспечения смягчающего действия на кожу в состав лосьона вводили глицерин. По литературным данным, концентрация глицерина в лосьонах для любого типа кожи рекомендуется 2-3%.

В ходе исследований большое внимание было уделено вопросу стабильности лосьона в процессе хранения. Установлено, что микробная контаминация лосьона наблюдалась уже через 8 дней с момента его изготовления и хранения при комнатной температуре. С целью достижения микробиологической стабильности лосьона целесообразно вводить в его состав консервант. Ассортимент этих веществ, применяемых в различных лекарственных и косметических формах, весьма широк. Наш выбор был остановлен на использовании органических кислот, учитывая требование к среде лосьона – должна быть слабокислая. Изучены лимонная, салициловая, аскорбиновая, сорбиновая, бензойная кислоты в концентрациях от 0,05% до 0,5%. Максимальную микробиологическую стабильность при хранении в течение 12 мес. обеспечивала кислота салициловая в концентрации 0,2%. Удачный выбор консерванта обосновывается не только его низкой концентрацией в составе лосьона, но и антисептическими свойствами, что выгодно дополняет эффект рекомендуемого лосьона. Для растворения кислоты салициловой в состав лосьона ввели спирт этиловый 96% в минимальной концентрации 3%.

Таким образом, предлагается следующий состав лосьона (на 100 мл): сухого экстракта скумпии кожевенной – 0,5 г; глицерина – 3,0 г; кислоты салициловой – 0,2 г; спирта этилового 96 % – 3 мл (2,4 г); воды очищенной – до 100 мл.

В результате проведенных исследований разработана технологическая схема получения лосьона с сухим экстрактом скумпии кожевенной, представленная на рис. 2.



Рис. 2. Технологическая схема получения лосьона с сухим экстрактом скумпии кожевенной

Для стандартизации лосьона предложены следующие показатели качества: лосьон представляет собой раствор светло – коричневого цвета, с характерным запахом. Прозрачность. Лосьон должен быть прозрачный, без механических включений.

pH лосьона в пределах 5,5-6. Количественное содержание дубильных веществ должно быть не менее 0,2%.

Фармакологические исследования подтвердили регенеративную активность сухого экстракта скумпии кожевенной [4]. На 18-й день лечения в основной группе животных раневой дефект не наблюдался, а на его месте отмечено также восстановление шерстистости. В контрольной группе – площадь раны 65 мм².

При микроскопии гистологических срезов в основной группе животных на месте раневой поверхности отчетливо выражена эпидермизация и плотные коллагеновые волокна. Индекс, отражающий соотношение кератиноцитов и цитокератинов, в 2 раза выше, чем в контрольной

группе. Это свидетельствует о скорости и качестве регенерации, а также степени эластичности ткани. Количество дифферонов, контролирующих митоз и дифференцировку клеток, значительно выше, чем в контрольной группе животных. Количество клеток Лангерганса, обеспечивающих выработку местного клеточного иммунитета, в 2,5 раза выше в основной группе животных.

Результаты гистологических и макроскопических исследований позволили заключить, что восстановление раневых дефектов при лечении сухим экстрактом скумпии кожевенной в форме водного раствора происходил значительно быстрее (16-18 день), чем у животных контрольной группы (27-30 день).

Заключение

В результате проведенных исследований установлен оптимальный режим экстрагирования листьев скумпии кожевенной методом дробной мацерации. Разработана технологическая схема получения сухого экстракта скумпии и проведена его стандартизация. Результаты микробиологических испытаний сухого экстракта скумпии позволили установить его концентрацию в составе лечебно-косметического лосьона. Предложена его технологическая схема получения и установлены показатели качества. Фармакологическое изучение сухого экстракта скумпии доказало его регенеративную активность. Таким образом, лосьон на основе сухого экстракта скумпии рекомендуется как эффективное антимикробное, очищающее, ранозаживляющее средство для применения в медицине и косметологии.

Литература (references)

1. Веселова Д.В., Лежнева Л.П., Темирбулатова А.М., Чахирова А.А. Технологические исследования по разработке лапчатки прямой экстракта сухого и лекарственной формы на его основе // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2019. – №1. – С. 75-82. [Veselova D.V., Lezhneva L.P., Temirbulatova A.M., Chakhirova A.A. Technological research on the development of the lapel of direct extract of dry and medicinal form based on it//Issues of quality assurance of medicines. – 2019. – N1. – P. 75-82. (in Russian)].
2. Гармаев Б.Н., Хитрихеев В.Е., Бальхаев М.И., Николаева И.Г. Мягкие формы *Pentaphylloides fruticosa* L. при раневом повреждении у белых крыс // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №5. – Р. 11. [Garmaev B.N., Khitrikheev V.E., Balkhaev M.I., Nikolaeva I.G. Soft forms of *Pentaphylloides fruticosa* L. with wound injury in white rats. Modern problems of science and education. – 2016. – N5. – P. 11. (in Russian)].
3. Лавренов В.К., Лавренова Г.В. Современная энциклопедия лекарственных растений. – СПб: М. – 2009. – 272 с. [Lavrenov V.K., Lavrenova G.V. Modern encyclopedia of medicinal plants. – SPb: M. – 2009. – 272 p. (in Russian)].
4. Лежнева Л.П., Темирбулатова А.М., Степанова Э.Ф., Веселова Д.В. Динамика ранозаживления при лечении мазью с сухим экстрактом лапчатки // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, №6. – С. 105-109. [Lezhneva L.P., Temirbulatova A.M., Stepanova E.F., Veselova D.V. Dynamics of wound healing in the treatment of ointment with dry lapel extract // Kuban Scientific Medical Herald. – 2018. – T.25, N6. – P. 105-109. (in Russian)].
5. Лежнева Л.П., Хаджиева З.Д., Верниковский В.В., Темирбулатова А.М. Биофармация – теоретическая основа разработки и стандартизации рациональных лекарственных форм: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32508189> монография. – Пятигорск: РИА-КМВ. – 2015. – 196 с. [Lezhneva L.P., Khadzhieva Z.D., Vernikovskiy V.V., Temirbulatova A.M. Biopharmacy is the theoretical basis for the development and standardization of rational dosage forms: monograph. – Pyatigorsk: RIA-KMV. – 2015. – 196 p. (in Russian)].
6. Рудакова Ю.Г., Попова О.И. Дубровник белый (*Teucrium polium* L.) и перспективы его применения: монография. – Пятигорск: РИА-КМВ. – 2017. – 124 с. [Rudakova Yu.G., Popova O.I. Dubrovnik white (*Teucrium polium* L.) and prospects for its use: monograph. – Pyatigorsk: RIA-KMV. – 2017. – 124 p. (in Russian)].
7. Федосеева Л.М. Изучение дубильных веществ в подземных и надземных вегетативных органах бадана толстолистного, произрастающего на Алтае // Химия растительного сырья. – 2002. – №4. – С. 45-48. [Fedoseeva L.M. Study of tannins in underground and above-ground vegetative organs of thick-leaved badan growing in Altai // Chemistry of plant raw materials. – 2002. – N4. – C.45-48. (in Russian)]

Информация об авторах

Лежнева Лариса Петровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал Волгоградского государственного медицинского университета. E-mail: laralezhneva@yandex.ru

Темирбулатова Анна Михайловна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры микробиологии и иммунологии с курсом биологической химии Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал Волгоградского государственного медицинского университета. E-mail: anna_vladimir@inbox.ru

Чахирова Анна Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал Волгоградского государственного медицинского университета. E-mail: annachaxirova@gmail.com

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 615.015+616-001.8

07.00.10 История науки и техники

DOI: 10.37903/vsgma.2021:2.24

РОЛЬ Н.В. ПОПОВА В СТАНОВЛЕНИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ

© Лунина Н.Ф., Булыгина О.В.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучение вклада основателя кафедры судебной медицины и права, заведующего кафедрой биологической химии медицинского факультета Смоленского государственного университета Николая Владимировича Попова в становлении отечественной гематологии и судебно-медицинской экспертизы.

Методика. Изучение материалов семейного архива Николая Владимировича Попова, архивных материалов, интервью. Описание на основе этих материалов биографии ученого. Подготовка к публикации отрывка из ранее не опубликованного труда «Судебная гематология» в 8 томах.

Результаты. Н.В. Попов является основателем и первым руководителем Центральной Судебно-медицинской лаборатории. В 1925-1932 гг. занимался организацией кафедры судебной медицины и права медфака СГМУ и организатором службы судебно-медицинской экспертизы в Западной области. Заведующий объединенной кафедрой судебной медицины I и II Московских медицинских институтов, организатор и первый директор научно-исследовательского института судебной медицины. Переводчик зарубежных научных изданий. Автор многих монографий. В сферу научных интересов входили: реакция изоагглютинации, токсикологические исследования, индивидуальные исследования кровяных пятен, производство иммунных сывороток анти- M и анти-N, переливание крови.

Заключение. Сделан вывод о том, что Н.В. Попов стал организатором судебно-медицинской науки и практики в Западной области, а также стоял у истоков организации судебно-медицинской службы РСФСР.

Ключевые слова: судебная медицина, гематология, профессор Н.В. Попов

N.V. POPOV'S ROLE IN THE DEVELOPMENT OF RUSSIAN FORENSIC MEDICINE

Lunina N.F., Bulygina O.V.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To study the contribution of the founder of the Department of Forensic Medicine and Law, the head of the Department of Biological Chemistry of the Medical Faculty of Smolensk State University, Nikolai Vladimirovich Popov in the development of domestic hematology and forensic medical examination.

Methods. Studying the materials of the family archive of Nikolai Vladimirovich Popov, archival materials, interviews. Description of the biography of the scientist based on these materials. Preparation for publication of an excerpt from a previously unpublished work "Forensic Hematology" in 8 volumes.

Results. N.V. Popov is the founder and first head of the Central Forensic Medicine Laboratory. In 1925 – 1932 he organized the Department of Forensic Medicine and Law of the Medical Faculty of SSMU. N.V. Popov was the organizer of the forensic medical examination service in the Western Region, Head of the joint department of forensic medicine of I and II Moscow medical institutes, organizer and the first director of the institute of forensic medicine.

Conclusion. It is concluded that N.V. Popov became the organizer of forensic science and practice in the Western region, and also was at the origins of the organization and formation of the theoretical base of the forensic medical service of the RSFSR.

Keywords: forensic medicine, hematology, professor N.V. Popov



Профессор
Николай Владимирович Попов

Николай Владимирович Попов – всемирно известный российский ученый, один из организаторов судебной медицины в стране, прекрасный педагог и общественный деятель. Родился 3 ноября 1894 г. в семье законоучителя Либавской Николаевской Гимназии священника Владимира Владимировича Попова и его жены Софии Николаевны. Окончил естественный факультет МГУ и был «удостоен степени лекаря» [1].

После окончания университета в мае 1917 г. был призван на действительную военную службу в Царскую Армию, где «последовательно прошел ряд военных, врачебно-практических и научных должностей», с октября 1917 г. по июль 1919 г. работал штатным ассистентом на кафедре судебной медицины Московского университета, совмещая эту деятельность с врачебной практикой. С 1919 г. по октябрь 1922 г. служил в РККА [8, 15].



По демобилизации из армии возвратился в Москву и работал на кафедре судебной медицины медфака МГУ и в Московском Институте экспериментальной биологии [6].

В 1923 г. Н.В. Попову, учитывая его высокопрофессиональные знания и практические навыки в области судебной медицины, организаторские способности, было поручено создание в стране Центральной судебно-медицинской лаборатории.

Создавая лабораторию, выполняет большую практическую работу в качестве районного, а затем и городского судебно-медицинского эксперта Москвы и ассистентом в институте экспериментальной биологии, совмещая все это с педагогической и научной работой в области судебной гематологии. Начиная с 1923 г., он пропагандирует повсеместное внедрение реакции изоагглютинации.

В 1926 г. он публикует свою работу «Реакция изоагглютинации», которая явилась одной из первых русских монографий о группах крови. «В данной работе отмечается онтогенетическое развитие факторов изоагглютинации, антропологическое и генетическое ее значение» [5], приводятся данные о распределении групп крови среди различных народов по наблюдениям более 50 авторов, включая и его собственные. Параллельно Николай Владимирович изучает физические основы спектрометрии и приступает к исследованию спектральных характеристик компонентов крови: спектр гемоглобина и его производных. Уделяя много времени судебной токсикологии, в 1925-1927 гг. им публикуется монография «Токсикология фтора» и статья «О фторпроизводных гемоглобина и их применение в клинической и судебной медицине».

В 1925 г. Н.В. Попова командированы в Смоленск для организации учебного процесса на кафедре судебной медицины и права медицинского факультета Смоленского государственного университета. Одновременно ему поручается заведование кафедрой биологической химии, а также чтение нового курса лекций по коллоидной и физической химии. Ввиду острой нехватки учебной и методической литературы им были написаны пособия для студентов по этим дисциплинам. В 1927 г. ему было присвоено звание профессора.

В 1928 г., когда в международном научном сообществе стал вопрос о единообразии в обозначении групп крови, в ответ на обращение американской комиссии во главе с К. Ландштейнером Н.В. Попов на страницах журнала «Врачебное дело» опубликовал статью «О необходимости единообразной номенклатуры изоагглютинационных групп». В ней он убедительно доказал целесообразность введения буквенного обозначения и, как организатор Центральной судебно-медицинской лаборатории, заявил о своем решении немедленно принять новую номенклатуру.

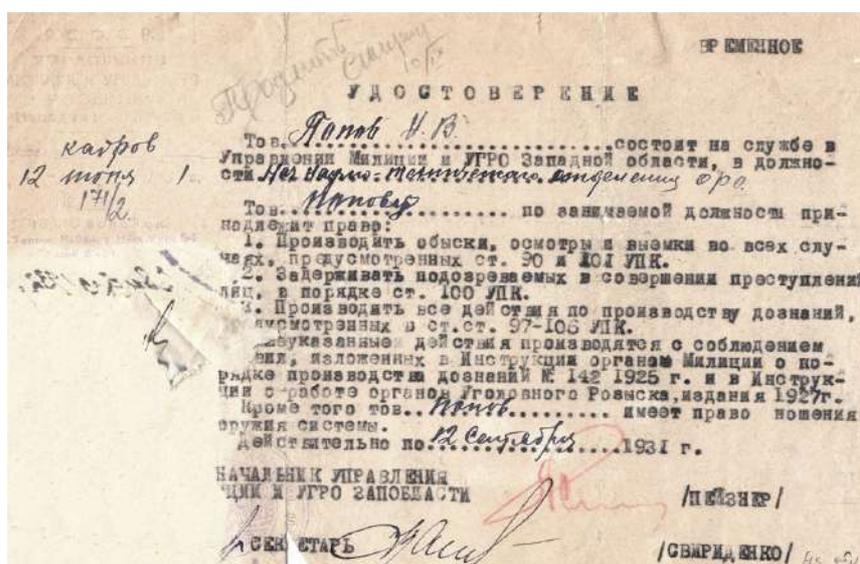
В 1930 г. выходит его новая работа «Индивидуальные исследования кровяных пятен при помощи изоагглютинации», посвященная истории развития учения об определении группы крови в пятнах. Описанный им собственный метод «последовательной абсорбции-элюции», вошел во многие руководства под названием: «Метод Попова» [12]. Уже в те годы Николай Владимирович предсказывал, что применение реакции агглютинации может иметь огромное значение в клинической практике: при пересадке кожи, переливании крови [7].

Занимаясь научной работой, Н.В. Попов параллельно организует службу судебно-медицинской экспертизы в Смоленске, исполняет должность городского, а затем областного судебно-медицинского эксперта. В 1930 г. ему был выдан документ «Открытый лист» №1, подтверждающий его статус и дающий определенные полномочия в судебно-медицинской деятельности.



В 1931 г. профессора Н.В. Попова назначают на должность начальника Научно-технического отделения оперативно-розыскного отдела уголовного розыска УРКМ Западной области.

Одновременно он продолжает вести подготовку экспертов-криминалистов в Высшей школе милиции.



В феврале 1932 г., перед отъездом из Смоленска, он опубликовал монографию «Спектральные исследования крови», которая позволила разрешать вопросы спектров гемоглобина и его производных, которые имели большое значение при решении вопроса о принадлежности наслоения на предмете к крови, а также для токсикологов - при изучении кровяных ядов. Он один из первых в стране перенес применение эмиссионной спектроскопии из области судебного расследования в медицинскую практику [12].

В 1932 г. Н.В. Попов вновь переезжает в Москву, будучи назначен на должность заведующего объединенной кафедрой судебной медицины I и II Московских медицинских институтов, на базе которой он организовал и возглавил (до 1939 г.) Институт судебной медицины (НИИ СМ). Созданная им в этот период методика преподавания в дальнейшем была введена во всех вузах страны такого профиля. С 1933 г. до конца жизни он руководил сывороточным (серологическим) отделением Института гематологии и переливания крови. С 1937 по 1941 гг. профессор Н.В. Попов — главный судебно-медицинский эксперт Наркомздрав СССР.

В 1934 г. вышла работа Н.В. Попова «Об индивидуальных свойствах М и N и других.». В этой статье впервые в стране излагались новейшие данные о подгруппах А, группе антигенов системы Р и подробно описывались свойства М и N. На основании проведенных исследований под его руководством было впервые осуществлено производство иммунных сывороток анти-М и анти-N. Эти результаты с успехом использовались им в практике производства судебно-медицинских экспертиз при решении вопроса о спорном отцовстве, материнстве и идентификационном исследовании крови по установлению принадлежности крови определенному лицу.

Позднее в своих работах Н.В. Попов доказал, что для переливания крови достаточным является определение четырех основных групп крови, так как факторы М, N и P в подгруппах A1 и A2 не имеют никакого значения. Это открытие имело большое значение в медицинской практике.

В этой работе он писал: «Для переливания крови M и N как будто не имеют значения, поскольку в крови человека не содержится готовых антител. Однако теоретически здесь встает интересный вопрос: не образуются ли изоантитела a-M и a-N, а может быть, a-P в организме реципиента при повторных переливаниях крови от доноров другого типа? Например, пациенту OM переливают кровь ON. Не в этом ли кроется причина, хотя и редких, но все же встречающихся осложнений, при повторных переливаниях совместимой только по группе системы АВ0 крови?» [7]. Это гениальное предвидение подтвердилось спустя почти 20 лет, когда после открытия резус-фактора в полной мере выяснилась роль изоиммунизации организма при повторных гемотрансфузиях, при беременности с резус-конфликтом матери и плода, что в свою очередь послужило толчком к открытию ряда новых групповых свойств.

Н.В. Попов так же установил, что групповые антигены системы АВ0 устойчивы и сохраняются не только в пятнах крови, но и в тканях и органах человека даже после смерти человека. В своем выступлении на пленарном заседании Московского научного общества судебных медиков 24 октября 1979 г. академик АМН СССР П.Н. Косяков вспоминал: «...по методике Н.В. Попова мною была определена группа крови (по мышечной ткани) основателя Московской консерватории Николая Григорьевича Рубинштейна, умершего в 1881 г., т.е. через 55 лет после его смерти» [16]. «Определение групповой принадлежности тканей и органов, ставшее в настоящее время рутинным делом, представляет интерес не только для судебных медиков, но и хирургов, занимающихся трансплантацией органов и тканей, подбором совместимых доноров и реципиентов» [12]. Н.В. Попов также выявил свойства, определяющие успешность переливания крови в свете проблемы совместимости.

В 1935 г. Н.В. Попову была присуждена ученая степень доктора медицинских наук. В 1938 г. под общей редакцией Н.В. Попова вышло первое советское коллективное руководство по судебной медицине: «Основы судебной медицины». Этот и другие учебники пережили несколько изданий, были переведены на иностранные языки.

Клиническая практика во время Великой Отечественной войны полностью подтвердила данные его научных работ, связанные с переливанием крови, что спасло немало жизней раненых бойцов. После эвакуации в 1943 г. Николай Владимирович с семьей вернулся в Москву и возобновил педагогическую и научную деятельность на кафедре судебной медицины II Московского мединститута и в лаборатории Института переливания крови. В центре его научного внимания находилось изучение резус-фактора. В 1945-1949 гг. он работал заместителем директора по научной части 2-го Московского мединститута.

Владея практически всеми европейскими языками, он переводил и издавал работы ученых других стран. Н.В. Попов – учитель, воспитавший тысячи студентов, которые успешно занимались практической и научной судебно-медицинской работой. Учениками Н.В. Попова явились такие известные судебные медики страны, как проф. В.М. Смольянинов, М.И. Авдеев, Э.И. Кантер, В.И. Пухнарович, К.И. Хижнякова, Е.З. Бронштейн, В.Г. Кузнецов, И.Ф. Огарков, С.А. Прилуцкий, М.А. Бронникова и др. Под руководством профессора Н.В. Попова защищено 20 кандидатских и докторских диссертаций. Им опубликовано более 100 монографий и статей.

В 1945 г. Н.В. Попов закончил подготовку к публикации своего капитального 8-томного труда «Судебная гематология», над которым работал 20 лет, и посвятил его всем участникам войны: «Я не могу сильнее выразить свои чувства к павшим героям, как от всего сердца посвятив их памяти труд почти всей моей научной жизни».

Николай Владимирович был не просто кабинетным ученым, он активно участвовал в общественной и культурной жизни страны. В доме у гостеприимных супругов Поповых бывали КУКРЫНИКСы, Ю. Олеша, Ильф и Петров, А.В. Вишневский, Д. Ойстрах. Семья была дружна с актерами театр Красной Армии. Он – автор инструментальных произведений для фортепьяно и скрипки, для флейты, виолончели, им написана музыка к романсам на стихи Пушкина, Лермонтова, Бальмонта, несколько колыбельных.

Николай Владимирович Попов умер 1 мая 1949 г., в возрасте 54 лет. Он похоронен на Новодевичьем кладбище в Москве. В связи с преждевременной смертью Николая Владимировича Попова, его 8-томный труд «Судебная гематология» остался неопубликованным.

Литература (references)

1. Богдасарова А.А. Научные труды профессора Н.В. Попова в области гематологии и изосерологии (Стенограмма доклада). – М – 1949 г. [Bogdasarova A. A. Scientific works of Professor N. V. Popov in the field of hematology and isoserology (Transcript of the report). – M. – 1949. (in Russian)]
2. Бюллетень по вопросам судебной медицины и пограничных областей. /Ответственный редактор проф. Н.В.Попов. – 1940. – №1 (январь-февраль). [Bulletin on Forensic Medicine and Border Areas. / Executive editor prof. N.V. Popov 1940]. - No. 1 (January-February). (in Russian)]
3. Воспоминания жены внука проф. Попова Е.Н. Гладышевой (материалы интервью) – 2019. [Memoirs of the wife of the grandson of Professor Popov E. N. Gladysheva (interview materials) – 2019. (in Russian)]
4. Вшеляки Р.Н. Воспоминания дочери Н.В. Попова. (материалы интервью) – 2017. [Vshelyaki R. N. Memoirs of N. V. Popov's daughter. (interview materials) – 2017. (in Russian)]
5. Геньбом Р.Г. Из жизни и деятельности Н.В. Попова (на правах рукописи). [Genbom R. G. From the life and work of N. V. Popov (on the rights of the manuscript). (in Russian)]
6. Геньбом Р.Г. К 85-летию со дня рождения Николая Владимировича Попова. – 1979. [Genbom R. G. To the 85th anniversary of the birth of Nikolai Vladimirovich Popov. – 1979. (in Russian)]
7. Законов А.И. Профессор Николай Владимирович Попов. (К 10-летию со дня смерти) / А.И. Законов// Вопросы судебно-медицинской экспертизы и криминалистики. – 1959. – С. 6-15. [Zakonov A.I. Professor Nikolai Vladimirovich Popov. (To the 10th anniversary of the death) / A.I. Zakonov // Questions of forensic medical examination and criminalistics. – 1959. – P. 6-15. (in Russian)]
8. Косяков П.Н. Выступление на пленарном заседании Московского научного общества судебных медиков «К 85-летию со дня рождения профессора, заслуженного деятеля науки РСФСР Н.В. Попова». [Kosyakov P. N. Speech at the plenary session of the Moscow Scientific Society of Forensic Physicians "On the 85th anniversary of the birth of Professor, Honored Scientist of the RSFSR N.V. Popov". (in Russian)]
9. Лунина Н.Ф., Шерченкова С.А. Предисловие к 3-х томному изданию нот музыкальных произведений Н.В. Попова. – 1919 – Т.1. – С. 2. [Kosyakov P.N. Speech at the plenary session of the Moscow Scientific Society of Forensic Physicians "On the 85th anniversary of the birth of Professor, Honored Scientist of the RSFSR N.V. Popov". 8. Lunina N.F., Sherchenkova S.A. Preface to the 3-volume edition of the notes of N. V. Popov's musical works. – 1919. – V.1. – P. 2. (in Russian)]
10. Материалы ОГКУ "Государственный архив Смоленской области": Р 1815 опись 1 дело 1, Р 1815 опись 3 дело 4, Р 1815 опись 3 дело 5, Р 1815 опись 3 дело 3, Р 1815 опись 3 дело 7 [Materials of the OGKU "State Archive of the Smolensk Region": R 1815 inventory 1 case 1, R 1815 inventory 3 case 4, R 1815 inventory 3 case 5, R 1815 inventory 3 case 3, R 1815 inventory 3 case 710. (in Russian)]
11. Материалы семейного архива дочери Н.В. Попова Р.Н. Вшеляки. [Materials of the family archive of N. V. Popov's daughter R.N. Vsheliaki. (in Russian)]
12. Попов А. Воспоминания внука проф.Н.В. Попова. (материалы интервью) – 2018. [Popov A. Memoirs of the grandson of prof. N. V. Popov. (interview materials) – 2018. (in Russian)]
13. Попов Н.В. Автобиография (рукопись). [Popov N.V. Autobiography (manuscript). (in Russian)]
14. Приказ начальника УМ и УГРО Западной области от 21 апреля 1931 г. №75 (Из архива ИЦ УМВД России по Смоленской области). [Приказ начальника УМ и УГРО Западной области от 21 апреля 1931г. №75 (Из архива ИЦ УМВД России по Смоленской области)]. [Order of the head of the UM and UGRO of the Western region of April 21, 1931 No. 75 (From the archive of the IC of the UMVD of Russia in the Smolensk region). (in Russian)]
15. Приказ Начальника УМ и УГРО Западной области от 23 мая 1931 г. №96 (§2) [Order of the Head of the UM and UGRO of the Western Region of May 23, 1931, N.96(2). (in Russian)]
16. Приказ Начальника УМ и УГРО Западной области от 22.11.32 г. № 431. [Order of the Head of the UM and UGRO of the Western region of 22.11.32, N.431. (in Russian)]
17. Профессор Николай Владимирович Попов (1894-1949) / ред. С.В. Шершавкина // Сборник трудов Республиканской судебно-медицинской экспертизы и кафедры судебной медицины Сталинабадского медицинского института. – Вып. 2. – 1951. – С. 5-14. [Professor Nikolai Vladimirovich Popov (1894-1949) / ed.// Digest of the Republican Forensic Medical Examination and the Department of Forensic Medicine of the Stalinabad Medical Institute. – Issue 2. – 1951. – P. 5-14. (in Russian)]
18. Стенограмма объединенной научной конференции Московских кафедр судебной медицины 1-го Московского ордена Ленина Медицинского Института им. Сеченова, 2-го Московского Медицинского Института имени Н.И. Пирогова, Центрального Института Усовершенствования врачей, посвященной 10-летию со дня смерти профессора Попова Николая Владимировича» (27 мая 1959г. Москва). [Transcript of the joint scientific conference of the Moscow Departments of Forensic Medicine of the 1st Moscow Order of Lenin Medical Institute. Sechenov, 2nd Moscow Medical Institute named after N. I. Pirogov, Central Institute of Advanced Training of Doctors, dedicated to the 10th anniversary of the death of Professor Popov Nikolai Vladimirovich" (May 27, 1959. Moscow). (in Russian)]

Авторы статьи выражают благодарность родственникам Н.В. Попова – Вшеляки Михаилу Владимировичу, Вшеляки Раисе Николаевне, Гладышевой Елене Николаевне за предоставленные материалы и заведующей судебно-биологическим отделением ОГБУЗ «Смоленское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» Муравьевой Татьяне Олеговне – за консультационную помощь при написании статьи.

Приложение

Отрывок из труда Н.В. Попова «Судебная гематология».
(публикуется впервые по машинописным материалам)

Приложение

Отрывок из труда Н.В. Попова «Судебная гематология».
(публикуется впервые по машинописным материалам)

Глава VII. Гемоглобин и ближайшие продукты его превращения (гемопротеиды)

Красящее вещество крови, находящееся в эритроцитах, играет огромную роль в кислородном обмене организма. Но значение гемоглобина выходит далеко за пределы этой его физической функции. В судебной медицине на свойствах гемоглобина построено определение присутствия крови в пятне и разнообразное исследование некоторых отравлений и болезней. На этих свойствах основан и ряд биологических реакций (эритропреципитации, гемолиза и мн. другие)

1. Основные сведения о растительных и животных пигментах. Пигменты очень широко распространены в животном и растительном царстве и имеют, главным образом, защитную и ассимилятивно-дыхательную. Красящее вещество крови - гемоглобин - принадлежит к числу дыхательных или респираторных пигментов. Основным свойством дыхательных пигментов является их способность легко окисляться под влиянием атмосферного кислорода, образуя непрочное соединение, которое легко отдает присоединенный кислород, обычно изменяя при этом свой цвет.

Дыхательные пигменты находятся в крови многих беспозвоночных и большинства позвоночных животных в виде органического белкового соединения, содержащего в своей молекуле медь (гемоцианин) или железо (гемоглобин).

Гемоцианин (Hcy) крови моллюсков, ракообразных и паукообразных имеет синий цвет. Отдавая кислород гемоцианин обесцвечивается. У различных животных гемоцианин содержит неодинаковое количество меди (от 3,5 до 32,5 по ДЭРЭ). Молекулярный вес его 16640. Гемоцианин образует кристаллы синего цвета, кубической (октаэдри) или гексагональной (дексаэдри) системы. Спектр гемоцианина, по ДЭРЕ и Бюрделю, имеет полосу поглощения в оранжево-желто-зеленой части в границах между альфа = 610 и альфа = 530; максимум абсорбции находится в различных местах этой области, в некоторой зависимости от рода животного. Отнятие кислорода, то есть восстановление, вызывает исчезновение полосы. В ультрафиолетовой области Дэрэншелл две полосы поглощения с максимумами, независимо от рода животного, на альфа = 346 и альфа = 278. Первая из этих двух полос характерна для простетической (хромофорной) группы гемоцианина, которая содержит пирроловое кольцо (Филлипи) Эта полоса (альфа = 346) соответствует гамма-полосе оксигемоглобина, зависящей от простетической группы. Вторая полоса (альфа = 278), свойственная белковым комплексам.

Филлипи разложил гемоцианин, отщепив от него комплекс, содержащий пиррол и медь. Это тело темно-зеленого цвета, нерастворимое в воде, алкоголе, эфире, содержащее 7% меди. По Дэрэ, наблюдается пропорция между содержанием в гемоцианине меди и количеством присоединенного кислорода. Двуокись углерода образует с гемоцианином очень нестойкое соединение, замещая кислород. Окись кислорода обеспечивает гемоцианин, но не образует карбоксигемоцианина. Закись азота образует с гемоцианином зеленое соединение, не воспринимающее вновь кислорода. Ацетилен и метан также соединяются с гемоцианином. Однако, железосинеродистый калий (красная ковяная соль) не влияет на гемоцианин.

В крови червей семейства *Geophygae* содержится мало исследованный гемэритрин, пигмент в окисленном виде красного цвета. При восстановлении он обесцвечивается, переходя в гемэритроген.

Гемэритроген не дает характерных абсорбционных полос в спектре. В кровях некоторых *Chaetopoda* находится зеленый пигмент хлоркруорин; окисленная форма этого пигмента,

оксихлоркруорин, образует две полосы поглощения – одну между альфа = 618 и альфа = 593, и другую, более сложную, между альфа = 576 и альфа = 555. Восстановленный хлоркруорин имеет в спектре только одну полосу, между альфа = 625 и альфа = 596. При выпаривании хлоркруорина Ромье получил кристаллы буровато-зеленого цвета. Под влиянием кислот и щелочей хлоркруорин образует белковое тело, жирные кислоты и железосодержащий гематиноподобный комплекс Ромье получил также метохлоркруорин, вещество коричневого цвета – аналог метгемоглобина. Фокс при различении хлоркруорина получил ряд производных, очень похожих на производную гемоглобина. Порфилин из хлоркруорина очень близок к гематопорфиру. Как и гемоглобин, хлоркруорин дает пироксидазные реакции (Пренан, Ромье). Фокс показал, что при обработке красной кровяной солью хлоркруорин, как и оксигемоглобин, освобождает кислород. Все эти факты интересны тем, что показывают близкое родство хлоркруорина с гемоглобином

2. Классификация и номенклатура гемохроматидов (разработана Н.В. Поповым). При различных химических и физических воздействиях на основное красящее вещество крови, гемоглобин, образуется много разнообразных веществ, представляющих исключительный теоретический и практический интерес. Все эти вещества вместе с их родоначальником гемоглобином можно объединить термином «гемохроматиды».

Основанием для деления может служить постепенное упрощение молекулы вещества вследствие отщепления определенных составных частей молекулы или ее расщепления. Вещества, отвечающие одному основному признаку, объединяются в группу с определенным названием. Номенклатура группы своим корнем указывает на характерный признак группы, а окончание «иды» – на общность этого признака, как это принято в химии.

В первую группу входят ближайшие производные гемоглобина, состоящие из порстетической и белковой группы - гемоглобин, оксигемоглобин, метгемоглобин и др. Эту группу можно назвать «гемопротеидами», где приставка «гемо» указывает на связь вещества с кровью, а «протеид» обозначает белковый характер вещества. Эта группа может быть разделена на две подгруппы – оксигемопротеиды и метгемопротеиды. Первая образуется или путем непосредственного соединения какого-либо вещества с гемоглобином или путем замещения в оксигемоглобине; таковы оксигемоглобин, карбоксигемоглобин, сульфгемоглобин, интрозогемоглобин и др. Метгемопротеиды образуются при воздействии вещества только на метгемоглобин; к ним принадлежат, кроме метгемоглобина, цианметгемоглобин, фформетгемоглобин.

Ко второй группе относятся вещества, которые остаются после отщепления белковой части от гемопротеидов. Их можно назвать гемопростетидами. Главным из них является гемохромоген, а ближайшее производное – гематин. Из других гемопротеидов соответственно образуется карбоксигематин, циангематин и т.д.; при реакции галоидными солями образуются гемины. Гемопростетиды начинают собою ряд продуктов расщепления гемохроматидов.

Вещества третьей группы образуются из гемопростетидов после отщепления железа. Сюда относятся всевозможные порферины и близкие к ним вещества – гематопорферин, копропорферин, урпорферин, уробилин, билирубин и др. Эта группа гемопорфитидов.

Продукт четвертой группы получается посредством дальнейшего расщепления гемопорфитидов, главным образом, путем распада четырехпиррольного комплекса, характерного для гемопорфитидов. Вещества этой группы можно назвать полипирролидами; она содержит не менее двух пиррольных или пиролоподобных колец.

Вещества пятой группы содержат только одно пиррольное (цирролоподобное) кольцо для построения сложнейших и важнейших органических комплексов.

Для судебной гематологии значение только вещества первых 2-х групп – гемопротеиды и гемопростетиды, и некоторые из гемопорфитидов.

Информация об авторах

Лунина Надежда Федоровна – эксперт отдела судебно-медицинской экспертизы обвиняемых, потерпевших и др. лиц, пенсионер. E-mail: nflun@yandex.ru

Булыгина Ольга Викторовна – кандидат исторических наук, старший преподаватель кафедры философии, биоэтики, истории медицины и социальных наук СГМУ, директор музея истории СГМУ. E-mail: bulygina01@yandex.ru

МАТЕРИАЛЫ**VI Межрегиональной научно-практической конференции
«Актуальные проблемы педиатрии, детской эндокринологии и неонатологии»,
посвященной памяти заслуженного деятеля науки РСФСР,
доктора медицинских наук, профессора
Анны Тимофеевны Петряевой**

УДК 616.43/616.1/615.035.3

14.01.08 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.25

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РИСКОВ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ, У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР)**
© **Виноградова Е.В., Макарова О.Ю., Королева А.Е., Бекезин В.В., Муравьев А.А.**
*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

В статье представлен обзор литературных данных о взаимосвязи дефицита витамина D с метаболическими и сердечно-сосудистыми рисками, ассоциированными с ожирением, у детей и подростков. Витамин D, являющийся гормоноподобным соединением со сложным многоступенчатым метаболизмом и полиорганными эффектами, по праву может быть отнесен к числу микронутриентов, играющих в патогенезе ожирения немаловажную роль. Комбинация геномных и негеномных механизмов влияния активных метаболитов витамина D на различные звенья патогенеза инсулинорезистентности и обусловленных ею метаболических эффектов, а также существенная роль в регуляции иммунного ответа приводят к тому, что дефицит холекальциферола может рассматриваться в качестве серьезного предиктора формирования тяжелых форм и осложнений ожирения.

Ключевые слова: ожирение, витамин D, метаболические и сердечно-сосудистые риски, дети и подростки

RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D DEFICIENCY AND THE METABOLIC RISKS ASSOCIATED WITH OBESITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS (REVIEW)**Vinogradova E.V., Makarova O.Yu., Koroleva A.E., Bekezin V.V., Muravyev A.A.***Smolensk State Medical University, 28 Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia**Abstract*

The article presents a review of the literature data on the relationship of vitamin D deficiency with metabolic and cardiovascular risks associated with obesity in children and adolescents. Vitamin D, which is a hormone-like compound with a complex multi-stage metabolism and multi-organ effects, can rightfully be attributed to the number of micronutrients that play an important role in the pathogenesis of obesity. The combination of genomic and non-genomic mechanisms of the effect of active vitamin D metabolites on various parts of the pathogenesis of insulin resistance and its associated metabolic effects, as well as its significant role in the regulation of the immune response, lead to the fact that cholecalciferol deficiency can be considered as a serious predictor of the formation of severe forms and complications of obesity.

Keywords: obesity, vitamin D, metabolic and cardiovascular risks, children and adolescents

Введение

Ожирение является одной из глобальных проблем современного здравоохранения, причем в последние десятилетия отмечается неуклонный рост его распространенности, приобретающий в большинстве стран характер неинфекционной пандемии [20, 44]. Попытки ограничить или как минимум снизить темпы роста распространенности ожирения в детском возрасте находятся в фокусе внимания различных специалистов (педиатров, детских эндокринологов, детских кардиологов и др.).

Жировая ткань продуцирует жирные кислоты, гормоны, адипокины и цитокины (лептин, адипонектин, ФНО-альфа, резистин и др.). Адипокины, влияя на аппетит (количество поглощаемых продуктов), регулируют гомеостаз жировой массы, липидный и углеводный обмен, сосудистое ремоделирование, чувствительность к инсулину. Увеличение количества жировой ткани ведет к формированию инсулинорезистентности, при этом гипертрофированные адипоциты повышают продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, интерлейкинов 1, 6), что в свою очередь ведет к активации макрофагов и запускает воспалительную реакцию [29]. Параллельно с актуализацией проблемы ожирения в детском возрасте наблюдается всплеск интереса к витамину D – микронутриенту, играющему важную роль в регуляции гормонально-метаболического гомеостаза организма.

Проблема обеспеченности витамином D детей и подростков относится к числу глобальных и на протяжении последних десятилетий активно изучается учёными многих стран, включая Российскую Федерацию. Прогрессирование дефицита витамина D отмечается даже в относительно обеспеченных европейских странах [44], что, по мнению, большинства исследователей связано с «вестернизацией» питания.

Широкая распространенность сниженной обеспеченности холекальциферолом обусловлена: низким потреблением витамина D в мире; возможно, меньшим ответом кожи и синтезом витамина D в ответ на ультрафиолетовое облучение; повышением индекса массы тела (ИМТ) населения в мире, которое приводит к прогрессированию распространённости избыточной массы тела и ожирения; инсулинорезистентностью [20], нарушением секреции инсулина [36]; формированием глюкозотолерантности [4, 5, 12, 13, 21].

Большинство ученых полагали ранее, что дефицит витамина D в первую очередь обусловлен широтой проживания и сезоном года, однако, на сегодняшний день эти выводы утратили свою актуальность [6, 7]. В северных странах (Финляндия, Швеция, Норвегия) определяется более низкая частота недостаточности витамина D и практически полное отсутствие его дефицита у населения по сравнению с южными странами (Италия). При этом в Норвегии количество солнечных дней в году – 120, а в Италии – 160 дней. Осознание, что синтез витамина D в условиях этих широт недостаточен, а поступление витамина D должно быть постоянным и непрерывным, привело к массовому использованию продуктов питания, содержащих витамин D (молочные продукты, рыба и др.) [16]. Таким образом, без дополнительного применения препаратов холекальциферола добиться повышения уровня витамина D в организме невозможно.

Диетологи и нутрициологи относят недостаточность витамина D к категории одной из самых распространённых неинфекционных пандемий в течение последних двух десятилетий, а число людей с гиповитаминозом D по экспертным данным превосходит миллиард человек, среди которых подавляющее количество составляют дети и подростки [2, 9].

Витамин D – это витамин-гормон, характеризующийся широким спектром физиологических эффектов. Недостаточность холекальциферола лежит в основе этиологии приобретённых, так называемых, «костных» или «классических» проявлений дефицита витамина D у детей раннего (рахит) и старшего (остеопороз) возрастов. Помимо этого, активный метаболит витамина D обладает «внекостными» или «некальциемическими» эффектами, в частности, его дефицит нарушает регуляцию иммунного ответа, способствует усилению процессов воспаления и нарушению регенерации, а также играет основополагающую роль в развитии метаболических нарушений, способствует прогрессированию повышения индекса массы тела (ИМТ), а в дальнейшем ожирения, особенно у детей и подростков [4].

С недостаточностью витамина D связан повышенный по сравнению с общепопуляционным риск развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения) и метаболических (сахарный диабет 2 типа) заболеваний [4, 21].

Однако на сегодняшний день об ассоциации ожирения и недостаточной обеспеченности организма витамином D, являющихся по отдельности маркерами метаболических и кардиоваскулярных расстройств и заболеваний, в научной литературе продолжается дискуссия. До сих пор остаются спорными вопросы о характере причинно-следственного взаимодействия этих состояний, в связи с

чем изучение данной проблемы сохраняет свою актуальность и практическую (клиническую) значимость и на современном этапе.

Чаще всего обсуждаются две основные точки зрения, связанные с этой проблемой, с одной стороны, рассматривается негативное влияние избытка жира на повышение катаболизма и образование неактивных форм витамина D, избыточное депонирование его в жировой ткани, снижение активности альфа-гидроксилаз в инфильтрированной жиром печени, с другой, возможности экспрессии рецепторов витамина D в жировой ткани, участвующих в липогенезе, липолизе и адипогенезе, повышение содержания паратгормона (ПТГ), отмечающееся при дефиците витамина D и активирующее липогенез. Всё это позволяет рассматривать витамин D в качестве самостоятельного фактора риска накопления жировой ткани [8, 22].

Витамин D и адипонектин, механизмы взаимного влияния

Адипонектин продуцируется жировой тканью и модулирует ряд метаболических процессов, особенно углеводный и липидный обмены. Секреция адипонектина снижается у пациентов с ожирением [10, 14] по сравнению с детьми, имеющими нормальную массу тела. Установлены положительная корреляция адипонектина с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) и отрицательные корреляции с повышением артериального давления (АД), гипертриглицеридемией, повышением гликемии натощак, инсулинорезистентностью (ИР), уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [22, 29], а также с уровнем витамина D [10, 14]. Регистрируется сильная обратная корреляция сывороточного уровня адипонектина с уровнем гликированного гемоглобина, свидетельствующая о снижении протективного в отношении сахарного диабета эффекта адипонектина у пациентов с ожирением и более низким уровнем последнего [10, 11, 14].

Взаимосвязь адипонектина с уровнем витамина D изучалась во многих исследованиях. Так, в проведенном Walker G.E. с соавторами (2014) исследовании группа детей с ожирением была разделена на две подгруппы – с выраженным дефицитом витамина (25(OH)D < 15 нг/мл) и нормой (25(OH)D > 30 нг/мл). Анализ протеома плазмы крови указал на 53 белка, которые достоверно отличались между подгруппами: среди этих белков был адипонектин, низкие уровни которого связаны с ожирением и диабетом. Курсовой прием витамина D (3000 МЕ/сут в течение 12 месяцев) достоверно увеличивал уровни адипонектина ($p < 0,02$) [8, 43]. Все эти эффекты витамина D осуществляются посредством специфичного связывания активных форм витамина с рецептором VDR, который в свою очередь оказывает комплексное воздействие на процессы транскрипции генома [18]. Есть также данные о том, что подростки с ожирением и дефицитом витамина D на фоне приема 4000 МЕ/сут в течение 6 месяцев имели снижение отношения лептин/адипонектин при сохранении гиперлептинемии натощак и отсутствии изменений ИМТ и гликемии [47].

Дополнительно, было установлено, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и Ca^{2+} регулируют экспрессию адипокинов в висцеральной жировой ткани, это даёт возможность полагать, что витамин D может регулировать экспрессию гена адипонектина [22]. В ходе клинических исследований Gannagy Yared et al., проведенных в популяции молодых людей без ожирения в Средней Азии, уровень адипонектина позитивно коррелировал с витамином D и ЛПВП [22]. У лиц с нарушенной толерантностью к углеводам уровень витамина D позитивно коррелировал с адипонектином и негативно с ИМТ (более 29 кг/м²) и индексом НОМА-R, что еще раз показывает взаимосвязь адипонектина с витамином D и ИР.

Анализируя представленные в литературе результаты исследований, следует отметить, что между ожирением, недостаточностью витамина D, углеводным и липидным обменами и адипоцитокиновым статусом (уровень адипонектина) существуют сложные взаимосвязи, которые, несомненно, оказывают влияние на метаболизм организма в целом.

Витамин D и лептин, механизмы взаимного влияния

Лептин (гормон насыщения) – это гормон, продуцируемый адипоцитами, регулирует количество поглощаемой пищи и метаболизм. Количество циркулирующего лептина повышается при увеличении жировой ткани и снижается при редукции ожирения [7]. Секреция лептина регулируется циркадным ритмом: наибольшая концентрация отмечается между 22.00 и 3.00, что объясняет уменьшение аппетита в это время. Несколько лабораторных исследований доказали связь между витамином D и лептином: лептин оказывает отрицательное влияние на ферменты конечного этапа синтеза витамина D в почках (ослабляя экспрессию гена 1-альфа-гидроксилазы и опосредовано влияя на проксимальные почечные каналы, регулирующие экспрессию 1-альфа-гидроксилазы) и периферических, в том числе жировой тканях [34].

Роль лептина продолжает изучаться. Установлены позитивные корреляции между уровнем лептина и ИМТ, атерогенными фракциями липидов и инсулинорезистентностью [14]. По мнению исследователей, избыточное количество лептина вследствие ожирения способно негативно влиять на функциональные эффекты витамина D, снижая активность фермента альфа-гидроксилазы, катализирующей реакции образования активного метаболита витамина D кальцитриола [40].

При количественной оценке [8, 42] уровня лептина получены данные, свидетельствующие о значительном повышении его в группе детей и подростков с ожирением по сравнению с группой детей с нормальной массой тела. Установлены существенные различия в метаболическом статусе, концентрации адипоцитокинов в зависимости от факта наличия и степени тяжести ожирения, стадии пубертата, степени недостаточности витамина D. Так, индекс массы тела негативно коррелировал с уровнем витамина D и позитивно – с уровнем лептина, который, в свою очередь, имеет сильную позитивную связь с индексом массы жира, что в целом подтвердило опосредованные обратные взаимоотношения уровня лептина, всегда возрастающего параллельно степени ожирения, и витамина D, снижающегося в ответ на увеличение жировой массы. Снижение витамина D, в свою очередь, вело к повышению уровня ПТГ (паратормона) с активацией процессов липогенеза, дальнейшим нарастанием степени ожирения, увеличением лептина и таким образом поддержанием порочного круга прогрессирования метаболических расстройств. Несмотря на то, что высокий уровень лептина является типичным при ожирении, установлены количественные различия, заключающиеся в значимом нарастании лептина при более низком уровне витамина D, что позволило отнести последний к независимым предикторам прогрессирования накопления жира.

У детей с ожирением установлена прямая корреляция лептина с атерогенными (триглицериды) фракциями липидного спектра. При этом уровень витамина D при ожирении, подобно лептину, был сильно ассоциирован с дислипидемией за счет снижения неатерогенных фракций [11].

Есть также данные о том, что подростки с ожирением и дефицитом витамина D на фоне приема 4000 МЕ/сут в течение 6 месяцев имели снижение уровня инсулина натощак, а также индекса НОМА-R и отношения лептин/адипонектин при сохранении гиперлептинемии натощак и отсутствии изменений ИМТ и гликемии [47].

Витамин D и инсулинорезистентность, механизмы взаимного влияния

Связь ожирения с повышенным риском развития СД 2 типа опосредована в значительной степени инсулинорезистентностью, в развитии которой ключевую роль играет воспаление через активизацию сериновых киназ и ингибирование сигнальных путей инсулина на молекулярном уровне [1]. Положительная роль витамина D была показана в исследовании Maskawy A. и соавт [31], выявивших связь между повышением чувствительности к инсулину и увеличением уровня витамина D через усиление экспрессии инсулинового рецептора и снижении фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора. Центральную роль в деструкции β -клеток поджелудочной железы играет иммунная система. Обнаружение VDR практически во всех клетках иммунной системы, особенно антигенпрезентирующих клетках (макрофагах и дендритных клетках) и активированных Т-клетках, привело к необходимости исследования витамина D как иммуномодулятора [25, 33, 47]. Кроме того, известно, что активация ядерного VDR влияет на транскрипцию, пролиферацию и дифференцировку клеток иммунной системы. Вязность витамина D в регуляции работы иммунной системы также подтверждают данные о том, что рецепторы VDR экспрессируются на активированных клетках, участвующих в процессах воспаления, а пролиферация Т-клеток подавляется кальцитриолом [35].

Кальцитриол подавляет созревание дендритных клеток и высвобождение ИЛ-12, ИЛ-2, INF- γ и ФНО α , что вызывает деструкцию β -клеток поджелудочной железы и развитие ИР. Также кальцитриол непосредственно влияет на пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов, задерживает развитие клеток Т-хелперов 1 и увеличивает продукцию Т-хелперов 2, Т-регуляторных клеток. Такие его иммуномодуляторные эффекты могут играть роль в защите тканей-мишеней, например, β -клеток [39]. Несколько исследований показали связь между уровнем витамина D и риском развития нарушенной толерантности к глюкозе или СД 2 типа. Выявлено, что низкие уровни витамина D играют важнейшую роль в патогенезе ИР, СД 2 типа путем воздействия на чувствительность к инсулину в клетках-мишенях (печень, скелетные мышцы и жировой ткани), или через ухудшение функции β -клеток [39, 17]. Кроме того, достаточное содержание витамина D защищает β -клетки от иммунных атак, не только непосредственно, но и косвенно – путем воздействия на различные иммунные клетки, в том числе провоспалительные макрофаги, дендритные клетки, и множество Т-клеток. Макрофаги, дендритные клетки, Т-лимфоциты, В-лимфоциты и могут синтезировать кальцитриол [41]. Доказано, что нормальный уровень витамина D и адипонектина улучшают инсулиночувствительность тканей [38]. Также

показано, что лечение витамином D улучшает чувствительность тканей к инсулину [45]. Полиморфизмы гена Гальфа-гидроксилазы (CYP 1-alpha), влияющие на метаболизм витамина D, могут влиять на предрасположенность к СД 2 типа. В исследовании на польской популяции, изучавшем данную взаимосвязь, различий в распределении между группами генотипов, гаплотипов и комбинаций гаплотипов обнаружено не было. Однако Т-С/Т-Т гетерозиготная комбинация гаплотипов чаще встречалась в подгруппе пациентов с СД 2 типа с ожирением (ИМТ \geq 30), чем в группе контроля (41,5% против 28,6%, $p=0,01$) [32].

В пилотном исследовании [10, 14], выполненном в Северо-Западном регионе России (Санкт-Петербург и Ленинградская область), изучены обеспеченность витамином D и параметры метаболического статуса у детей школьного возраста (7-17 лет) с ожирением. Основные ассоциации были установлены между сниженным уровнем витамина D и возрастанием инсулинорезистентности, гипертриглицеридемией, дислипидемией с увеличением атерогенных фракций липидов. В группе детей с ожирением было проведено лечение: витамин D в дозе 1500 МЕ/сут в течение 3 месяцев, затем в дозе 2000 МЕ/сут в последующие 3 месяца (общий курс составил 6 месяцев). До лечения 100% детей имели уровень витамина D менее 30 нг/мл, при этом дефицит был диагностирован у 74% из них. Через 3 месяца лечения уровень витамина D восстановился у 53% детей (более 30 нг/мл). У остальных (47%) была констатирована недостаточность витамина D, при этом дефицит витамина D отсутствовал. Спустя 6 месяцев после лечения уровень витамина D более 30 нг/мл отмечался у всех (100%) наблюдаемых детей. Что касается метаболических нарушений, то при восстановлении уровня витамина D у 29% детей нормализовался индекс инсулинорезистентности НОМА-R (Homeostasis Model Assessment). Гипертриглицеридемия, наблюдаемая до терапии у 26% детей, через 3 месяца терапии сохранялась лишь у 5%, а через 6 месяцев отсутствовала у 100% обследуемых. Если до приема витамина D снижение липопротеинов высокой плотности было у 37% детей, то через 6 месяцев – лишь у 15%; повышение липопротеинов низкой плотности наблюдалось у 5% пациентов, а через 3 и 6 месяцев их уровень у всех детей был нормальным.

Есть также данные о том, что подростки с ожирением и дефицитом витамина D на фоне приема 4000 МЕ/сут в течение 6 месяцев имели снижение уровня инсулина натощак, а также индекса НОМА-R при отсутствии изменений ИМТ и гликемии [40]. Дефицит витамина D повышает риск метаболических расстройств в период полового развития (вследствие его сочетания с физиологическими состояниями пубертата и, в первую очередь, с физиологической пубертатной инсулинорезистентностью) [18].

Витамин D и воспаление, механизмы взаимного влияния

Одним из механизмов этиопатогенетического воздействия витамина D на метаболический синдром и диабет является, несомненно, нормализация процессов воспаления. В культуре клеток поджелудочной железы витамин D ($1,25(\text{OH})_2 \text{D}$) тормозил экспрессию провоспалительных хемокинов и цитокинов в панкреатических островках [23]. Сравнение моноцитов у пациентов с СД 2 типа с моноцитами здоровых и больных СД 1 типа показало, что моноциты пациентов с СД 2 типа имели значительно более высокие уровни экспрессии провоспалительных интерлейкинов TNF, IL 6, IL 1, IL 8, фермента циклооксигеназа-2, белков-маркеров воспаления (ICAM-1, V β -1) по сравнению с контрольной группой и группой больных СД 1 типа. Снижению экспрессии вышеназванных провоспалительных интерлейкинов способствовал $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ [46].

В настоящее время убедительно показано, что индуцируемый цитокинами острофазный ответ воспаления связан с дислипидемией, инсулинорезистентностью, атеросклерозом, онкологическими заболеваниями [3]. Эпидемиологические исследования выявили обратную связь между уровнями витамина D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) и маркерами воспаления – С реактивным белком и интерлейкином (ИЛ 6) [30]. Несколько исследований *in vitro* показали, что кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2 \text{D}$) ингибирует хроническое воспаление в жировой ткани. Последние данные фокусируются на участие кальцитриола в регуляции хронического воспаления жировой ткани за счет снижения провоспалительных цитокинов, секретируемых в жировой ткани [23, 46]. Дендритные клетки (ДК) являются наиболее высокоиммуногенными антиген-презентирующими клетками. Как известно, VDR экспрессируются макрофагами и дендритными клетками, что наталкивает на вывод о том, что витамин D играет важную роль в модуляции воспалительных ответов. И те, и другие клетки экспрессируют ферменты витамина D – 25- и 1 α -гидроксилазу. Ряд исследований показали, что с помощью VDR кальцитриол подавляет дифференцировку, созревание и иммуностимулирующую активность ДК человека [25, 37]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе изменения толерогенных свойств ДК с помощью кальцитриола включают снижение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса 2 и ко-стимулирующих молекул (CD 40, CD 80, CD 86); увеличение ингибирующих иммуноглобулинподобных транскриптов 3 и повышение

секреции лиганда хемокина 22 и ИЛ-10 [25, 40]. Улучшение толерогенных свойств ДК кальцитриолом приводит к стимуляции Т-регуляторных клеток, играющих решающую роль в подавлении иммунного ответа Т-эффекторных клеток [40]. Кальцитриол при взаимодействии с VDR действует непосредственно на Т-лимфоциты и ингибирует их пролиферацию [35]. В одном из исследований показано, что кальцитриол подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, включая $IFN\gamma$, ИЛ-17, ИЛ-21 в CD 4+ CD 25 в Т-лимфоцитах, и способствует увеличению числа Т-регуляторных клеток, экспрессирующих цитотоксический белок 4 Т-лимфоцитов [27]. Цитокины, продуцируемые Т-клетками, также контролируют метаболизм витамина D в макрофагах. Например, $IFN\gamma$ – цитокин Т-хелпера – повышает концентрацию в макрофагах CYP27B1, стимулирующего превращение 25(OH)D₃ в его активный метаболит – кальцитриол, а цитокины Th2 (ИЛ-4), напротив, инициируют превращение 25(OH)D₃ в неактивный метаболит 24,25(OH)₂D₃, возможно, таким образом метаболизм витамина D связывает клеточные иммунные ответы с врожденными, но точная роль витамина D остается неясной [19]. В исследовании Kai Yin и соавт. [28] выявлено, что дефицит витамина D являлся причиной увеличения экспрессии провоспалительных цитокинов в эпикардиальной жировой ткани, которая в сочетании с увеличением воспалительного клеточного инфильтрата, подтверждает противовоспалительное действие витамина D в эпикардиальной жировой ткани.

Заключение

Таким образом, витамин D, являющийся гормоноподобным соединением со сложным многоступенчатым метаболизмом и полиорганными эффектами, по праву может быть отнесен к числу микронутриентов, играющих в патогенезе ожирения немаловажную роль. Комбинация геномных и негеномных механизмов влияния активных метаболитов витамина D на различные звенья патогенеза инсулинорезистентности и обусловленных ею метаболических эффектов, а также существенная роль в регуляции иммунного ответа приводят к тому, что дефицит холекальциферола может рассматриваться в качестве серьезного предиктора формирования тяжелых форм и осложнений ожирения уже в детском и подростковом возрасте.

Литература (references)

1. Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Кругликова А.С., Ткачева О.Н. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – №4. – С. 91-97. [Boyctsov S.A., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Kruglikova A.S., Tkacheva O.N. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. - 2013. – №4. – P. 91-97. (in Russian)]
2. Васюкова О.В., Витебская А.В. Инсулинорезистентность при ожирении у детей: спорность оценки// Проблемы эндокринологии. – 2009. – №3. – С. 8-12. [Vasyukova O.V., Vitebskaya A.V. *Problemy endokrinologii*. Problems of endocrinology. – 2009. – № 3. – P. 8-12. (in Russian)]
3. Вельков В.В. С-реактивный белок – в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий// Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – №2. – С.37-48. [Vel'kov V.V. *Kliniko-laboratornyy konsilium*. Clinical and laboratory consultation. – 2008. – №2. – P.37-48. (in Russian)]
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилов И.К. [и др.] Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин D-зависимой патологии// Практическая медицина. – 2017. – № 5. – С. 4-10. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tomilov I.K. *Prakticheskaya meditsina*. Practical medicine. – 2017. – №5. – P. 4-10. (in Russian)]
5. Захарова И.Н., Малявская С.И., Творогова Т.М. [и др.] Метаболический синдром у детей и подростков. Определение. Критерии диагностики// Медицинский совет. – 2016. – №16. – С. 103-109. [Zakharova I.N., Malyavskaya S.I., Tvorogova T.M. *Meditsinskiy sovet*. Medical advice. – 2016. – №16. – P. 103-109. (in Russian)]
6. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Васильева С.В. [и др.] Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме (часть 1)// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – №3. – С. 111-117. [Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Vasilyeva S.V. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky. – 2014. – №3. – P. 111-117. (in Russian)]
7. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Творогова Т.М. [и др.] Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме (часть 2)// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – №6. – С.

- 125-131. [Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Tvorogova T.M. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky. – 2014. – №6. – P. 125-131. (in Russian)]
8. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Михеева Е.П., Беляева О.Д., Красильникова Е.И., Никитина И.Л. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитокинов у женщин репродуктивного возраста// Проблемы эндокринологии. – 2012. – №6. – С. 19-23. [Karonova T.L., Grineva E.N., Mikheeva E.P., Belyaeva O.D., Krasilnikova E.I., Nikitina I.L. *Problemy endokrinologii*. Problems of endocrinology. – 2012. – №6. – P. 19-23. (in Russian)]
 9. Климов Л.Я., Плудовский П., Захарова И.Н. Современные взгляды на обогащение рациона детского и взрослого населения витамином D: проблемы и перспективы// Consilium Medicum. Педиатрия. (Приложение). – 2017. – №3. – С. 10-17. [Klimov L.Ya., Pludovsky P., Zakharova I.N. *Consilium Medicum. Pediatriya*. Consilium Medicum. Pediatrics. (Application). – 2017. – №3. – P. 10-17. (in Russian)]
 10. 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. – С. 10-17. [Nikitina I.L., Todieva A.M., Karonova T.L., Grineva E.N. *Lechashchiy vrach*. Attending physician. – 2014. – №3. – P. 10-17. (in Russian)]
 11. Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. Взаимосвязь уровня витамина D, содержания адипоцитокинов и метаболических нарушений у детей с ожирением// Трансляционная медицина. – 2013. – №3. – С. 37-46. [Nikitina I.L., Todieva A.M., Karonova T.L., Grineva E.N. *Translyatsionnaya meditsina*. Translational medicine. – 2013. – №3. – P. 37-46. (in Russian)]
 12. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте// Ожирение и метаболизм. – 2004. – №1. – С. 17-23. [Peterkova V.A., Remizov O.V. *Ozhireniye i metabolism*. Obesity and Metabolism. – 2004. – №1. – P. 17-23. (in Russian)]
 13. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость// Альманах клинической медицины. – 2015. – №1. – С. 75-86. [Romantsova T.I., Ostrovskaya E.V. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. Almanach of clinical medicine. – 2015. – №1. – P. 75-86. (in Russian)]
 14. Тодиева А.М., Никитина И.Л., Каронова Т.Л., Васильева Е.Ю., Буданова М.В. Витамин D и метаболический статус у детей и подростков с ожирением// Вопросы детской диетологии. – 2013. – №3. – С. 15-22. [Todieva A.M., Nikitina I.L., Karonova T.L., Vasilieva E.Yu., Budanova M.V. *Voprosy detskoy diyetologii*. Questions of children's dietetics. – 2013. – №3. – P. 15-22. (in Russian)]
 15. Bland R., Markovic D., Hills C.E., Hughes S.V., Chan S.L., Squires P.E., Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets// *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2004. – Vol. 89-90, №1-5. – P. 121-125.
 16. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D// *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 13, №8. – P. 466-499.
 17. Chiu K.C., Chu A., Go V.L., Saad M.F. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction// *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 79. – P. 820-825.
 18. Dong J.Y., Zhang W.G., Chen J.J., Zhang Z.L., Han S.F., Qin L.Q. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies// *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5, №9. – P. 3551-3562.
 19. Edfeldt K., Liu P.T., Chun R., et al. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2010. – Vol. 107. – P. 22593-22598.
 20. Ford E.S., Ajani U.A., et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults// *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 1228-1230.
 21. Forouhi N.G., Luan J., et al. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000// *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 2619-2625.
 22. Gannagé-Yared M.H., Chedid R., Khalifé S., et al. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population// *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160. – P. 965-971.
 23. Gao D., Trayhurn P., Bing C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the cytokine-induced secretion of MCP-1 and reduces monocyte recruitment by human preadipocytes// *Int. J. Obes. Lond.* – 2013. – Vol. 37. – P. 357-365.
 24. Giulietti A., Van Etten E., Overbergh L., Stoffels K., Bouillon R., Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory// *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 77, №1. – P. 47-57.
 25. Griffin M., Lutz W., Phan V.A., et al. Dendritic cell modulation by 1alpha, 25 dihydroxyvitamin D3 and its analogs: a vitamin D receptordependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – Vol. 98. – P. 6800-6805.

26. Gysemans C.A., Cardozo A.K., Callewaert H., Giulietti A., Hulshagen L., Bouillon R., Eizirik D.L., Mathieu C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice// *Endocrinology*. – 2005. – Vol. 146, №4. – P. 1956-1964.
27. Jeffery L.E., Burke F., Mura M., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3// *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183. – P. 5458-5467.
28. Kai Yin, Devendra K. Agrawal. Vitamin D and inflammatory diseases// *Journal of Inflammation Research*. – 2014. – Vol. 7. – P. 69-87.
29. Koszowska A.U., Nowak J., Dittfeld A., Bronczyk-Puzon A., Kulpok A., Zubelewicz-Szkodzinska B. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D// *Cent. Eur. J. Immunol.* – 2014. – Vol. 39, №2. – P. 260-264.
30. Liu L.C., Voors A.A., Van Veldhuisen D.J., et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients// *Eur. J. Heart. Fail.* – 2011. – Vol.13. – P. 619-625.
31. Mackawy A., Badawi M. Association of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome components in type 2 diabetic Egyptian patients// *Meta Gene*. – 2014. – №2. – P. 540-556.
32. Malecki M., Klupa T., Wolkow P., et al. Association study of the vitamin D: 1 Alphahydroxylase (CYP1alpha) gene and type 2 diabetes mellitus in a Polish population// *Diabetes and Metabolism*. – 2003. – Vol. 29, №2. – P. 19-124.
33. Mathieu C., Badenhoop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art// *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2005. – Vol. 16, №6. – P. 261-266.
34. Matsunuma A., Horiuchi N. Leptin attenuates gene expression for renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in mice via the long form of the leptin receptor// *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2007. – Vol. 463, №1. – P. 118-127.
35. Mayne C., Spanier J., Relland L., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 acts directly on the T lymphocyte vitamin D receptor to inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis// *Eur. J. Immunol.* – 2011. – Vol. 41. – P. 822-832.
36. Norman A., Frankel J. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic insulin secretion// *Science*. – 1980. – Vol. 109. – P. 823-825.
37. Piemonti L., Monti P., Sironi M., et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells// *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 4443-4451.
38. Pittas A., Harris S., Stark P., et al. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults// *Diab. Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 980-610.
39. Scragg R., Sowers M., Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey// *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 2813.
40. Takeda M., Yamashita T., Sasaki N., et al. Oral administration of an active form of vitamin D3 (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions// *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 2495-2503.
41. Takiishi T., Gysemans C., Bouillon R., Mathieu C. Vitamin D and diabetes// *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2010. – Vol. 39, №2. – P. 419-446.
42. Walker G.E., Ricotti R., Roccio M., Moia S., Bellone S., Prodam F., Bona G. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions// *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, №1: e83685.
43. Walker J.P., Hiramoto J.S. Vitamin D deficiency is associated with mortality and adverse vascular access outcomes in patients with end-stage renal disease// *J. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol 60, №1. – P. 176-183.
44. Wallis D.E., Penckofer S et al. The sunshine deficit and cardiovascular disease// *Circul.* – 2008. – Vol. 118. – P. 1476-1485.
45. Walsh K. Adipokines, myokines and cardiovascular disease// *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73. – P. 13-810.
46. Wamberg L., Cullberg K., Rejnmark L., et al. Investigations of the anti-inflammatory effects of vitamin D in adipose tissue: results from an in vitro study and a randomized controlled trial // *Horm. Metab. Res.* – 2013. – Vol. 45. – P. 456-462.
47. Zipitis C.S., Akobeng A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis// *Arch. Dis. Child.* – 2008. – №6. –P. 512-517.

Информация об авторах

Бекезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Королева Анна Евгеньевна – очный аспирант кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.ochkurenko@gmail.com

Виноградова Елизавета Вадимовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elizavetavinogradova0312@mail.ru

Макарова Ольга Юрьевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: makarovaolga6776@gmail.com

Муравьев Александр Алексеевич – доцент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alex.a.muravyev@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ© Ячейкина Н.А.¹, Алимova И.Л.², Плутенко Е.В.¹¹ОГБУЗ Смоленская областная детская клиническая больница, Россия, 214019, Смоленск, ул. Маршала Конева, 30В²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме***Цель.** Оценить особенности течения бронхиальной астмой у детей с ожирением.**Методика.** Обследовано 96 пациентов, больных бронхиальной астмой, в ремиссии заболевания, в возрасте от 7 до 17 лет, из них основную группу составили 35 детей и подростков с бронхиальной астмой, имеющих ожирение, группу сравнения - 61 пациент с бронхиальной астмой и нормальной массой тела. У всех детей проводились измерение роста и массы тела, сбор анамнестических данных, оценка контроля заболевания и бронхиальной проходимости, кожно-скарификационное тестирование к бытовым, эпидермальным, грибковым и пищевым аллергенам, определение уровня общего IgE и количества эозинофилов.**Результаты.** Возраст постановки диагноза бронхиальной астмы и первого дебюта бронхообструктивного синдрома, отягощенная наследственность по атопии у детей с нормальным весом и ожирением были сопоставимы. Больные с бронхиальной астмой и ожирением для базисной терапии чаще применяли более высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (17 (48,5%, $p=0,003$), а при сопоставимом объеме базисной терапии оптимальный контроль заболевания отмечался у 14 (40%, $p=0,009$), неконтролируемое течение - у 6 (17%, $p=0,048$) и у 13 (37,1%, $p=0,02$) – положительная проба с салбутамолом в ремиссии заболевания. Различий в содержании общего иммуноглобулина E, сенсibilизации к пищевым, бытовым, грибковым и эпидермальным аллергенам между группами не выявлено. 4 (11,4%, $p=0,016$) пациента основной группы имели нормальные показатели общего IgE и отрицательные результаты кожно-скарификационных проб.**Заключение.** Коморбидность бронхиальной астмы и ожирения сопровождается худшим контролем заболевания.*Ключевые слова:* бронхиальная астма, дети, ожирение

FEATURES OF THE COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN OBESE CHILDREN

Yacheykina N.A.¹, Alimova I.L.², Plutenko E.V.¹¹OGBUZ Smolensk Regional Children's Clinical Hospital, 30B Marshala Koneva St., Smolensk, 214019, Russia²Smolensk State Medical University, 28 Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia*Abstract***Objective.** To evaluate the features of the course of bronchial asthma in obese children.**Methods.** 96 patients with bronchial asthma, in remission of the disease, aged from 7 to 17 years, were examined, of which the main group consisted of 35 children and adolescents with bronchial asthma, who are obese, the comparison group-61 patients with bronchial asthma and normal body weight. All the children had their height, body weight measured, anamnestic data collected, disease control and bronchial patency assessed, skin-scarification testing for household, epidermal, fungal, and food allergens, total IgE level and eosinophil count determined.**Results.** The age of diagnosis of bronchial asthma and the first onset of bronchial obstructive syndrome, the atopic inheritance in children with normal weight and obesity were comparable. Patients with bronchial asthma and obesity were more likely to use higher doses of inhaled glucocorticosteroids for basic therapy (17 (48.5%, $p=0.003$), and with a comparable volume of basic therapy, optimal control of the disease was observed in 14 (40%, $p=0.009$), uncontrolled course - in 6 (17%, $p=0.048$) and 13 (37.1%, $p=0.02$) – a positive test with salbutamol in remission of the disease. There were no differences in the content of total immunoglobulin E, sensitization to food, household, fungal and epidermal allergens

between the groups. 4 (11.4%, $p=0.016$) patients of the main group had normal indicators of total IgE and negative results of skin-scarification tests.

Conclusions. Comorbidity of bronchial asthma and obesity is accompanied by worse disease control.

Keywords: bronchial asthma, children, obesity

Введение

Бронхиальная астма – это гетерогенное заболевание, основой которого является хроническое воспаление дыхательных путей [6]. За последние годы проведены исследования, результаты которых показывают, что увеличение массы тела сопровождается повышением риска развития бронхиальной астмы [1, 2, 6, 7, 17, 20]. Сохраняющийся интерес к данной проблеме объясняется выделением в последние годы фенотипов бронхиальной астмы, среди которых бронхиальная астма и ожирение – наиболее частый вариант. В литературе описывается множество возможных патогенетических механизмов, которые могут являться причиной более тяжелого течения бронхиальной астмы у детей с избыточной массой тела и ожирением – генетическая предрасположенность, механическая теория, неатопический механизм воспаления, системное воспаление [4, 5, 8, 11, 12].

Целью работы явилось оценка особенностей течения бронхиальной астмой у детей с ожирением.

Методика

Обследовано 96 пациентов, больных бронхиальной астмой, в ремиссии заболевания, в возрасте от 7 до 17 лет. Основную группу составили 35 детей и подростков с бронхиальной астмой, имеющих ожирение, группу сравнения - 61 пациент с бронхиальной астмой и нормальной массой тела. Диагноз и степень тяжести бронхиальной астмы установлены на основании клинико-функциональных критериев, изложенных в согласительных национальных и международных программах [6, 15, 18].

Проводился сбор анамнестических данных с оценкой возраста первого дебюта бронхообструктивного синдрома, возраста постановки диагноза бронхиальной астмы, наследственной отягощенности по атопии. Оценка контроля заболевания проводилась с помощью теста по контролю над астмой (ACT-Asthma Control Test) [6]. Так же проводилась оценка эквивалентной суточной дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) для базисной терапии [6]. Оценка бронхиальной проходимости осуществлялась при помощи измерения пиковой скорости выдоха (ПСВ) при помощи пикфлоуметра OMRON PFM20 дважды: до и через 15-20 минут после ингаляции β_2 -агониста (сальбутамол 200 мкг). Для каждого пациента рассчитывались изменения показателей пиковой скорости выдоха в процентах по сравнению с исходными значениями, положительной считалась проба с увеличением показателя ПСВ более 15%.

При проведении антропометрии рост измеряли с помощью стандартного вертикального ростомера с точностью до 0,5 см. Массу тела измеряли с помощью напольных весов с точностью до 0,1 кг. Показатели стандартного отклонения индекса массы тела (SD ИМТ) рассчитывались и оценивались с помощью программы ВОЗ Antro Plus, 2009. При SD ИМТ в интервале от -1,0 до +1,0, масса тела расценивалась как нормальная, при значениях SD ИМТ > + 2,0 устанавливался диагноз ожирения. Уровень общего иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа с помощью набора IgE общий-ИФА-БЕСТ (референсные значения до 25 МЕ/мл). Проводилась оценка количества эозинофилов в общем анализе крови.

Оценка сенсibilизации проводилась с помощью кожно-скарификационных проб (КСП) с использованием стандартных диагностических наборов к бытовым (бытовая пыль, домашняя пыль, клещ домашней пыли), эпидермальным (перо подушки, волос человека, перхоть лошади, шерсть кошки, шерсть собаки, шерсть овцы, шерсть кролика, шерсть морской свинки), грибковыми (*alternaria tenuis*, *botrytis cinerea*, *cladosporium herbarium*, *curvularia lunata*, *fusarium maniliforme*, *helminthosporium halodes*, *aspergillus fumigatus*, *mucor mucedo*, *penicillium notatum*, *candida albicans*, *rhizopus nigricant*, *serpula lacrymans*) и пищевым (лимон, курица, мандарин, белок куриного яйца, овсяная крупа, апельсин, пшеничная мука, коровье молоко, цельное яйцо, свинина, треска, рис, желток куриного яйца, гречневая крупа, хек, мясо утки, ячневая крупа, ржаная мука) аллергенам с оценкой величины гиперемии и волдыря: слабоположительная реакция – 3-5 мм (+),

положительная – 6-9 мм (++) , резко положительная – 10-14 мм (+++), гиперэргическая – 15 мм и более (++++).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft,USA). Анализ данных проводили с помощью набора непараметрических процедур, так как большинство распределений исследуемых признаков отличалось от нормального. Для сравнения двух независимых выборок применялся непараметрический критерий Манна-Уитни, для оценки значимости различий частот – критерий χ^2 Пирсона (критерий Фишера) с поправкой Йетсена. Статистически значимыми считались значения критериев, соответствующие $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентелей (Me) [25-75].

Результаты исследования

Анализ анамнестических данных показал, что возраст первого дебюта бронхообструктивного синдрома и возраст постановки диагноза бронхиальной астмы у пациентов основной группы и группы сравнения были сопоставимы ($p > 0,05$) (табл. 1). Наследственный анамнез по атопии был отягощен примерно у половины пациентов сравниваемых групп.

При оценке степени тяжести бронхиальной астмы в основной группе пациенты с легкой степенью бронхиальной астмы составили 12 человек (34,3%) и среднетяжелой – 23 (65,7%), в группе сравнения 18 (29,5%) и 43 (70,5%) соответственно ($p > 0,05$). При этом контроль заболевания был хуже у пациентов основной группы. Так, оптимальный контроль заболевания отмечался лишь у 14 (40%) пациентов с ожирением ($p = 0,009$) и у них достоверно чаще отмечалось неконтролируемое течение заболевания при сопоставимом объеме базисной терапии ($p = 0,048$).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели		основная группа	группа сравнения	p
Возраст постановки диагноза, лет, Me [25-75]		5 [3-6]	5 [3-7]	0,41
Возраст 1-го дебюта бронхообструкции, лет, Me [25-75]		3 [1-3]	3 [2-4]	0,32
Отягощенная наследственность по атопии, абс (%)		16 (45,7)	34 (55,7)	0,33
Контроль заболевания	контролируемая, абс (%)	14 (40)	41 (67,2)	0,009
	частично контролируемая, абс (%)	15 (43)	17 (27,9)	0,14
	неконтролируемая, абс (%)	6 (17)	3 (4,9)	0,048

При оценке получаемого объема лечения 6 (17,1%) пациентов основной и 10 (16,3%) группы сравнения не получали базисной терапии. У большинства детей в качестве базисной терапии использовались длительно действующие β_2 -агонисты в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами. При оценке эквивалентной суточной дозы ИГКС для базисной терапии у больных с бронхиальной астмой в основной группе достоверно чаще применялись более высокие (средние) дозы ИГКС (у 17 (48,5%), чем в группе сравнения (у 14 (22,9%)) ($p = 0,003$).

Усредненные показатели пиковой скорости выдоха в основной группе составили 335 [250-475] л/мин. После пробы с сальбутамолом отмечено увеличение усредненных показателей ПСВ на 40 [20-60] л/мин, что соответствует приросту 11,45% [8-19,5] по сравнению с исходным значением. В группе сравнения исходные показатели ПСВ — 330 [280-450] л/мин, прирост ПСВ при проведении пробы с сальбутамолом составил 35 [10-60] л/мин, что соответствует приросту в 8,8% [3,75-12,6]. При сравнении показателей прироста ПСВ в основной группе и в группе сравнения различия оказались статистически значимы ($p = 0,02$). При индивидуальном анализе у 13 (37,1%) пациентов основной группы и 11 (18,0%) группы сравнения ($p = 0,02$) проба с сальбутамолом расценивалась как положительная и свидетельствовала о наличии скрытого бронхоспазма. При оценке показателей ПСВ в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы в основной группе и группе сравнения достоверных различий не получено ($p > 0,05$).

При сравнении показателей эозинофилов и общего IgE у детей и подростков с нормальной массой тела и ожирением статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$) (табл. 2). Количество пациентов с повышенным содержанием эозинофилов и IgE с сравниваемых групп было также сопоставимым.

Таблица 2. Содержание эозинофилов и IgE у обследованных пациентов

Показатели	основная группа	группа сравнения	p
Эозинофилы, %, Ме [25-75]	4,5 [3,0-8,0]	4,9 [3,0-8,0]	P=0,36
Общий IgE, Ме/мл, Ме [25-75]	69,3 [19,1-440,2]	98,0 [31,0-308,5]	P=0,69
Эозинофилы >4%, абс (%)	20 (57,1%)	35 (57,4%)	P=0,98
Общий IgE>25 Ме/мл, абс (%)	24 (68,6%)	48 (78,7%)	P=0,27

При сравнении показателей эозинофилов и общего IgE у больных с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания также статистически значимых различий не получено ($p>0,05$) (табл. 3).

Таблица 3. Содержание эозинофилов и IgE у обследованных пациентов в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы

Показатели	основная группа		группа сравнения		p
	легкая степень тяжести бронхиальной астмы n=12	средняя степень тяжести бронхиальной астмы n=23	легкая степень тяжести бронхиальной астмы n=18	средняя степень тяжести бронхиальной астмы n=43	
	1	2	3	4	
Эозинофилы, %, Ме [25-75]	4,7 [3,1-7,0]	4,5 [3,0-9,0]	3,6 [1,9-5,6]	5,5 [3,5-8,1]	P1-3=0,23 P2-4=0,79
Общий IgE, Ме/мл, Ме [25-75]	130,4 [45,2-267,9]	67,1 [12,4-445,0]	82,1 [42,2-220,0]	99,6 [29,4-309,9]	P1-3=0,82 P2-4=0,58
Эозинофилы >4%, абс (%)	7 (58,3)	13 (56,5)	7 (38,9)	28 (65,1)	P1-3=0,19 P2-4=0,49
Эозинофилы, %, Ме [25-75]	10 (83,3)	14 (60,9)	15 (83,3)	33 (76,7)	P1-3=1,00 P2-4=0,17

По результатам кожно-скарификационного тестирования статистически значимой разницы в сенсibilизации к пищевым, бытовым, грибковым и эпидермальным аллергенам у детей и подростков с бронхиальной астмой, имеющих нормальную массу тела и ожирение, не выявлено ($p>0,05$) (рис. 1).

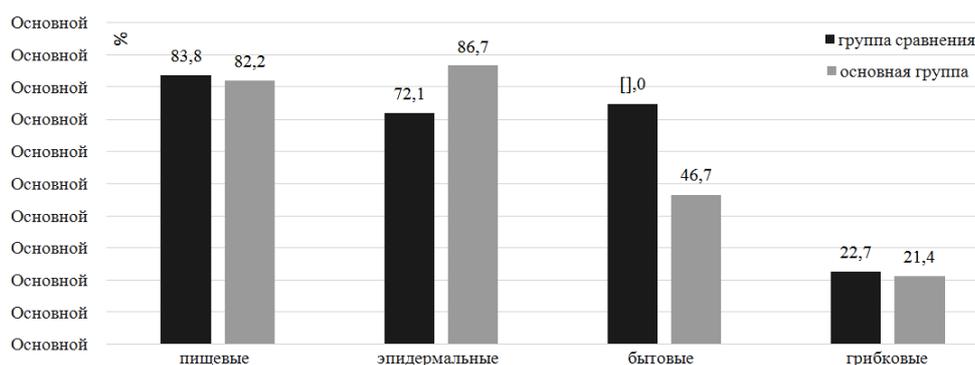


Рис. 1. Структура сенсibilизации у детей и подростков с бронхиальной астмой с нормальным весом и ожирением

При оценке сенсibilизации к различным аллергенам выявлено, что наиболее частым аллергеном у детей с бронхиальной астмой как в основной группе (25 (55,6%)), так и в группе сравнения (40(58,8%)) является аллерген домашней пыли. Сенсibilизация к клещу домашней пыли встречалась у 16 (35,6%) детей с ожирением и у 21 (30,9%) детей с нормальной массой тела, к библиотечной пыли – у 9 (20%) пациентов основной группы и у 15 (22,1%) группы сравнения.

При проведении кожно-скарификационных проб с эпидермальными аллергенами у 21 (46,7%) детей основной группы выявлена сенсibilизация к шерсти животных, при этом наиболее часто имела место сенсibilизация к шерсти кошки (13,3%), на втором месте шерсть овцы и кролика (по

15,6%). Сочетание пищевой, бытовой, грибковой и эпидермальной сенсibilизации выявлено у 8 (22,2%) больных с астмой и ожирением и у 20 (30%) с нормальной массой тела ($p=0,45$). При этом сочетание пищевой, бытовой и эпидермальной сенсibilизации выявлено у 16 (46,7%) детей и подростков с бронхиальной астмой, имеющих ожирение, и у 36 (52,9%) с нормальной массой тела ($p=0,51$). Сочетание к двум группам аллергенам выявлено у 10 (28,9%) пациентов основной группы и у 17 (25%) группы сравнения ($p=0,41$). К одной из групп аллергенов сенсibilизация выявлена у 6 (17,8%) больных с ожирением и 14 (20,6%) с нормальной массой тела ($p=0,71$).

При оценке степени сенсibilизации к эпидермальным и бытовым аллергенам статистически значимых различий между пациентами основной группы и группы сравнения не получено ($p>0,05$) (рис. 2). Подобные тенденции выявлены и при оценке пищевой и грибковой сенсibilизации.

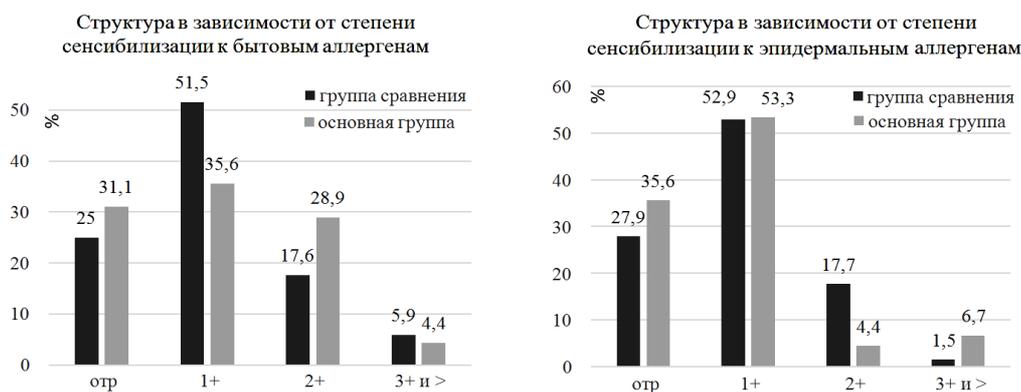


Рис. 2. Структура степени сенсibilизации к бытовым и эпидермальным аллергенам у обследованных пациентов

При индивидуальном анализе 4 (11,4%, $p=0,016$) больных основной группы имели нормальные показатели общего IgE в сыворотке крови, а по данным КСП с пищевыми, бытовыми, грибковыми и эпидермальными аллергенами сенсibilизации не выявлено. В группе сравнения подобных больных не было. Клинические особенности бронхиальной астмы у этих пациентов в сравнении с больными основной группы, имеющими иммунологические признаки аллергической формы бронхиальной астмы, характеризовались только средней степенью тяжести заболевания, частичным контролем заболевания ($p=0,020$) с обострениями до 6-10 раз в год длительностью до 2 недель, требующими увеличения дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, положительной пробой с сальбутамолом у всех детей, свидетельствующей о наличии скрытого бронхоспазма.

Обсуждение результатов исследования

По данным литературы в основе заболевания бронхиальной астмы в сочетании с ожирением является устойчивый воспалительный процесс, поэтому течение бронхиальной астмы у детей и выраженность аллергического воспаления в легочной ткани и степень гиперреактивности бронхов зависят от количества жировой ткани и активности воспалительного процесса в ней [4]. Особенностью коморбидности бронхиальной астмы и ожирения является переменное начало в любом периоде детства, реже встречается атопия, чаще стероидорезистентность [3]. В одних исследованиях у больных с бронхиальной астмой и ожирением не было установлено достоверной разницы между индексом массы тела и тяжестью бронхиальной астмы [9, 14]. Однако в исследованиях Соловьевой И.А. при синтропии бронхиальной астмы и ожирения чаще встречаются пациенты с более тяжелым течением заболевания и преимущественно неконтролируемым течением бронхиальной астмы, чем у лиц с нормальной массой тела [10]. В исследовании Уразовой С.А. (2010) было выявлено, что сопутствующее ожирение у детей способствует более тяжелому течению бронхиальной астмы (ожирение достоверно чаще встречалось у детей со среднетяжелым и тяжелым течением), нарастанию частоты и тяжести приступов, особенно у детей со 2-й степенью ожирения, повышением резистентности к назначению ингаляционных глюкокортикостероидов и бронхорасширяющих препаратов. С функциональной точки зрения при наличии ожирения отмечается снижение показателей функции внешнего дыхания с усугублением выраженности бронхообструкции, что характеризуется снижением как емкостных, так и скоростных параметров. При нарастании степени ожирения на 11,2%, показатели ПСВ снижаются на $5,8\pm 2,3\%$ [13].

По результатам нашего исследования при оценке клинических особенностей бронхиальной астмы в зависимости от возраста постановки диагноза, первого дебюта бронхообструктивного синдрома, отягощенной наследственности по атопии различий у детей с нормальным весом и ожирением не отмечено. Однако контроль заболевания был хуже у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением и у них достоверно чаще отмечалось неконтролируемое течение заболевания при сопоставимом объеме базисной терапии. При оценке эквивалентной суточной дозы ингаляционных глюкокортикостероидов для базисной терапии у больных с бронхиальной астмой в основной группе достоверно чаще применялись более высокие дозы ИГКС, чем в группе сравнения. Проба с сальбутамолом у большинства детей с бронхиальной астмой и ожирением расценивалась как положительная и свидетельствовала о наличии скрытого бронхоспазма.

В настоящее время выделяют аллергическую и неаллергическую формы бронхиальной астмы, которые характеризуются специфическими клиническими и иммунологическими признаками. У детей ключевое значение в развитии бронхиальной астмы имеет IgE-зависимый тип аллергической реакции. Сенсибилизация к аллергенам и их повторное воздействие ведут к клиническим проявлениям в виде воспаления дыхательных путей, обратимой обструкции и увеличения бронхиальной реактивности. Вопрос о неаллергической форме заболевания остается предметом научных дискуссий [6].

Известно, что при неаллергическом варианте аллергенспецифические антитела при обследовании не выявляются, имеет место низкий уровень сывороточного иммуноглобулина E, отсутствуют другие доказательства вовлечения иммунологических механизмов I типа в патогенез заболевания. Однако, у некоторых пациентов, которые не могут быть охарактеризованы как атопики и не имеют сенсибилизации в раннем возрасте на распространенные аллергены, развитие IgE-опосредованной аллергии наступает позднее при экспозиции высоких доз аллергенов, часто в сочетании с адьювантами, такими как табачный дым [6,15].

По результатам нашего исследования у большинства детей и подростков с бронхиальной астмой доказана аллергическая форма заболевания, при этом статистически значимых отличий по содержанию эозинофилов в общем анализе крови, общего IgE в сыворотке крови, структуре степени сенсибилизации к бытовым, эпидермальным, грибковым и пищевым аллергенам у обследованных пациентов, имеющих нормальный вес и ожирение, не получено. Наши результаты совпадают с данными литературы. Так, повышенный уровень общего IgE при бронхиальной астме с одинаковой частотой был обнаружен у детей с нормальной (65 %), избыточной массой тела (70,2 %) и ожирением (61,2%), при этом выявленная прямая связь ИМТ у детей с нормальной и избыточной массой тела с уровнем общего IgE подтверждала атопический характер воспаления [3]. Однако в другом исследовании более высокие показатели общего IgE обнаружены у подростков с ожирением, чем у детей с нормальным весом [16]. Таким образом, в детском возрасте преобладает атопический фенотип бронхиальной астмы, при котором может наблюдаться коморбидность с ожирением. В то же время у детей с ожирением возможен и другой фенотип бронхиальной астмы, где первичными являются нарушения липидного обмена и лишь затем нарушается механика дыхания, повышается бронхиальная реактивность и развиваются характерные для бронхиальной астмы обструктивные нарушения дыхания [4].

В нашем исследовании среди пациентов с бронхиальной астмой, имеющих ожирение, у четырех больных не доказана аллергическая природа заболевания, они имели нормальные показатели эозинофилов в общем анализе крови, общего IgE в сыворотке крови, а по данным КСП сенсибилизация к пищевым, бытовым и эпидермальным аллергенам не выявлена. Клинические особенности бронхиальной астмы у этих пациентов в сравнении с больными основной группы, имеющими иммунологические признаки аллергической формы бронхиальной астмы, характеризовались более ранним возрастом постановки диагноза, средней степенью тяжести заболевания, частичным контролем заболевания с обострениями до 3-4 раз в год длительностью до 2 недель, требующими увеличения дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, положительной пробой с сальбутамолом у всех детей.

Полученные результаты совпадают с данным литературы, которые характеризуют течение бронхиальной астмы у таких пациентов с выраженной гиперреактивностью бронхов, неконтролируемым течением, торпидностью к терапии ИГКС, высокими дозами ИГКС, необходимыми для достижения контроля над заболеванием, улучшением ответа на терапию ИГКС на фоне потери массы тела и применения витамина Д [4, 5, 8, 11, 12, 19].

Таким образом, полученные данные показывают необходимость дальнейших исследований по изучению фенотипа/эндотипа бронхиальной астмы у детей с ожирением.

Выводы

1. Клиническими особенностями коморбидности бронхиальной астмы и ожирения у детей являются худший контроль заболевания, более высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов для базисной терапии и наличия скрытого бронхоспазма в ремиссии заболевания.
2. У больных с атопической бронхиальной астмой вне зависимости от степени тяжести заболевания структура и степень выраженности сенсibilизации не отличались между детьми с ожирением и нормальным весом.
3. У 11,4% детей с бронхиальной астмой и ожирением не подтвержден атопический механизм заболевания, течение которого характеризовалось средней степенью тяжести с частичным контролем и обострениями до 6-10 раз в год длительностью до 2 недель, требующими увеличения дозы ингаляционных глюкокортикостероидов.

Литература (references)

1. Алимova И.Л., Ячейкина Н.А. Клинические особенности ожирения у детей с бронхиальной астмой // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т.62, №5. – С. 37-42. [Alimova I.L., Jachejkina N.A. Klinicheskie osobennosti ozhireniya u detej s bronhial'noj astmoj // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2017. – Т.62, №5. – Р. 37-42. (in Russian)]
2. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением: клинические особенности, диагностика, лечение // Астма и аллергия. – 2015. – №1. С. 3-6. [Astaf'eva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N. i dr. // Fenotip bronhial'noj astmy s ozhireniem: klinicheskie osobennosti, diagnostika, lechenie // Astma i allergija. – 2015. – №1. P. 3-6. (in Russian)]
3. Конищева А. Ю., Лысогора В. А., Гервазиева В. Б. Особенности профиля воспалительных медиаторов у пациентов с бронхиальной астмой, сочетанной с ожирением // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т.11 (20), №3. – С. 390-393. [Konishheva A. Ju., Lysogora V. A., Gervazieva V. B. Osobennosti profilja vospalitel'nyh mediatorov u pacientov s bronhial'noj astmoj, sochetannoj s ozhireniem // Rossijskij immunologicheskij zhurnal. – 2017. – Т.11 (20), №3. – Р. 390-393. (in Russian)]
4. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т.4. №1. – С. 62-83. [Kosenkova T.V., Novikova V.P. Bronhial'naja astma i ozhirenie u detej. Mehanizmy vzaimosvjazi // Medicina: teorija i praktika. – 2019. – Т.4. №1. – Р. 62-83. (in Russian)]
5. Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.П. и др. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т.15, №4. – С. 9-14. [Kytikova O.Ju., Antonjuk M.V., Gvozdenko T.P. i dr.. Metabolicheskie aspekty vzaimosvjazi ozhireniya i bronhial'noj astmy // Ozhirenie i metabolizm. – 2018. – Т.15, №4. – Р. 9-14. (in Russian)]
6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» /Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. – М.: Оригинал-макет, 2017. – 159 с. [Nacional'naja programma «Bronhial'naja astma u detej. Strategija lechenija i profilaktiki» /Pod red. akad. RAMN A.G. Chuchalina. – М.: Original-maket, 2017. – 159 p. (in Russian)]
7. Ненартович И.А. Жерносек В.Ф. Бронхиальная астма и ожирение // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – №1. – С. 27-32. [Nenartovich I.A. Zhernosek V.F. Bronhial'naja astma i ozhirenie // Immunopatologija, allergologija, infektologija. – 2014. – №1. P. 27-32. (in Russian)]
8. Новик Г.А., Халева Е.Г., Макарова С.Г. и др. Бронхиальная астма и ожирение: что мы знаем? // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – 18 (3). – С. 183-191. [Novik G.A., Haleva E.G., Makarova S.G. i dr. Bronhial'naja astma i ozhirenie: chto my znaem? // Bjulleten' sibirskoj mediciny. – 2019. – 18 (3). – Р. 183-191. (in Russian)]
9. Рабипур М, Сейед Мохтари С.А., Мамизадех Х. Оценка связи между ожирением и бронхиальной астмой // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т.15. – № 4 – С. 44-47. [Rabipur M, Sejed Mohtari S.A., Mamizadeh H. Osenka svjazi mezhdou ozhireniem i bronhial'noj astmoj // Ozhirenie i metabolizm. – 2018. – Т.15. – № 4 – С. 44-47. (in Russian)]
10. Соловьева И.А. Оценка уровня контроля при синтропии бронхиальной астмы и ожирения у лиц молодого возраста // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – №2. – С.25-31. [Solov'eva I.A. Osenka urovnja kontrolja pri sintropii bronhial'noj astmy i ozhireniya u lic molodogo vozrasta // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. – 2018. – №2. – С.25-31. (in Russian)]

11. Соловьева И.А., Собко Е.А., Демко И.В. и др. Бронхиальная астма и ожирение // Терапевтический архив. – 2017. – №3. – С. 116-120. [Solov'eva I.A., Sobko E.A., Demko I.V. i dr. Bronhial'naja astma i ozhirenije // Terapevticheskij arhiv. – 2017. – №3. – P. 116-120. (in Russian)]
12. Уксуменко А.А., Антонюк М.В. Патогенетические аспекты фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – №71. – С. 112-119. [Uksumenko A.A., Antonjuk M.V. Patogeneticheskie aspekty fenotipa bronhial'noj astmy, associirovannoj s ozhireniem // Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija. – 2019. – №71. – P. 112-119. (in Russian)]
13. Уразова С.А. Особенности бронхиальной астмы у детей с эндокринопатиями: автореф. дис... докт. мед. наук. – Казахстан, 2010. – 34 с. [Urazova S.A. Osobennosti bronhial'noj astmy u detej s jendokrinopatijami: avtoref. dis... dokt. med. nauk. – Kazahstan, 2010. – 34 s. (in Russian)]
14. Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Влияние ожирения на клинико-функциональные показатели и эффективности противоастматической терапии у больных бронхиальной астмой // Наука молодых. – №4. – 2013. – с. 79-88. [Urjas'ev O.M., Panfilov Ju.A. Vlijanie ozhirenija na kliniko-funkcional'nye pokazateli i jeffektivnosti protivooastmaticheskoj terapii u bol'nyh bronhial'noj astmoj // Nauka molodyh. – №4. – 2013. – s. 79-88. (in Russian)]
15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. – 2016. – 61 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju bronhial'noj astmy / Pod red. akad. RAMN A.G. Chuchalina. – 2016. – 61 p. (in Russian)]
16. Чурюкина Э.В., Лебеденко А.А., Галкина Г.А. и др. Клинико-иммунологические особенности фенотипа бронхиальной астмы с ожирением у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – №3 (54). – С. 14-20. [Churjukina Je.V., Lebedenko A.A., Galkina G.A. i dr Kliniko-immunologicheskie osobennosti fenotipa bronhial'noj astmy s ozhireniem u detej // Allergologija i immunologija v pediatrii. – 2018. – №3 (54). – P. 14-20. (in Russian)]
17. Яшина Л.А., Ищук С.Г. Бронхиальная астма у больных с ожирением – особый фенотип заболевания // Астма та алергія. – 2011. – №4. – С.46-49. [Jashina L.A., Ishhuk S.G. Bronhial'naja astma u bol'nyh s ozhireniem – osobyj fenotip zabojevanija // Astma ta alergija. – 2011. – №4. – P.46-49. (in Russian)]
18. The Global Initiative for Asthma (GINA) Program. . <http://www.ginasthma.org>
19. Genova L., Penta L., Biscarini A. et al. Children with Obesity and Asthma: Which Are the Best Options for Their Management? // Nutrients. – 2018. – №10 (11) P.1634.
20. Lang J.E., Bunnell H.T., Hossain M.J. et al. Being overweight or obese and the development of asthma // Pediatrics. – 2018. – 142(6):20182119.

Информация об авторах

Алимова Ирина Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: iri-alimova@yandex.ru

Ячейкина Наталья Александровна – врач педиатр, пульмонолог, ОГБУЗ Смоленская областная детская клиническая больница. E-mail: natalinovikova0486@mail.ru

Плутенко Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, главный внештатный детский аллерголог-иммунолог, врач аллерголог-иммунолог, пульмонолог ОГБУЗ Смоленская областная детская клиническая больница. E-mail: plutenkoev@gmail.com