

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

*JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES*

№4

*Я направляю
режим больных
им на пользу,
сообразно моим
силам и
разумению,
воздерживаясь от
причинения
какого-либо вреда
или
несправедливости.*

Гиппократ

16+

ISSN 1609-2163



9 771609 216000 >

**НЕТ
COVID-19**

**Декабрь, 2022
December, 2022**

К статье авторов: Е.Е. Лукоянычев, С.Г. Измайлов, Д.А. Евсюков, В.О. Никольский, А.И. Ротков, А.А. Бодров.
«Феномен серомы области имплантации после протезирующей герниопластики брюшной стенки (литературный обзор)»
(С. 6–11)



Рис. 1. Патогенез серомы, как самоподдерживающейся системы

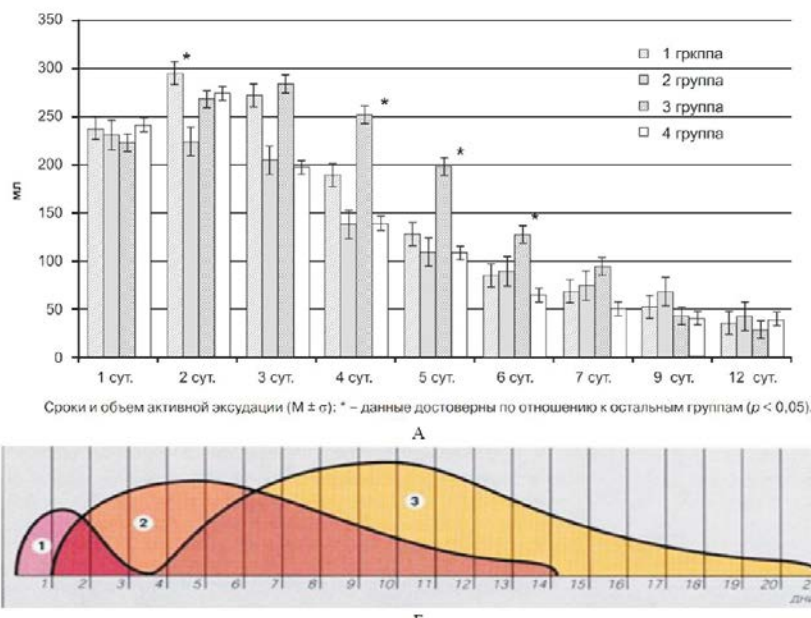


Рис. 2. Сопоставление стадий раневого процесса и объёма экссудации.

А – объём экссудации при протезирующей пластике по дням от операции (Кузнецов А. В. и соавт., 2011).

Б – стадии раневого процесса по М.И. Кузину (1977)

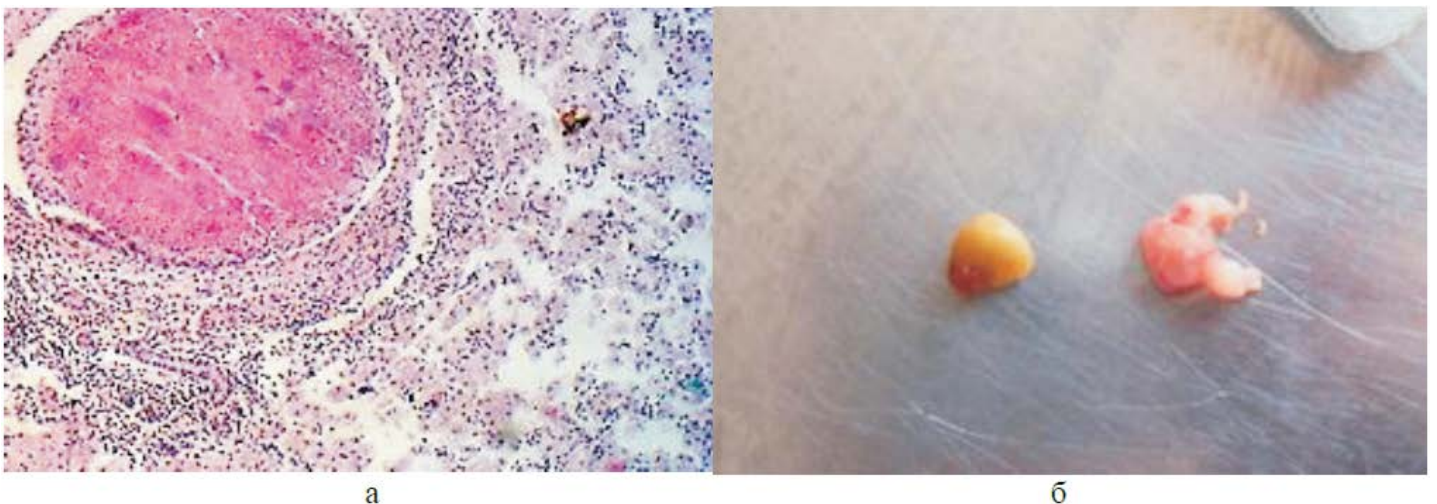


Рис. 3. Абсцессы у земноводных. А – микроабсцесс (гетерофильная гранулема) в печени бананоеда. Б – гнойная гранула (слева) и капсула абсцесса (справа) плеча черепахи (<http://infovet.ru/lib/lechenie-reptilij/abstsessy-u-presmykayushchikhsya/>)

Том 29, № 4, 2022
**Периодический
теоретический и
научно-практический
журнал**

Постановлением № 227 Правительства РФ от 20 апреля 2006 г. журнал включен в число изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований (докторских и кандидатских) по медицинским и биологическим наукам. Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ от 28.11.2022 г. п. 521. Журнал представлен в РИНЦ (E-Library, Россия): двухлетний импакт-фактор РИНЦ 2021 – 1,005; двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников 2021 – 1,311, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (США), Semantic Scholar и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».

Журнал основан в июле 1994 года в г. Туле.
Выходит 4 раза в год
(Реестровая запись ПИ № ФС77-76897 от 11 октября 2019 г., зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций)

УЧРЕДИТЕЛИ ЖУРНАЛА:
ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»,
ТРОО «Академии медико-технических наук».

НАУЧНАЯ ПОДДЕРЖКА:
Российская академия наук, Европейская академия естественных наук, Российская академия естественных наук, Международная академия наук, Международная академия информатизации, Петровская академия наук и искусств, Академия инженерных наук, Российская академия естествознания.

Главный редактор:
Хадарцев Александр Агубечирович – д.м.н., проф. (Тула)
Зам. главного редактора:
Еськов Валерий Матвеевич – д.б.н., д.ф.-м.н., проф. (Сургут);
Яшин Алексей Афанасьевич – д.б.н., д.т.н., проф. (Тула).

Общественный совет:
Грязев Михаил Васильевич – д.т.н., проф. (Тула);
Фролов Вадим Николаевич – д.т.н., проф. (Воронеж);
Цкипури Юрий Иванович – д.м.н., проф. (Тула);
Tuminsky Vladimir – проф., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Германия).

Ответственный секретарь: Е.В. Дронова
Редактор: Е.В. Дронова
Перевод: И.С. Данилова
**Компьютерная верстка, правка
и дизайн оригинал-макета обложки:** Е.В. Дронова

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300028, Тула, ул. Смидович, д. 12;
ТулГУ, мединститут, тел.: (4872) 73-44-73,
e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
website: http://vnmt.ru (англ.), http://medtsu.tula.ru (рус.).

Адрес издательства и типографии ТулГУ
300012, г. Тула, пр. Ленина, 95
Подписано в печать 23.12.2022.
Дата выхода в свет 29.12.2022.
Формат бумаги 70/100 1/16
Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6
Тираж 1000 Заказ 266у
Цена свободная.

Редакционная коллегия:

Агасаров Лев Георгиевич – д.м.н., проф. (Москва);
Атлас Елена Ефимовна – д.м.н., доцент (Тула);
Бадтиева Виктория Асланбековна – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Беличенко Олег Игоревич – д.м.н., проф. (Москва);
Беляева Елена Александровна – д.м.н. (Тула);
Борисова Ольга Николаевна – д.м.н., доцент (Тула);
Борсуков Алексей Васильевич – д.м.н., проф. (Смоленск);
Брин Вадим Борисович – д.м.н., проф. (Владикавказ);
Булгаков Сергей Александрович – д.м.н., профессор (Москва);
Веневцева Юлия Львовна – д.м.н. (Тула);
Волков Валерий Георгиевич – д.м.н., проф. (Тула);
Воронцова Зоя Афанасьевна – д.б.н., проф. (Воронеж);
Гонтарев Сергей Николаевич – д.м.н., проф. (Белгород);
Гусейнов Ариф Зияд оглы – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);
Есауленко Игорь Эдуардович – д.м.н., проф. (Воронеж);
Зарубина Татьяна Васильевна – д.м.н., проф. (Москва);
Зилов Вадим Георгиевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Иванов Денис Викторович – д.м.н. (Владикавказ);
Киреев Семен Семенович – д.м.н., проф. (Тула);
Китиашвили Ираклий Зурабович – д.м.н., проф. (Астрахань);
Козырев Олег Анатольевич – д.м.н., проф. (Смоленск);
Колесников Сергей Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Купеев Владимир Георгиевич – д.м.н. (Москва);
Ластовецкий Альберт Генрихович – д.м.н., проф. (Москва);
Лишук Александр Николаевич – д.м.н., проф. (Москва);
Малыгин Владимир Леонидович – д.м.н., проф. (Москва);
Марийко Владимир Алексеевич – д.м.н., доцент (Тула);
Наумова Эльвина Муратовна – д.б.н., (Москва);
Несмеянов Анатолий Александрович – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);
Никитюк Дмитрий Борисович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Сапожников Владимир Григорьевич – д.м.н., проф. (Тула);
Сороцкая Валентина Николаевна – д.м.н. (Тула);
Субботина Татьяна Игоревна – д.м.н., доцент (Тула);
Сухих Геннадий Тихонович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Теодорович Олег Валентинович – д.м.н., проф. (Москва);
Тутельян Виктор Александрович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Фудин Николай Андреевич – член-корр. РАН, д.б.н., проф. (Москва);
Хабаров Сергей Вячеславович – д.м.н., проф. (Тула);
Хадарцева Кызылгуль Абдурахмановна – д.м.н., проф. (Тула);
Хритинин Дмитрий Федорович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Хромушин Виктор Александрович – д.б.н., к.т.н. (Тула);
Цыганков Борис Дмитриевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Честнова Татьяна Викторовна – д.б.н., доцент (Тула);
Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва).

Редакционный совет:

Айламазян Эдуард Карпович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);
Жеребцова Валентина Александровна – д.б.н. (Тула);
Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович – д.м.н., проф. (Астрахань);
Качурин Николай Михайлович – д.т.н., проф. (Тула);
Минаков Евгений Иванович – д.т.н., доцент (Тула);
Полунина Ольга Сергеевна – д.м.н., проф. (Астрахань);
Смоленский Андрей Вадимович – д.м.н., проф. (Москва);
Филатова Ольга Евгеньевна – д.б.н., проф. (Сургут);
Чамсутдинов Наби Уматович – д.м.н., проф. (Махачкала);
Чемерис Николай Константинович – д.б.н. (Москва);
Kofler Walter Wolgan – д.м.н., проф. (Австрия);
Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (Китай).

Volume 29, № 4, 2022
**Periodic Theoretical and Scientific –
 Practical Journal**

The Journal has Registration Certificate of Russian Mass Media Agency – PI FS77-50121 from 04.06.2012 and proved by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation from 28.11.2022. The Journal of New Medical Technologies is presented in the Russian Science Citation Index: the two-year impact factor of 2021 is 1,005; The two-year impact factor, citing from all sources, is 1,311, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (USA), Semantic Scholar and Scientific electronic library «CyberLeninka».

The journal was founded in July, 1994 in Tula.
 The journal is issued 4 times a year.

FOUNDERS OF THE JOURNAL:

Tula State University,
 Tula regional branch of the Academy of Medical and
 Technical Sciences.

SCIENTIFIC SUPPORT:

The Russian Academy of Sciences, The European Academy of Natural Sciences, Russian Academy of Natural Sciences, The International Academy of Sciences, The International Informatization Academy, Petrovskaya Academy of Arts and Sciences, The International Academy of ecology and personal and social safety, The Academy of Engineering Sciences, The Russian Academy of Natural History.

Editor-in-Chief:

Khadartsev A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula).

Deputy Editor-in-Chief:

Es'kov V.M. – Doctor of Physics and Mathematical Sciences, prof. (Surgut);

Iashin A.A. – Doctor of Biological Sciences, Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula).

Public council:

Griazev M.V. – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, prof. (Tula); Frolov V.N. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Voronezh); Tskipuri I.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Tyminsky Vladimir – prof., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Germany).

Responsible secretary: E.V. Dronova

Editor E.V. Dronova

Translation I.S. Danilova.

Computer layout, editing and design of the original layout of the cover

E.V. Dronova

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

Tula, Smidovich St., Bld. 12; Tula State University,
 300012, phone: +7 (4872) 73-44-73,
 e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
 website: <http://vnmt.ru> (english),
<http://medtsu.tula.ru> (russian).

Editorial Board:

Agasarov L.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Atlas E.E. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Badtieva V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Belichenko O.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Belyaeva E.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Borisova O.N. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Borsukov A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
 Brin V.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz);
 Bulgakov S.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Venevtseva Yu.L. – Doctor of Medical Science (Tula);
 Volkov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Vorontsova Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Voronezh);
 Gontarev S.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Belgorod);
 Guseinov A.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Esaulenko I.E. – Doctor of Medical Science, prof. (Voronezh);
 Zarubina T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Zilov V.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Ivanov D.V. – Doctor of Medical Science, Sc.D. (Vladikavkaz);
 Kireev S.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Kitashvili I.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Kozlyev O.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
 Kolesnikov S.I. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Kupeev V.G. – Doctor of Medical Science, (Moscow);
 Lastoveckiy A.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Lishchuk A.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Malygin V.L. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Mariyko Vladimir Alekseevich – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Naumova E.M. – Doctor of Biological Sciences (Moscow);
 Nesmeianov A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Nikityuk D.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Sapozhnikov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Sorotskaya V.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Subbotina T.I. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Sukhikh G.T. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof., (Moscow);
 Teodorovich O.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Tutel'ian V.A. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Fudin N.A. – Corr. Member of RAS, Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow);
 Khabarov S.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Khadartseva K.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Khritinin D.F. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Khromushin V.A. – Doctor of Biological Sciences, candidate of Technical Sciences (Tula).
 Tsygankov B.D. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Chestnova T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Chuchalin A.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow).

Editorial Council:

Ailamazyan E.K. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Zhrebtsova V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Zurnadzhyan V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Kachurin N.M. – Doctor of Technical Science, Prof. (Tula);
 Minakov E.I. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula);
 Polunina O.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Smolenskii A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Filatova O.E. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Surgut);
 Chamsutdinov N.U. – Doctor of Medical Science, prof. (Makhachkala);
 Chemeris N.K. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow);
 Kofler Walter Wolgan – Doctor of Medical Science, prof. (Austria);
 Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (China).

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Е.Е. Лукоянычев, С.Г. Измайлов, Д.А. Евсюков, В.О. Никольский, А.И. Ротков, А.А. Бодров. Феномен серомы области имплантации после протезирующей герниопластики брюшной стенки (литературный обзор) 6

М.Г. Атаев, В.Г. Петросова, М.М. Исаханова, З.М. Хидириева, А.К. Гасанова, Х.М. Магомедова. Болезни нервной системы и COVID-19 12

В.Г. Зилов, Л.В. Смекалкина, А.И. Мельников. Болезнь Альцгеймера: анализ современных и перспективных подходов к лечению и реабилитации (обзор литературы) 16

Т.В. Самсонова, В.А. Кривоногов. Клинико-анамнестическая характеристика детей первого года жизни с нарушением моторного развития, родившихся с разным гестационным возрастом 22

А.Х. Даушева, Е.Г. Зарубина, Ю.В. Богданова. Маркеры системного воспаления и молекулярно-генетическое исследование дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких 26

А.М. Нестеров, М.И. Садыков, М.Р. Сагиров, Г.Н. Беланов. Анализ применения адгезивных средств для съемных зубных протезов и факторов их использования 30

Р.В. Майоров, Е.В. Нежданова, И.В. Озерова. Изменение влияния атипичных инфекций на развитие патологии дыхательных путей у детей на фоне проводимых противоэпидемических мероприятий против COVID-19 35

В.В. Курдин, Р.К. Масленников, С.Г. Нехаев. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких 39

Д.В. Харитонов, В.Г. Сапожников, С.В. Савин, А.В. Вайс, Н.В. Осипцов, И.В. Тимошенко, Ю.И. Никишина, Т.В. Судаченкова. Язвенная болезнь желудка с прободением у ребенка 17 лет (клинический случай) 45

М.Ю. Кузнецова, А.В. Севбитов, А.Т. Яковлев, Э.В. Мануйлова, И.И. Кузнецов. Определение секреторных параметров десневой жидкости как фактор планирования длительности ортодонтического лечения 48

А.З. Гусейнов, Т.Р. Аскарров, Т.А. Гусейнов, С.Е. Седов. Преимущества и риски применения индоцианина зеленого в детекции лимфатических узлов в онкологии (обзор литературы) 51

И.П. Рыжова, Н.М. Погосян, С.Н. Гонтарев, В.В. Чуев, И.С. Гонтарева, М.С. Новожилова, В.Ю. Денисова. Роль непосредственного протезирования в процессе хирургической подготовки альвеолярной костной ткани к имплантации 57

Д.В. Харитонов. Конституционные особенности хронического эрозивного гастродуоденита у детей 62

А.А. Бердников, И.А. Бавыкина. Значение клаудина-2 в диагностике некротизирующего энтероколита у детей (краткий обзор) 65

С.В. Скупневский, Е.Г. Пухаева, А.К. Бадтиев, Ф.К. Руруа, Ф.Э. Батагова, Ж.Г. Фарниева. Метод неинвазивной оценки развития ревматоидного артрита у лабораторных грызунов 69

Т.В. Честнова, А.Н. Протасеня, М.В. Новичков. Случай неонатального листериоза на территории Тульской области (клинический случай) 73

Ф.В. Иванов, А.А. Завражнов, И.А. Реутский, Б.Ю. Гумилевский, Б.Н. Котив. Сепсис в современном многопрофильном стационаре 79

РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

О.И. Буланова, С.Б. Егоркина, А.А. Соловьев, В.А. Кузелин. Оценка влияния динамической электростимуляции на электрофоретическую подвижность эритроцитов при стрессе различной модальности 84

Д.В. Компанцев, Г.В. Саградян. Санаторно-курортное лечение пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 с применением концентрата для ванн «Аквасиликум» 89

Е.Е. Атлас, Ж.Ю. Москвина, О.В. Семенчева, Т.Е. Боева, С.И. Кубаньков, П.В. Шишкин, К.С. Котович, А.С. Никонорова, Д.А. Хабирова, А.А. Фомина, В.А. Ключкина, А.С. Николаева, Е.А. Переведенцева. Значимость скринингового ультразвукового исследования коленных суставов у исполнителей современных танцев 95

Д.В. Компанцев, Д.И. Поздняков, А.М. Байрамкулова, И.Е. Рыбалко. Изучение противовоспалительного действия мягких лекарственных форм на основе углеродного дисперсного материала 99

М.Л. Касяник, О.А. Пахрова, Т.М. Николаева, А.С. Иванова. Динамика изменений показателей гемостаза при гиперкатехоламинемии в эксперименте 103

Н.Г. Куклина, Д.А. Виктор, А.Н. Тороповский, О.Н. Павлова, О.Н. Гуленко, Л.Г. Варфоломеева. Разработка мультиплексной пцр-тест-системы для диагностики рака предстательной железы 108

РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

Б.Л. Ихлов, В.А. Швецов. Способ диагностики бактериальных заболеваний 111

В.В. Еськов, Л.С. Шакирова. Почему детерминистский и стохастический подход невозможно использовать в кардиологии и во всей медицине? 117

П.Е. Коннов, В.В. Еськов, Н.Ф. Газя, И.А. Манина, М.А. Филатов. Оценка клинических показателей больных хроническим актиническим дерматитом 121

Шакирова Л.С., Еськов В.М., Кухарева А., Музиева М.И., М.А. Филатов. Границы стохастики в медицинской кибернетике 125

РАЗДЕЛ IV. НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ, ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

Д.В. Иванов. Письмо в редакцию «Коренные изменения в системе подготовки студентов медицинских ВУЗов залог здоровья нации» 129

А.А. Хадарцев. Макариевская премия по естественным наукам 2022 года 132

CONTENTS

Page

SECTION I. CLINICAL MEDICINE

E.E. Lukoyanychev, S.G. Izmailov, D.A. Evsyukov, V.O. Nikolsky, A.I. Rotkov, A.A. Bodrov. The phenomenon of serom in the implantation area after prosthetic abdominal wall hernioplasty (literary review) 6

M.G. Ataev, V.G. Petrosova, M.M. Isakhanova, Z.M. Hidiriev, A.K. Hasanova, H.M. Magomedova. Diseases of the nervous system and COVID-19 12

V.G. Zilov, L.V. Smekalkina, A.I. Melnikov. Alzheimer's disease: analysis of modern and perspective approaches to treatment and rehabilitation (review of the literature) 16

T.V. Samsonova, V.A. Krivonogov. Clinical and anamnestic characteristics of first-year children with movement disorders born with different gestational ages 22

A.Kh. Dausheva, E.G. Zarubina, Yu.V. Bogdanova. Systemic inflammation markers and molecular genetic study of endothelial dysfunction for chronic obstructive pulmonary disease 26

A.M. Nesterov, M.I. Sadykov, M.R. Sagirov, G.N. Belanov. Analysis of the use of adhesive agents for removable dentures and factors of their use 30

R.V. Majorov, E.V. Nezdanova, I.V. Ozerova. Changes in the influence of atypical pathogens on the development of respiratory pathology in children during anti-epidemic measures against COVID-19 35

V.V. Kurdin, R.K. Maslennikov, S.G. Nekhaev. Features of the course of a new coronavirus infection in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease 39

D.V. Kharitonov, V.G. Sapozhnikov, S.V. Savin, A.V. Vais, N.V. Osipov, I.V. Timoshenko, Y.I. Nikishina, T.V. Sudachenkova. Gastric ulcer with tris in a 17-year-old child (clinical case) 45

M.Yu. Kuznetsova, A.V. Sevbitov, A.T. Yakovlev, E.V. Manuilova, I.I. Kuznetsov. Determination of secretory parameters of gingival crevicular fluid as a factor in planning a duration of orthodontic treatment 48

A.Z. Guseynov, T.R. Askarov, T.A. Guseynov, S.E. Sedov. Benefits and risks of use of indocyanine green in detection of lymph nodes in oncology (literature review) 51

I.P. Ryzhova, N.M. Poghosyan, S.N. Gontarev, V.V. Chuev, I.S. Gontareva, M.S. Novozhilova, V.Yu. Denisova. The role of direct prosthetics in the process of bone augmentation for implantation 57

D.V. Kharitonov. Constitutional features of chronic erosive gastroduodenitis in children 62

A.A. Berdnikov, I.A. Bavykina. The importance of claudine-2 in the diagnosis of necrotizing enterocolitis in children (short review) 65

S.V. Skupnevskiy, E.G. Pukhaeva, A.K. Badtiev, F.K. Rurua, F.E. Batagova, Zh.G. Farnieva. Method for non-invasive assessment of the development of rheumatoid arthritis in laboratory rodents 69

T.V. Chestnova, A.N. Protasenyia, M.V. Novichkov. A case of neonatal listeriosis in the Tula region (practical case) 73

F.V. Ivanov, A.A. Zavrazhnov, I.A. Reutsky, B.Y. Gumilevsky, B.N. Kotiv. Sepsis in a modern multidisciplinary hospital 79

SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

O.I. Bulanova, S.B. Yegorkina, A.A. Soloviev, V.A. Kuzelin. Evaluation of the effect of dynamic electroneurostimulation on the electrophoretic mobility of erythrocytes under stress of various modalities 84

D.V. Kompantsev, G.V. Sagradyan. Sanatorium-resort treatment of patients after a new coronavirus infection COVID-19 with the use of concentrate for baths "Aquasilicum" 89

E.E. Atlas, Zh.Yu. Moskvina, O.V. Semenchova, S.I. Kubanko, K.S. Kotovich, A.S. Nikonorova, D.A. Khabirova, A.A. Fomina, T.E. Boeva, P.V. Shishkin, V.A. Klyukina, A.S. Nikolaeva, E.A. Perevedentseva. Significance of screening ultrasound examination of knee joints in modern dance performers 95

D.V. Kompantsev, D.I. Pozdnyakov, A.M. Bayramkulova, I.E. Rybalko. Study of the anti-burn effect of soft dosage forms based on carbon dispersed material 99

M.L. Kasyanik, O.A. Pakhrova, T.M. Nikolaeva, A.S. Ivanova. Dynamics of changes in hemostatic profile in hypercatecholaminemia in the experiment 103

N.G. Kuklina, D.A. Viktorov, A.N. Toropovskij, O.N. Pavlova, O.N. Gulenko, L.G. Varfolomeeva. Development of a multiplex PCR test system for the diagnosis of prostate cancer 108

SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY

B.L. Ihlov, V.A. Shvetsov. Method for diagnostics of bacterial diseases 111

V.V. Eskov, L.S. Shakirova. Why is it impossible to use the deterministic and stochastic approach in cardiology and in all medicine? 117

P.E. Konnov, V.V. Eskov, N.F. Gazya, I.A. Manina, M.A. Filatov. Clinical evaluation of patients with chronic actinic dermatitis 121

L.S. Shakirova, V.M. Es'kov, A. Kukhareva, M.I. Muzieva, M.A. Filatov. Limits of stochastics in medical cybernetics 125

SECTION IV. NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES, LETTERS TO THE EDITOR

D.V. Ivanov. Letter to the editor «Fundamental changes in the system of training students of medical universities are the guarantee of the health of the nation» 129

A.A. Khadartsev. Makarie prize in natural sciences 2022 132

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Section I

CLINICAL MEDICINE

УДК: 006.617-089 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-6-11 EDN VUHWVU



ФЕНОМЕН СЕРОМЫ ОБЛАСТИ ИМПЛАНТАЦИИ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРУЮЩЕЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ БРЮШНОЙ СТЕНКИ (литературный обзор)

Е.Е. ЛУКОЯНЫЧЕВ, С.Г. ИЗМАЙЛОВ, Д.А. ЕВСЮКОВ, В.О. НИКОЛЬСКИЙ, А.И. РОТКОВ, А.А. БОДРОВ

*Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Нижегородской Области «Городская клиническая больница № 7 Ленинского района г. Нижнего Новгорода им. Е.Л. Берёзова»,
ул. Октябрьской революции, д. 66а, г. Нижний Новгород, 603011, Россия*

Аннотация. Совершенствование хирургической технологии протезирующей пластики на настоящий момент не может решить проблему сером. По всей видимости, необходимо искать решение данной проблемы в другой области научного знания. Одними из ведущих факторов в формировании сером являются травмирование тканей и наличие инородных тел. Однако основываясь на анализе литературных данных, с нашей точки зрения эти факторы являются только одним из элементов в нарушении баланса процесса воспаления. **Цель работы** – попытка осмысления сути феномена серомы для формулирования принципов её предупреждения и лечения. **Заключение.** Серома – патогенетически самоподдерживающаяся система, связанная с дисбалансом медиаторов воспаления. Сформирована концепция, что область имплантации – это закрытая рана, заживающая по типу вторичного натяжения (задержанное первичное) с инородным телом, а серома есть ничто иное, как скопление раневого отделяемого в закрытой ране. Считать все серомы осложнением – не корректно. Серома является осложнением только в случаях необходимости инвазивной коррекции. Формирование капсулы (псевдокапсулы) серомы вероятно является одним из ключевых моментов в осложнении сером. Оптимальными способами предупреждения и устранения сером могут стать воздействия на область имплантации без инвазии посредством фармакологического регулирования баланса цитокинов (на примере приёма ксимилона после операции).

Ключевые слова: серома, грыжа, протезирующая герниопластика, воспаление.

THE PHENOMENON OF SEROMA IN THE IMPLANTATION AREA AFTER PROSTHETIC ABDOMINAL WALL HERNIOPLASTY (literary review)

E.E. LUKOYANYCHEV, S.G. IZMAILOV, D.A. EVSYUKOV, V.O. NIKOLSKY, A.I. ROTKOV, A.A. BODROV

State Budgetary Institution of Health of the Nizhny Novgorod Region "City Clinical Hospital No. 7 named after. E.L. Berezova of the Leninsky District of Nizhny Novgorod", Octobrskoy Revolutchii Str., 66a, Nizhny Novgorod, 603011, Russia

Abstract. Improving the surgical technology of prosthetic repair at the moment cannot solve the problem of seroma. Apparently, it is necessary to look for a solution to this problem in another area of scientific knowledge. One of the leading factors in the formation of seromas is tissue injury and the presence of foreign bodies. However, based on the analysis of literature data, from our point of view, these factors are only one of the elements in the imbalance of the inflammation process. **The research purpose** is an attempt to comprehend the essence of the seroma phenomenon in order to formulate the principles of its prevention and treatment. **Conclusion.** Seroma is a pathogenetically self-sustaining system associated with an imbalance of inflammatory mediators. The concept has been formed that the area of implantation is a closed wound, healing by the type of secondary intention (delayed primary) with a foreign body, and seroma is nothing more than an accumulation of wound discharge in a closed wound. It is not correct to consider all seromas as a complication. Seroma is a complication only in cases where invasive correction is required. The formation of a capsule (pseudocapsule) of the seroma is probably one of the key points in the complication of seroma. The best ways to prevent and eliminate seromas can be the impact on the area of implantation without invasion through the pharmacological regulation of the balance of cytokines (for example, taking xymedon after surgery).

Keywords: seroma, hernia, prosthetic hernioplasty, inflammation.

Актуальность. В России 51,3% из 150.000 плановых операций по поводу грыж передней брюшной стенки за год, проводится применением сетчатого имплантата. С учётом того, что 47-80% пациентов с

наружными грыжами живота находятся в трудоспособном возрасте, решение проблемы послеоперационных осложнений подобных операций несёт значительный потенциал снижения финансовых затрат на

здравоохранение и улучшения качества жизни пациентов [6].

Несмотря на высокую биологическую инертность синтетических имплантатов, парапротезная экссудативная реакция встречается в 50-70% случаев в послеоперационном периоде [8], а клиническая встречаемость составляет до 35% [6].

Цель исследования – попытка осмысления сути феномена серомы для формулирования принципов её предупреждения и лечения.

Для понимания актуальности, необходимо представлять, какие же проблемы порождает парапротезная жидкость? Серома повышает риски [6,9,10,13,14,20]:

- персистенции серомы,
- нагноения раны,
- отторжения протеза,
- «инфицирования» протеза,
- миграции протеза,
- формирования свища области имплантации,
- формирования свища кишки,
- формирования спаек брюшной полости.

Наличие идентифицированной серомы увеличивает риски некроза подкожного жирового лоскута, вторичного инфицирования, снижает репаративную возможность тканей [2,10,22].

Ведущей гипотезой формирования сером является та, где серома отождествляется с лимфоцеле. Но так ли это? Представляем основные работы, находящиеся в свободном доступе, посвящённые патогенезу сером:

– *Tadych* (1987) – жидкость из пересечённых во время операции лимфатических протоков [21];

– *Watt-Boolsen* (1989) – белковый и клеточный состав схож с раневым экссудатом при остром воспалении [25];

– *Bonnema* (1999) – преобладающими клетками жидкости являются гранулоциты, а не лимфоциты, отсутствует фибриноген [14];

– *McCaul* (2000) – по ряду ферментов серома схожа с экссудатом [18];

– *Kocdor* (2008) – фармакологическая иммуносупрессия 5-фторурацилом снижает риск развития сером [17];

– *Klink* (2011) – раневые медиаторы воспаления: *пропептид-III-проколлаген (P-III-P)*, гиалуронат, фибронектин и антагонист рецепторов ИЛ-1 (*IL-1-RA*), отвечают за образование серомы области имплантации при грыжах, что сопровождается изменениями в спектре белков крови [16].

Белоконев В.И. и соавт. [1] установили, что образовавшиеся в ходе активации комплемента на покрытой фибриногеном чужеродной поверхности его компоненты способствуют адгезии моноцитов/макрофагов с выбросом хемоаттрактанта предшественников миофибробластов-фибробластов (отвечают за ремоделирование соединительной ткани) *CCL2 (C-C*

motifligand 2). Все это инициирует воспалительный процесс с инфильтрацией тканей полиморфноядерными лейкоцитами и миграцией макрофагов, реализуемый действиями гистамина, простагландинов и аденозина, оказывая вазодилаторный эффект после рефлекторной констрикции повреждённых сосудов в результате хирургической травмы.

VanBemmel A.J. с соавт. [24] выявили, что скопившаяся жидкость в ране после мастэктомии меняет свой состав уже в первые дни после операции. Сначала она идентична лимфе со сгустками крови, что указывает на повреждение лимфатических и кровеносных сосудов из-за рассечения, а через несколько дней имитирует раневую экссудат при остром воспалении. Необходимо учитывать, что данная работа посвящена серомам, возникающим после мастэктомии. Известно, что подобные операции сопряжены с массивной лимфореей вследствие лимфодиссекции в области грудной клетки, где естественный лимфоток значительно превышает ток лимфы брюшной стенки.

Обобщая представленные исследования, нами предлагается следующая схема патогенеза серомы (рис. 1*).

Снижение количества тромбоцитов препятствует образованию тромба, а повышение количества лейкоцитов приводит к увеличению концентрации цитокинов и нарушению баланса про- и противовоспалительной систем. Суммарно это ведёт к накоплению лимфы в полости, которая в пик экссудации на 3-5 сутки замещается раневым экссудатом. Такая схема позволяет объединить наблюдения вышеописанных авторов. Обращаем внимание на формирование двух порочных кругов. Первый, связан с истечением лимфы в полость, а второй – с трансудацией жидкой части крови. Замыкая порочные круги, серома формирует самоподдерживающийся механизм, затрудняющий её самостоятельный регресс.

Анализ литературных источников позволил выделить следующие факторы формирования сером:

I. Внешние:

а) физическая травма тканей:

– разрушение лимфатических путей и их коллекторов,

– формирование «мёртвого» пространства участка диссекции,

– механическая диссекция (рассечение клеток и тканей),

– электротравма вследствие применения электрохирургического генератора,

– подвижность инородных тел (в частности, при двигательной активности пациента),

– нарушением трофики (сосудистой и нервной) тканей (особенно при диссекции на границе слоёв);

б) воздействие материалов инородных тел:

– имплантата,

– лигатур,

– дренажа(ей) (оспаривается);

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 2 и 3

Таблица

Сопоставление признаков открытой раны и области имплантации (*Comparison of signs of an open wound and the area of implantation*)

Признак	Открытая рана	Рана области имплантации
Граница сред	рана/повязка	рана/рана
Постоянное Присутствие инородного тела	нет	да
Эвакуация отделяемого	наружу	накопление/всасывание (инвазивное удаление)
Краевая эпителизация	есть	нет
Доступ к ране для лечебного процесса	всегда	отсутствует или значительно ограничен
Вероятность инфицирования (в том числе и внутрибольничной инфекцией)	всегда	инвазивные процедуры (операция, через дренаж, пункции, раскрытие раны)
Смена Микробиоценоза при длительном заживлении	закономерна	маловероятна

в) инфекция области хирургического вмешательства (оспаривается);

II. Внутренние:

а) индекс массы тела,

б) сопутствующие заболевания,

в) возраст (оспаривается).

Рассмотрим подробнее факторы формирования сером, изложенные нами выше.

Операции по выполнению протезирующей пластики однотипны в плане внешних влияний: техники и условий выполнения операции, оперирующих хирургов, оснащения операционной, материала имплантатов и лигатур. Очевидно, что без операции не будет и серомы, однако, возникают они исключительно только у ряда пациентов в практически идентичных внешних условиях, не связанных с самим пациентом. Так, по данным *Westphalen A.P.* и соавт. (2015) вероятность развития сером не зависит от пола, наличия дренажа и силы натяжения лигатур [26]. Не решённым остаётся вопрос о влиянии возраста на образование сером, а индекс массы тела, особенно сочетающийся с метаболическим синдромом, напротив вносит существенный вклад в формирование серозных замкнутых полостей [13,15].

В работе Федорова И.В. и соавт. [10] выявлено, что жидкость обнаруживается не только в пространствах, непосредственно контактирующих с сетчатым имплантатом, но и в подкожной жировой или предбрюшинной клетчатке, например, при расположении эндопротеза между листками влагалища прямой мышцы. Подавляющее число исследований посвящены исключительно внешним факторам. Ни в коем случае мы не преуменьшаем роль внешних факторов, однако учитывая вышеизложенную информацию роль внутренних факторов, связанных с воспалительной экссудативной реакцией на хирургическую агрессию, теоретически явно преобладает и требует более подробного изучения.

Обращает на себя внимание представленная Кузнецовым А.В. и соавт. [6] динамика изменения объёма серомы в зависимости от сроков после операции (рис. 2), которая практически идентична изменениям стадии воспаления в классификации раневого процесса по М.И. Кузину (1977).

С учётом выявленного сходства в клеточном составе раневого экссудата и серомы (*Watt-Boolsen* [25] и *McCaul* [18]), стадий раневого процесса и динамики объёма экссудата (Кузнецов А. В. и соавт., 2011; М.И. Кузин, 1977) нами высказана гипотеза, что область имплантации – это закрытая рана, заживающая по типу вторичного натяжения (задержанное первичное) с инородным телом, а серома – есть ничто иное, как скопление раневого отделяемого в закрытой ране. Отличия открытой раны от раны области имплантации представлены нами в табл.

Хотим привести аналогию. В терминологии острого панкреатита используется термин «острое перипанкреатическое жидкостное скопление» (*Acute Peripancreatic Fluid Collection, Atlanta, 2007, 2012*), которое характеризуется воспалительным неинфекционным генезом, отсутствием некротических масс и ограничивающей стенки из мягких тканей. Мы не рассматриваем в данном случае те скопления, которые возникают вследствие разрушения стенки панкреатических протоков. Образующиеся таким образом острые перипанкреатические жидкостные скопления на раннем этапе заболевания в 50% случаев разрешаются спонтанно [11]. Если подобное жидкостное скопление существует дольше 4 недель, его следует называть псевдокистой и вмешательства показаны только при доказанном инфицировании его содержимого. В противном случае требуется консервативное лечение. Спустя 4 недели, серозная полость ограничивается от окружающих тканей отчетливой капсулой и формируется панкреатическая псевдокиста (*pseudocyst*), при условии, что она содержит только жидкий компонент.

Формирование жидкостных скоплений является следствием локальной и общей системной воспалительной защитной реакции на агрессию. Следствием таких же процессов являются формирование выпота серозными оболочками, формирование абсцесса или инфильтрата. Всё это сопровождается экстравазацией значительного количества жидкости под действием цитокинов. Подобные экссудативно-сосудистые реакции в некоторой степени наблюдаются у всех животных выше высокоорганизованных беспозвоночных, возникших примерно 430-550 млн лет назад, однако в полной мере они представлены только у млекопитающих [3].

Авторы статьи связывают наличие сосудистых реакций с эволюцией цитокинов, однако не стоит забывать и об эволюции сосудистой стенки, но подобных статей найти не удалось. В полной мере экссудативная сосудистая реакция наблюдается исключительно у млекопитающих и, в меньшей степени, у птиц [3]. Например, у пресмыкающихся при практически отсутствующей сосудистой реакции абсцесс разительно отличается от абсцесса млекопитающего (рис. 3). В отличие от млекопитающих, у рептилий гной имеет твёрдую консистенцию, а капсула хорошо развита и практически лишена сосудов. Так, вместо жидкого гнойного экссудата у рептилий образуется масса, состоящая в основном из дегранулированных и дегенерированных гетерофилов [19]. Установлено, что ранние стадии воспалительного ответа на травму у рептилий и млекопитающих аналогичны друг другу. Однако гетерофилез может длиться намного дольше в месте повреждения, чем нейтрофилез у млекопитающих [23].

Универсальность механизмов воспаления даёт нам гипотетическую возможность коррекции генетически закреплённых защитных механизмов регулированием цитокинового профиля в интересах пациента.

По нашему мнению, системное фармакологическое сопровождение операции стало бы идеальным вариантом предупреждения серомы и лечения подобных пациентов без инвазии и вероятности инфицирования продуцируемой в области имплантации жидкости. Так, например, в нашем исследовании [4] было отмечено, что повышенный уровень ИЛ-10 и ФНО- α в крови крысы ассоциированы с увеличением площади жидкостных включений, а приём ксимедона после операции – с ускоренным ростом сосудов и грануляционной ткани, уменьшением жидкостных включений, однако сопряжён с незначимым увеличением риска тканевых кровоизлияний.

Макроскопически вокруг эндопротеза в группе животных, получавших ксимедон, отмечены диапедзные кровоизлияния (рис. 4), по всей видимости, связанные с повышением проницаемости сосудистой стенки. Однако формирование гематом в области имплантации при применении оротата калия или метилурацила не происходило.

При проведении собственных экспериментальных исследований [4] нами в ряде случаев замечен факт формирования стенки жидкостного межклеточного тканевого скопления (рис. 5).

Стоит вновь обратить внимание на исследование Белоконева В.И. и соавторов 2014 года [1], в котором даётся подробное морфологическое описание уже сформированной стенки серомы (неоднозначно указан в статье срок забора материала, по всей видимости к 17 суткам): «Изучение фрагментов удалённых тканей, формирующих основу серомы у 9 пациентов, показало, что стенка её представлена оформленной соединительной тканью с явлениями выраженного фиброза, на внутренней поверхности последней присутствовали значительные наложения

фибрина. Стенка капсулы в основном очагово, а местами диффузно-очагово была инфильтрирована лимфоцитами и/или лейкоцитами. В зоне локализации экссудата имело место разрастание грануляционной ткани, в структуре которой было расположено большое количество гигантских клеток инородных тел с 26–38 ядрами в одной плоскости визуализируемого среза, капилляры многочисленные, резко расширенные. На фоне недостаточной васкуляризации капсулы серомы явления полнокровия, стазов» (рис. 6). Однако в данной работе механизм, этапы и сроки формирования капсулы не указаны.

Точно установить причину формирования стенки или её отсутствия не представляется возможным. Однако структурирование фибробластов в виде стенки для отграничения острого жидкостного включения предположительно может являться этапом образования капсулы (псевдокапсулы) и может служить одной из причин персистенции сером, однако данное предположение требует исследования с более длительным периодом наблюдения.

Ещё одним важным вопросом, который хотели бы поднять на заочное обсуждение в статье – является ли серома осложнением? Предлагаемый нами ответ и прост, и сложен одновременно. Наличие серомы, как уже было отмечено ранее, является эволюционно развившимся генетически закреплённым общепатологическим процессом ответа защитной реакции на агрессию свойственным всем млекопитающим. И.И. Мечников в «Лекциях о сравнительной патологии воспаления» (1892) говорил и об «относительном совершенстве» защитно-приспособительных реакций – целесообразность в природе редко достигает своего идеала, так и воспаление зачастую предстаёт в своем несовершенном виде. Процесс сродни реакции свёртывающей системы на поражение эндотелия сосудов – может выполнять и защитную функцию, предупреждая кровопотерю, однако при нарушениях может усилить кровотечение, или привести к тромбозу. Так и серома, в первом случае является естественной реакцией, а во втором – осложнением.

Приведу цитату из клинических рекомендаций «Послеоперационная вентральная грыжа» 2021 г.: «Послеоперационную серому (скопление серозной жидкости в области операционной раны) можно обнаружить при УЗИ почти у каждого пациента в раннем периоде после пластики грыжевых ворот с использованием эндопротеза. Клиническая выявляемость составляет до 35%. Серома не является осложнением данной операции, а лишь следствием вмешательства и максимально проявляется примерно к 7-му дню и почти у всех пациентов разрешается к 90-му дню после операции. Сверх этого срока серома считается хронической (3–4% случаев). Симптоматическую хроническую серому следует считать осложнением операции».

Таким образом, серома является осложнением лишь в случае клинических проявлений, выходящих

за рамки нормы и требующих коррекции со стороны лечащего врача. Однако, каковы эти критерии нормы в данном случае? Несмотря на огромное количество научных работ, посвящённых серомам, данный вопрос является на настоящий момент открытым и требует подробного изучения и конкретизации.

Обобщая изложенное выше, тезисно можно отметить, что:

– Одними из ведущих факторов в формировании сером являются травмирование тканей и инородные тела, однако они являются только триггером для запуска процессов разбалансирования воспалительного процесса.

– В патогенетическом представлении «область имплантации – закрытая рана с инородным телом, заживающая по типу вторичного натяжения (задержанное первичное)» имеющая самоподдерживающийся механизм за счёт локального накопления медиаторов воспаления.

– Любые инвазивные способы борьбы со сформированным жидкостным скоплением ассоциированы с инфицированием продуцируемой в области имплантации жидкости, таким образом оптимальными способами предупреждения и устранения сером являются воздействия на область имплантации без инвазии.

– Экссудация является одним из ключевых древних естественных защитных общепатологических процессов в сфере воспаления связанный с действием цитокинов в ответ на агрессию. Соответственно считать все серомы осложнением – не корректно. По нашему мнению, серома является осложнением только в случаях необходимости инвазивной коррекции, однако чётких показаний для выполнения такой коррекции на настоящий момент нет.

– Формирование капсулы (псевдокапсулы) серомы вероятно является одним из основных моментов, указывающих на осложненное течение серомы.

– Фармакологическое регулирование воспаления может стать новым механизмом патогенетического воздействия на сам механизм экссудации с целью предупреждения сером, что уже подтверждается результатами исследований.

Заключение. Сутью феномена серомы является реакция воспаления, следовательно совершенствование операционных технологий протезирующей пластики при грыжах живота без воздействия на патогенетические механизмы воспаления не может решить данную проблему на настоящий момент.

PS: Серома области имплантации, является феноменом, а значит, явлением познаваемым, а с позиций научного подхода всё познаваемое неизбежно будет раскрыто и подчинено человеку.

Литература / References

1. Белоконев В.И., Пономарева Ю.В., Пушкин С.Ю., Мелентьева О.Н., Гуляев М.Г. Возможные предикторы и морфологические аспекты развития серомы после пластики грыжи передней брюшной стенки // Новости хирургии. 2014. Т. 22, №6. С. 665–670 /

Belokonev VI, Ponomareva YuV, Pushkin SYu, Melent'eva ON, Gul'yaev MG. Vozmozhnye prediktory i morfologicheskie aspekty razvitiya seromy posle plastiki gryzhi peredney bryushnoy stenki [Possible predictors and morphological aspects of the development of seroma after plastic surgery of a hernia of the anterior abdominal wall]. Novosti khirurgii. 2014;22(6):665–70. Russian.

2. Белянский Л.С., Тодуров И.М., Манойло Н.В. Особенности хирургического лечения дефектов брюшной стенки у больных с массивным повреждением функциональных мышечных комплексов // Герниология. 2007. №3. С. 29–31 / Belyanskiy LS, Todurov IM, Manoylo NV. Osobennosti khirurgicheskogo lecheniya defektov bryushnoy stenki u bol'nykh s massivnym povrezhdeniem funktsional'nykh myshechnykh kompleksov [Features of surgical treatment of abdominal wall defects in patients with massive damage to functional muscle complexes]. Gerniologiya. 2007;(3):29–31. Russian.

3. Гусев Е.Ю., Чернышев В.А. Эволюция воспаления // Цитокины и воспаление. 2012. Т. 11, №4. С. 5–13 / Gusev EYu, Chernyshev VA. Evolyutsiya vospaleniya [Evolution of inflammation]. Tsitokiny i vospalenie. 2012;11(4):5–13. Russian.

4. Измайлов С.Г., Лукьянычев Е.Е., Спиридонов В.И., Панюшкин А.В., Морозова А.И., Багрянцев М.В., Емельянов В.А. Инструментально-фармакологическая комбинация в предупреждении раневой инфекции в неотложной абдоминальной хирургии // Забайкальский медицинский вестник. 2019. № 1. С. 135–143 / Izmaylov SG, Lukoyanychev EE, Spiridonov VI, Panyushkin AV, Morozova AI, Bagryantsev MV, Emel'yanov VA. Instrumental'no-farmakologicheskaya kombinatsiya v preduprezhdenii raneyoy in-fektsii v neotlozhnoy abdominal'noy khirurgii [Instrumental-pharmacological combination in the prevention of wound infection in emergency abdominal surgery]. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. 2019;1:135–43. Russian.

5. Клинические рекомендации. Послеоперационная вентральная грыжа. Ред. коллегия: А.П. Эттингер, А.Л. Шестаков, Б.Ш. Гогия. Москва, 2021. 48 с. / Klinicheskie rekomendatsii. Posleoperatsionnaya ventral'naya gryzha. Red. kollegiya: AP Ettinger, AL Shestakov, B.Sh. Gogiya [Clinical guidelines. Postoperative ventral hernia. Red. Collegium: A.P. Ettinger, A.L. Shestakov, B.S. Gogia]. Moscow; 2021. Russian.

6. Кузнецов А.В., Шестаков В.В., Алексеев Б.В. Ведение пациентов с серомами после грыжесечений в раннем послеоперационном периоде // Acta Biomedica Scientifica. 2011. Т. 1, №2. С. 75–79 / Kuznetsov AV, Shestakov VV, Alekseev BV. Vedenie patients s seromami posle gryzhesecheniy v rannem posleoperatsionnom periode [Management of patients with seromas after hernia sections in the early postoperative period]. Acta Biomedica Scientifica. 2011;1(2):75–9. Russian.

7. Михин И.В., Кухтенко Ю.В., Панчишкин А.С. Большие и гигантские послеоперационные вентральные грыжи: возможности хирургического лечения // Волгогр. Гос. Мед. Ун-та. 2014. №2. С. 8–16 / Mikhin IV, Kukhtenko YuV, Panchishkin AS. Bol'shie i gigantskie posleoperatsionnye ventral'nye gryzhi: vozmozhnosti khirurgicheskogo lecheniya [Large and giant postoperative ventral hernias: possibilities of surgical treatment]. Volgogr. Gos. Med. Un-ta. 2014;2:8–16. Russian.

8. Роткин Е.А., Агаджян В.В., Крылов Ю.М. Герниопластика послеоперационных и рецидивных вентральных грыж с применением сетчатого имплантата // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2010, №5. С. 115–118 / Rot'kin EA, Agadzhyan VV, Krylov YuM. Gernioplastika posleoperatsionnykh i retsidivnykh ventral'nykh gryzh s primeneniem setchatogo implantata [Hernioplasty of postoperative and recurrent ventral hernias using a mesh implant]. Byul. VSNTs SO RAMN. 2010;5:115–8. Russian.

9. Тимербулатов М.В., Тимербулатов Ш.В., Гатауллина Э.З., Валитова Э.Р. Послеоперационные вентральные грыжи: современное состояние проблемы // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т. 8, №5. С. 101–107 / Timerbulatov MV, Timerbulatov ShV, Gataullina EZ, Valitova ER. Posleoperatsionnye ventral'nye gryzhi: sovremennoe sostoyanie problemy [Postoperative ventral hernia: the current state of the problem]. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2013;8(5):101–7. Russian.

10. Федоров И.В., Славин Л.Е., Кочнев А.В., Воронин А.В., Хасанов Н.Ф. Серома, как осложнение хирургии грыж живота // Герниология. 2007. №2. С. 27–29 / Fedorov IV, Slavin LE, Kochnev AV, Voronin AV, Khasanov NF. Seroma, kak oslozhenie khirurgii gryzh zhivota [Seroma as a complication of abdominal hernia surgery]. Gerniologiya. 2007;2:27–9. Russian.

11. Хоха В.М. Скопления при остром панкреатите // Новости хирургии. 2013. Т. 21, №2. С. 111–118 / Khokha VM. Skopleniya pri ostrom pankreatite [Accumulations in acute pancreatitis]. Novosti khirurgii. 2013;21(2):111–8. Russian.

12. Чарышкин А.Л., Фролов А.А. Проблемы герниопластики у больных с послеоперационными вентральными грыжами // Ульяновский мед-биол журнал. 2015. №2. С. 40–47 / Charyshkin AL, Frolov AA. Problemy gernioplastiki u bol'nykh s posleoperatsionnymi ventral'nymi gryzhami [Problems of hernioplasty in patients with postoperative ventral hernias]. Ul'yanovskiy med-biol zhurnal. 2015;2:40-7. Russian.
13. Agrawal A., Ayantunde A.A., Cheung K.L. Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery // ANZ journal of surgery. 2006. Vol. 76, N12. P. 1088–1095 / Agrawal A, Ayantunde AA, Cheung KL. Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. ANZ journal of surgery. 2006;76(12):1088-95.
14. Bonnema J., Van Geel A.N., Ligtenstein D.A., Schmitz P.I., Wiggers T. A prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary dissection for breast cancer // Am J Surg. 1997. Vol. 173, N2. P. 76–79 / Bonnema J, Van Geel AN, Ligtenstein DA, Schmitz PI, Wiggers T. A prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary dissection for breast cancer. Am J Surg. 1997;173(2):76-9.
15. Brooks D.C., Michael-Rosen W.C. Clinical features, diagnosis, and prevention of incisional hernias // UpToDate. 2018. N3. P. 1–16 / Brooks DC, Michael-Rosen WC. Clinical features, diagnosis, and prevention of incisional hernias. UpToDate. 2018;3:1-16.
16. Klink C.D., Binnebösel M., Lucas A.H., Schachtrupp A., Klinge U., Schumpelick V., Junge K. Do drainage liquid characteristics serve as predictors for seroma formation after incisional hernia repair? // Hernia. 2010. Vol. 14, N2. P. 175–179 / Klink CD, Binnebösel M, Lucas AH, Schachtrupp A, Klinge U, Schumpelick V, Junge K. Do drainage liquid characteristics serve as predictors for seroma formation after incisional hernia repair? Hernia. 2010;14(2):175-9.
17. Kocdor M.A., Kilic Yildiz D., Kocdor H., Canda T., Yilmaz O., Oktay G., Harmancioglu O. Effects of locally applied 5-fluorouracil on the prevention of postmastectomy seromas in a rat model // EurSurgRes. 2008. Vol. 40, N3. P. 256–262 / Kocdor MA, Kilic Yildiz D, Kocdor H, Canda T, Yilmaz O, Oktay G, Harmancioglu O. Effects of locally applied 5-fluorouracil on the prevention of postmastectomy seromas in a rat model. EurSurgRes. 2008;40(3):256-62.
18. McCaul J.A., Aslaam A., Spooner R.J., Loudon I., Cavanagh T., Purushotham A.D. A etiology of seroma formation in patients undergoing surgery for breast cancer // Breast. 2000. Vol. 9, N3. P. 144–148 / McCaul JA, Aslaam A, Spooner RJ, Loudon I, Cavanagh T, Purushotham AD. A etiology of seroma formation in patients undergoing surgery for breast cancer. Breast. 2000;9(3):144-8.
19. Montali R.J. Comparative pathology of inflammation in the higher vertebrates (reptiles, birds and mammals) // J Comp Pathol. 1988. Vol. 99, N1. P. 1–26 / Montali RJ. Comparative pathology of inflammation in the higher vertebrates (reptiles, birds and mammals). J Comp Pathol. 1988;99(1):1-26.
20. Plymale M.A., Harris J.W., Davenport D.L., Smith N., Levy S., Roth S.J. Abdominal wall reconstruction: the uncertainty of the impact of drain duration upon outcomes // TheAmSurg. 2016. Vol. 82, N3. P. 207–211 / Plymale MA, Harris JW, Davenport DL, Smith N, Levy S, Roth SJ. Abdominal wall reconstruction: the uncertainty of the impact of drain duration upon outcomes. TheAmSurg. 2016;82(3):207-11.
21. Tadych K., Donegan W.L. Postmastectomy seromas and wound drainage // Surg Gynecol Obstet. 1987. Vol. 165, N6. P. 483–487 / Tadych K, Donegan WL. Postmastectomy seromas and wound drainage. Surg Gynecol Obstet. 1987;165(6):483-7.
22. Torregrosa-Gallud A., Sancho M.J., Bueno-Lledó J., García P.P., Iserte Hernandez J., Bonafé-Diana S., Carreño-Sáenz O., Carbonell-Tatay F. Modified components separation technique: experience treating large, complex ventral hernias at a University Hospital // Hernia. 2017. Vol. 21, N4. P. 601–608 / Torregrosa-Gallud A, Sancho MJ, Bueno-Lledó J, García PP, Iserte Hernandez J, Bonafé-Diana S, Carreño-Sáenz O, Carbonell-Tatay F. Modified components separation technique: experience treating large, complex ventral hernias at a University Hospital. Hernia. 2017;21(4):601-8.
23. Tucunduva M., Borelli P., Silva J.R. Experimental study of induced inflammation in the Brazilian Boa (Boa constrictor constrictor) // J Comp Pathol. 2001. Vol. 125, N2-3. P. 174–181 / Tucunduva M, Borelli P, Silva JR. Experimental study of induced inflammation in the Brazilian Boa (Boa constrictor constrictor). J Comp Pathol. 2001;125(2-3):174-81.
24. Van Bommel A.J., Van de Velde C.J., Schmitz R.F., Liefers G.J. Prevention of seroma formation after axillary dissection in breast cancer: a systematic review // Eur J Surg Oncol. 2011. Vol. 37, N10. P. 829–835 / Van Bommel AJ, Van de Velde CJ, Schmitz RF, Liefers GJ. Prevention of seroma formation after axillary dissection in breast cancer: a systematic review. Eur J Surg Oncol. 2011;37(10):829-35.
25. Watt-Boolsen S., Nielsen V.B., Jensen J., Bak S. Postmastectomy seroma. A study of the nature and origin of seroma after mastectomy // DanMedBull. 1989. Vol. 36, N5. P. 487–489 / Watt-Boolsen S, Nielsen VB, Jensen J, Bak S. Postmastectomy seroma. A study of the nature and origin of seroma after mastectomy. DanMedBull. 1989;36(5):487-9.
26. Westphalen A.P., Araújo A.C., Zacharias P., Rodrigues E.S., Fracaro G.B., Lopes Filho Gde J. Repair of large incisional hernias. To drain or not to drain // Randomized clinical trial. ActaCirBras. 2015. Vol. 30, N12. P. 844–851 / Westphalen AP, Araújo AC, Zacharias P, Rodrigues ES, Fracaro GB, Lopes Filho Gde J. Repair of large incisional hernias. To drain or not to drain. Randomized clinical trial. ActaCirBras. 2015;30(12):844-51.

Библиографическая ссылка:

Лукоянычев Е.Е., Измайлов С.Г., Евсюков Д.А., Никольский В.О., Ротков А.И., Бодров А.А. Феномен серомы области имплантации после протезирующей герниопластики брюшной стенки (литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 6–11. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-6-11. EDN VUHWVU.

Bibliographic reference:

Lukoyanychev EE, Izmailov SG, Evsyukov DA, Nikolsky VO, Rotkov AI, Bodrov AA. Fenomen seromy oblasti implantatsii posle proteziyuyushchey gernioplastiki bryushnoy stenki (literaturnyy obzor) [The phenomenon of serom in the implantation area after prosthetic abdominal wall hernioplasty (literary review)]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:6-11. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-6-11. EDN VUHWVU. Russian.



БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И COVID-19

М.Г. АТАЕВ*, В.Г. ПЕТРОСОВА**, М.М. ИСАХАНОВА*, З.М. ХИДИРИЕВА*, А.К. ГАСАНОВА*, Х.М. МАГОМЕДОВА*

*НИИ экологической медицины им. С.А. Абусева, ул. Абдулы Алиева, д. 1, г. Махачкала, 367000, Россия

**ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Ленина, д. 1, г. Махачкала, 367000, Россия

Аннотация. Цель исследования – оценка влияния сопутствующих болезней нервной системы на исход лечения COVID-19 в стационарных условиях. **Материалы и методы исследования.** Обследовано 1087 больных COVID-19, госпитализированных в больницы г. Махачкалы. Больные были распределены на 2 группы: основная группа имела сопутствующие болезни нервной системы – 106 пациентов; контрольная группа без этих заболеваний – 981 пациент. В структуре сопутствующих болезней нервной системы значатся энцефалопатия, инсульт, полинейропатия и другие. Количественные показатели оценивались с помощью критерия Шапиро-Уилка ($n=50$) или критерия Колмогорова-Смирнова ($n<50$). **Результаты и их обсуждение.** При сопоставлении возраста в зависимости от наличия болезней нервной системы, были установлены статистически значимые различия (в основной группе Me 72 года, в контрольной – Me 62 года; $p<0,001$, U -критерий Манна-Уитни). Среди больных COVID-19 пенсионеры и инвалиды составляли большую часть в основной (86,7%) и контрольной группах (66,2%; $p=0,049$). В основной группе частота развития дыхательной недостаточности и степень ее выраженности выше, чем в контрольной ($p<0,001$; U -критерий Манна-Уитни). Фармакоэпидемиологический анализ лечения COVID-19 показал ухудшение прогноза болезни при назначении больным психолептиков и психоаналептиков ($p=0,001$; χ^2 -критерий Пирсона). Шансы выжить в контрольной группе были выше в 3,5 раза, по сравнению с основной группой, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,134-5,638; $p<0,001$; χ^2 -критерий Пирсона). **Заключение.** Наши исследования свидетельствуют о том, что вовлечение нервной системы при COVID-19 может быть причиной ухудшения течения и прогноза заболевания. Целесообразнее провести дальнейшие углубленные исследования поражения нервной системы при COVID-19, что позволит дополнить имеющиеся на данное время сведения.

Ключевые слова: болезни нервной системы, исход болезни, госпитальная заболеваемость, летальность, COVID-19.

DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM AND COVID-19

M.G. ATAIEV*, V.G. PETROSOVA**, M.M. ISAKHANOVA*, Z.M. HIDIRIEVA*, A.K. HASANOVA*, H.M. MAGOMEDOVA*

*Research Institute of Environmental Medicine named after S.A. Abusueva, st. Abduly Alieva, 1, Makhachkala, 367000, Russia

**Dagestan State Medical University, Russia, Lenin St. 1, Makhachkala, 367000, Russia

Abstract. The research purpose was to assess the impact of concomitant diseases of the nervous system (NNS) on the outcome of COVID-19 treatment in hospitals. **Materials and research methods.** 1087 patients with COVID-19 hospitalized in hospitals in Makhachkala were examined. The patients were divided into 2 groups: the main group had concomitant BNS - 106 patients; the control group without these diseases - 981 patients. The structure of concomitant BNS includes encephalopathy, stroke, polyneuropathy and others. Quantitative indicators were assessed using the Shapiro-Wilk test ($n=50$) or the Kolmogorov-Smirnov test ($n<50$). **Results.** When comparing age depending on the presence of BNS, statistically significant differences were established (in the main group, Me 72 years, in the control group, Me 62 years; $p<0.001$, Mann-Whitney U-test). Among patients with COVID-19, pensioners and disabled people made up the majority in the main (86.7%) and control groups (66.2%; $p=0.049$). In the main group, the incidence of respiratory failure and its severity are higher than in the control group ($p<0.001$; Mann-Whitney U-test). Pharmacological and epidemiological analysis of the treatment of COVID-19 showed a worsening of the prognosis of the disease when patients were prescribed psycholeptics and psychoanaleptics ($p=0.001$; Pearson's Chi-square). The chances of survival in the control group were 3.5 times higher than in the main group, the difference in odds was statistically significant (95% CI: 2.134-5.638; $p<0.001$; Pearson's Chi-square). **Conclusion.** Our studies suggest that the involvement of the nervous system in COVID-19 may be the cause of the worsening of the course and prognosis of the disease. It is more expedient to conduct further in-depth studies of the damage to the nervous system in COVID-19, which will supplement the information currently available.

Keywords: diseases of the nervous system, outcome of the disease, hospital morbidity, mortality, COVID-19.

Введение. Вирус SARS-CoV-2 поражает не только респираторный тракт, но и другие системы организма, в том числе нервную систему [7,11]. Результаты исследований позволили выдвинуть ряд возможных механизмов развития болезней нервной системы (БНС) на фоне COVID-19. Существует предположение, что вирус SARS-CoV-2 проникает в центральную нервную систему (ЦНС) через обонятельный нерв [2]. По данным других исследователей, поражение нервной системы при COVID-19 связано с

развитием цитокинового шторма, что повышает проницаемость гистогематического барьера между кровеносной системой и ЦНС, создавая возможность проникновения вирусам, бактериям и воспалительным агентам в структуры ЦНС [5].

В основе нейропатий при COVID-19 может быть васкулит и тромбоз с развитием энцефаломиелита [3] с обнаружением антифосфолипидных [6] и миелинолигодендротических гликопротеиновых антител [10].

По результатам исследований, к специфичным симптомам поражения нервной системы при в

острой фазе COVID-19 относятся: нарушение вкуса и обоняния, ишемический или геморрагический инсульт, церебральный венозный тромбоз [8,9].

Описано наличие неврологической общезмозговой симптоматики в период манифестации COVID-19 у 36,4% больных в виде спутанности сознания, головной боли (13,1%), тошноты, рвоты, судорог, головокружения (16,8%), нарушение обоняния (5,1%), вкуса (5,6%), эпилептических приступов (20%), «скелетно-мышечных синдромов» (10,7%), изменений психического статуса (15%), а также в виде атаксии и острого цереброваскулярного синдрома. Неврологические симптомы чаще встречались среди пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания – 75,7% больных, имеющих коморбидную патологию (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет) [4].

Согласно последним публикациям, этот вирус вызывает целый спектр неврологических осложнений: вирусный энцефалит, менингоэнцефалит, ишемический и геморрагический инсульты [1]. Наиболее часто наблюдаемые поражения нервной системы – цереброваскулярные расстройства.

Цель исследования – оценить влияние сопутствующих БНС на исход лечения COVID-19 в условиях стационара в Республике Дагестан.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 1087 больных COVID-19, госпитализированных в городские стационары Махачкалы. Из них у 106 (9,8%) были выявлены различные сопутствующие БНС: энцефалопатия, инсульт, полинейропатия и другие.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.7 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Результаты и их обсуждение. Нами был выполнен анализ возраста больных COVID-19 в зависимости от наличия БНС. Исходя из полученных данных при сопоставлении возраста в зависимости от болезней нервной системы, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$; *U-критерий Манна-Уитни*) (табл. 1).

Таблица 1

Анализ возраста в зависимости от болезней нервной системы

Болезни нервной системы	Возраст (лет)			p
	Me	Q_1-Q_3	n	
Имеются	72,0	62,0-82,0	106	< 0,001
Отсутствуют	62,0	52,0-70,0	981	

При сравнительной оценке экологических зон места жительства больных в зависимости от наличия БНС, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,292$; *Хи-квадрат Пирсона*). При оценке уровня образования пациентов в зависимости

от БНС, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,010$).

Исходя из полученных данных при сопоставлении занятости в зависимости от БНС, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,049$; *Хи-квадрат Пирсона*). Среди больных COVID-19 с сопутствующими БНС пенсионеры и инвалиды составляли большую часть в основной (86,7%) и контрольной (66,2%) группах (табл. 2).

Таблица 2

Анализ занятости в зависимости от болезней нервной системы в Республике Дагестан [n (%)]

Занятость	Болезни нервной системы		p
	Имеются	Отсутствуют	
Рабочие	2 (2,9)	16 (3,7)	0,049
Служащие	1 (1,5)	18 (4,1)	
Руководители	1 (1,5)	16 (3,7)	
Медики	3 (4,4)	41 (9,4)	
Преподаватели	2 (2,9)	24 (5,5)	
Специалисты	0 (0,0)	28 (6,4)	
Пенсионеры	47 (69,1)	203 (46,7)	
Обучающиеся	0 (0,0)	4 (0,9)	
Инвалиды	12 (17,6)	85 (19,5)	

Исходя из полученных данных при сопоставлении инвалидности в зависимости от БНС, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,050$; *U-критерий Манна-Уитни*).

При оценке частоты основных заболеваний в зависимости от наличия БНС, были выявлены существенные различия ($p = 0,008$; *Хи-квадрат Пирсона*). Также между группами больных COVID-19 по тяжести течения основного заболевания были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Исходя из полученных данных при оценке пневмонии в зависимости от БНС, были выявлены существенные различия ($p < 0,001$). Ковидная пневмония достоверно чаще выявлялась в основной группе (95,3%) по сравнению с контрольной (88,4%) (табл. 3).

Таблица 3

Анализ пневмонии в зависимости от болезней нервной системы в Республике Дагестан

Пневмония	Болезни нервной системы		p
	Имеются	Отсутствуют	
/12.8 Другая вирусная пневмония	101 (95,3)	867 (88,4)	<0,001
/12.9 Вирусная пневмония неуточненная	5 (4,7)	12 (1,2)	
/18.8 Другая пневмония	0 (0,0)	102 (10,4)	

При сопоставлении частоты развития *острого респираторного дистресс-синдрома* (ОРДС) ($p = 0,249$; *Хи-квадрат Пирсона*), септического шока ($p = 0,143$; *Точный критерий Фишера*), цитокинового шторма ($p = 0,709$; *Хи-квадрат Пирсона*) и *тромбоэмболии легочной артерии* (ТЭЛА) ($p = 0,054$; *Хи-квадрат Пирсона*) в зависимости от наличия БНС, не удалось выявить статистически значимых различий.

При оценке частоты развития *дыхательной недостаточности* (ДН) между группами больных COVID-19 были установлены существенные различия ($p<0,001$; *U-критерий Манна-Уитни*).

Был проведен фармакоэпидемиологический анализ психолептиков при лечении COVID-19 в зависимости от наличия БНС. Исходя из полученных данных при анализе психолептиков между группами больных были выявлены существенные различия ($p=0,001$; *Хи-квадрат Пирсона*). Шансы не получавших психолептики в контрольной группе были выше в 2,3 раза, по сравнению с основной группой, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,367-3,885).

Исходя из полученных данных при сравнении частоты назначения психоаналептиков в зависимости от наличия БНС, были выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$; *Хи-квадрат Пирсона*). Шансы не получавших психоаналептики в контрольной группе были выше в 4,9 раза, по сравнению с основной группой, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 3,113-7,672).

Был выполнен анализ исходов COVID-19 в зависимости от наличия БНС. Исходя из полученных данных при анализе летальности между группами были установлены существенные различия ($p<0,001$; *Хи-квадрат Пирсона*). Шансы выжить в контрольной группе были выше в 3,5 раза, по сравнению с основной группой, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,134-5,638) (табл. 4).

Таблица 4

Анализ летальности в зависимости от болезней нервной системы

Исход	Болезни нервной системы		p
	Имеются	Отсутствуют	
Выздоровление	0 (0,0)	22 (2,2)	<0,001
Улучшение	20 (18,9)	430 (43,8)	
Без изменения	1 (0,9)	15 (1,5)	
Ухудшение	1 (0,9)	1 (0,1)	
Смерть	84 (79,2)	513 (52,3)	

Заключение. При сопоставлении возраста пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия БНС, был установлен статистически значимо большой возраст в группе с сопутствующими БНС по сравнению с контрольной группой (72 года против 62 лет; $p<0,001$).

Другим фактором риска развития опутствующих БНС при COVID-19 являются пенсионный возраст и наличие инвалидности, которые составили большую часть в основной группе (86,7%), а в контрольной группе (66,2%; $p=0,049$).

Ковидная пневмония достоверно чаще выявлялась в основной группе (95,3%) по сравнению с контрольной (88,4%; $p=0,032$).

При оценке частоты развития ДН между группами больных COVID-19 была установлена высокая частота ее развития в основной группе и степень ее

выраженности выше, чем в контрольной ($p<0,001$; *U-критерий Манна-Уитни*).

Проведенный фармакоэпидемиологический анализ лечения COVID-19 показал ухудшение прогноза болезни при назначении больным психолептиков и психоаналептиков ($p=0,001$; *Хи-квадрат Пирсона*).

Шансы выжить в контрольной группе были выше в 3,5 раза, по сравнению с основной группой, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,134-5,638; $p<0,001$; *Хи-квадрат Пирсона*).

Проведенное нами исследование свидетельствует о том, что неврологические расстройства могут быть причиной ухудшения течения и исхода COVID-19. Несомненно, необходимы дальнейшие углубленные исследования поражения нервной системы при COVID-19, что позволит во многом дополнить имеющиеся на сегодня сведения.

Конфликт интересов не заявляется.

Литература / References

1. Бахлаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19: этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клиническая практика 2020. Т. 11, №1. С. 7–20 / Baklaushev VP, Kulemzin SV, Gorchakov AA, Lesnyak VN, Yusubaliyeva GM, Sotnikova AG. COVID-19: etiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie [COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment]. Clinical Practice 2020;11(1):7–20. Russian.
2. Воробьев П.А., Воробьев А.П., Краснова Л.С. Поражение центральной нервной системы при инфекции, вызванной вирусом COVID-19 // Клиническая геронтология. 2020. №9–10. С. 26–27 / Vorobyov PA, Vorobyov AP, Krasnova LS. Porazhenie tsentral'noy nervnoy sistemy pri infektsii, vyzvannoy virusom COVID-19 [Damage to the central nervous system in infection caused by the COVID-19 virus]. Wedge. gerontology. 2020;9–10:26–7. Russian.
3. Заратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. М.: ДЗМ, 2020. / Zaratyants OV, Samsonova MV, Mikhaleva LM. Patologicheskaya anatomiya COVID-19: Atlas. [Pathological anatomy of COVID-19]. Moscow: DZM; 2020. Russian.
4. Новикова Л.Б., Аюбян А.П., Шарапова К.М., Латыпова Р.Ф. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19 // Артериальная гипертензия. 2020. Vol. 26, N3. P. 317–326. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326 / Novikova LB, Akopian AP, Sharapova K.M., Latypova R.F. Neurological and mental disorders associated with COVID-19. Arterial hypertension. 2020;26(3):317–26. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326. Russian.
5. Bohmwald K. Coronaviruses: a challenge of today and a call for extended human postmortem brain analyses // Journal of Neural Transmission. 2020. Vol. 127. P. 1217–1228 / Bohmwald K. Coronaviruses: a challenge of today and a call for extended human postmortem brain analyses. Journal of Neural Transmission. 2020;127:1217–28.
6. Bowles L., Platton S., Yartey N. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with COVID-19 // N Engl J Med. 2020. Vol. 383, N3. P. 288–290. DOI: 10.1056/NEJMc2013656 / Bowles L, Platton S, Yartey N. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with COVID-19. N Engl J Med. 2020;383(3):288–90. DOI: 10.1056/NEJMc2013656.
7. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // J Med Virol. 2020. Vol. 92, N6. P. 552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728 / Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol. 2020;92(6):552–5. DOI: 10.1002/jmv.25728.
8. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // JAMA Neurol. 2020. Vol. 77, N6. P. 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020 / Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in

Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77(6):683-90. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.

9. Mao R. Expert consensus on diagnosis and treatment of COVID-19 digestive system // Chin J Nat Med. 2020. Vol. 100. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200308-00645 / Mao R. Expert consensus on diagnosis and treatment of COVID-19 digestive system. Chin J Nat Med. 2020;100. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200308-00645.

10. Pinto A.A., Carroll L.S., Nar V. CNS inflammatory vasculopathy with antemyelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in COVID19 // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020. Vol. 7, N5. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000813 / Pinto AA, Carroll LS, Nar V. CNS

inflammatory vasculopathy with antemyelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in COVID19. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(5). DOI: 10.1212/NXI.0000000000000813.

11. Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19 and Anosmia // JAMA Neurol. 2020. Vol. 77, N8. P. 1028–1029. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2125 / Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. JAMA Neurol. 2020;77(8):1028-9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2125.

Библиографическая ссылка:

Атаев М.Г., Петросова В.Г., Исаханова М.М., Хидириева З.М., Гасанова А.К., Магомедова Х.М. Болезни нервной системы и COVID-19 // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 12–15. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-12-15. EDN VHWNGE.

Bibliographic reference:

Ataev MG, Petrosova VG, Isakhanova MM, Hidirieva ZM, Hasanova AK, Magomedova HM. Bolezni nervnoy sistemy i COVID-19 [Diseases of the nervous system and COVID-19]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:12-15. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-12-15. EDN VHWNGE. Russian.

УДК: 616.89 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-16-21 EDN FFWUWB

**БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ
И ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ И РЕАБИЛИТАЦИИ
(обзор литературы)**

В.Г. ЗИЛОВ, Л.В. СМЕКАЛКИНА, А.И. МЕЛЬНИКОВ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8, строение 2, г. Москва, 119991, Россия, тел.: +7(499) 248-05-53

Аннотация. Цель работы – статья посвящена изучению существующих и перспективных методов лечения и реабилитации Болезни Альцгеймера. Проведенный анализ данных в статье показывает, что БА на сегодняшний день является одним из самых распространенных заболеваний головного мозга у людей пожилого возраста. Несмотря на высокую распространенность данного заболевания в настоящее время не существует лекарств, способных вылечить эту патологию, но некоторые существующие терапевтические методы лечения на ранней стадии могут задержать развитие Болезни Альцгеймера. Так же наряду с общепринятыми стандартами медикаментозной терапии, в последнее время активно обсуждаются и разрабатываются новые методы нелекарственной коррекции симптомов Болезни Альцгеймера. Неоднозначность мнений российских и зарубежных авторов относительно эффективности отдельных методов воздействия и способов их сочетанного использования диктует необходимость дальнейших исследований в этой области. В данной статье также рассмотрен вопрос о необходимости совершенствования оказания лечебной и реабилитационной помощи пациентам с Болезнью Альцгеймера.

Ключевые слова: память, деменция, лечение, реабилитация, клиника, болезнь Альцгеймера.

**ALZHEIMER'S DISEASE: ANALYSIS OF MODERN
AND PERSPECTIVE APPROACHES TO TREATMENT AND
REHABILITATION
(review of the literature)**

V.G. ZILOV, L.V. SMEKALKINA, A.I. MELNIKOV

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Trubeckaya Str., 8, building 2, Moscow, 119991, Russia, call: +7(499) 248-05-53*

Abstract. The research purpose is to study the existing and perspective methods of treatment and rehabilitation of Alzheimer's disease. The data analysis performed in this article shows that Alzheimer's disease is currently one of the most common brain diseases among the elderly. Despite wide spread of this disease, nowadays there is no cure for this pathology. However, some existing therapeutic methods of treatment can delay the development of Alzheimer's disease on an early stage. Also, along with the common standards of medicament treatment, new methods of non-medicinal correction of Alzheimer's disease symptoms have been actively discussed and developed recently. Ambiguity of opinions of Russian and foreign authors regarding effectiveness of certain methods of treatment and the ways of their combined use, demands further necessity of research in this sphere. This article also looks at the necessity of development of treatment and rehabilitation of patients with Alzheimer's disease.

Keywords: memory, dementia, treatment, rehabilitation, clinic, Alzheimer's disease.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения и Международной ассоциации общества болезни Альцгеймера (БА) (*Alzheimer's Disease International*) общее число больных в мире, страдающих деменцией в 2013 г. составило 44,5 млн. человек, к 2030 г. оно вырастет до 75,5 млн. человек, а к 2050-му – до 135,5 млн. человек. При этом на долю БА приходится от 50 до 70% пациентов, но эксперты считают такую статистику заниженной, так как в неразвитых странах данный показатель трудно установить [1].

Средняя продолжительность жизни человека в возрасте 65 лет и старше с диагнозом БА составляет от 4 до 8 лет. Некоторые могут жить до 20 лет после первых признаков заболевания. Несмотря на снижение смертности от сердечно-сосудистой патологии (-8%), рака молочной железы (-2,6%), инсульта (-10,6%) смертность при БА продолжает расти, увеличиваясь

на 11% за год. Наиболее распространенной причиной смерти при БА является пневмония [5].

В настоящее время нет известных лекарств для лечения БА, но некоторые терапевтические методы лечения на ранней стадии могут задержать её развитие [28].

Подходы к лечению и реабилитации БА. Препарат последнего поколения *ингибитор ацетилхолинэстеразы (АХЭ) – ривастигмин*, торговое название (экселон) – псевдообратимый ингибитор АХЭ карбаматного типа, имеющий селективное действие на ацетилхолинэстеразу в ЦНС, успешно прошел клинические испытания в США и Европе в двух больших мультицентровых (двойных слепых) исследованиях. *Ривастигмин* имеет существенные преимущества перед другими антихолинэстеразными средствами: во-первых, метаболизм его происходит как в печени, так

и в кишечнике в отличие от других антихолинэстеразных средств. Во-вторых, *ривастигмин* является «псевдо-необратимым» ингибитором ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы. В-третьих, период его полувыведения очень короткий (1–2 часа для перорального и 3–4 часа для трансдермального введения), при этом *донепезил* имеет длительный период полувыведения – 70 часов, а галантамин – от 6 до 8 часов, но продолжительность действия *ривастигмина* больше, так как ацетилхолинэстераза и бутирилхолинэстераза блокируются примерно на 8,5 и 3,5 часа соответственно. Однако, не смотря на то, что треть пациентов, применявших *ривастигмин* имели ощутимые преимущества над другими препаратами из данной группы, у одной трети пациентов с БА отмечалось ухудшение симптоматики заболевания в течение первых 6 месяцев, а 29% пациентов прекратили лечение из-за его побочных эффектов [3].

Для лечения БА на средних и тяжелых стадиях применяют *мемантин*, который является неконкурентным антагонистом *NMDA*-глутаматных рецепторов, замедляет глутаматергическую нейротрансмиссию и прогрессирование нейродегенеративных процессов, оказывает нейромодулирующее действие, помогает нормализовать психическую активность, улучшает память, повышает способность к концентрации внимания, коррекции двигательных нарушений. *Мемантин* был одобрен *FDA* для умеренной и тяжелой АД как в виде монотерапии, так и в сочетании с ацетилхолинэстеразными средствами. Их комбинация приносит пользу пациентам с обычно аддитивными эффектами без какого-либо усиления побочных эффектов [31].

Нейротрофические факторы играют ключевую роль в развитии, дифференцировке, синаптогенезе, выживании нейронов головного мозга и в процессах их адаптации к внешним воздействиям. Открытие нейротрофических эффектов церебролизина, сходных с активностью *BDNF*, вызвало новый интерес к этому препарату [7]. Церебролизин представляет собой концентрат, полученный из коркового вещества головного мозга свиней. Он содержит низкомолекулярные (меньше 10 кДа) биологически активные нейропептиды, аналогичные нейротрофическим факторам (*NGF*, *CNTF*, *GNTF*, *IGF-1*, *IGF-2*), и свободные аминокислоты. Биологически активные нейропептиды препарата способны проникать через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) и непосредственно поступать к нервным клеткам в условиях периферического введения, в отличие от факторов роста нервов, крупные молекулы которых с трудом проникают в ЦНС. За счет действия аналогов нейротрофинов церебролизин способен активировать: комплекс естественных биологических механизмов, регулируемых нейротрофическими факторами, с помощью которых клеткой непрерывно поддерживаются нормальные, запрограммированные в ДНК, процессы роста, развития, функционирования; процессы

нейропротекции – комплекса механизмов, обеспечивающих защиту клетки от повреждающих факторов, а также процессы; нейропластичности – способность нейронов и нейронных сетей изменять функционирование и существующие связи (спраутинг, арборизация, синаптогенез) в ответ на стимулы, такие как обучение, новый опыт или повреждение; нейрогенеза – процесса формирования новых клеток нервной ткани из стволовых клеток.

Антипсихотики и антидепрессанты остаются основными препаратами для лечения поведенческих и психологических симптомов деменции. Фармакологические подходы к лечению психических симптомов при БА очень индивидуальны и изменчивы, в зависимости от сопутствующих заболеваний, стадии заболевания и тяжести симптомов [2].

Полипрагмазия у пожилых пациентов с деменцией обычна. Антихолинергические и седативные препараты обычно используются не по назначению. Необоснованное назначение антипсихотических препаратов следует избегать у когнитивно уязвимых пожилых людей из-за их потенциальных неблагоприятных когнитивных эффектов [14].

Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине Эрик Кандел в своей книге «В поисках памяти: Возникновение новой науки о человеческой психике» рассматривает вариант использования антидепрессантов группы СИОЗС не только в качестве препаратов для снятия симптомов депрессии, тревоги, повышенного напряжения, но и в качестве средств, которые воздействуют на механизм нейрогенеза. Имеются научные работы, которые показывают, что при использовании препаратов группы СИОЗС усиливается нейрогенез, однако механизм действия остается не ясен. На сегодняшний день можно четко утверждать, что *5-HT* и *BDNF* считаются главными «игроками» в механизмах нейрогенеза и нейропластичности [15].

В лечении и реабилитации БА активно применяют психотерапию. Наиболее применяемым методом при БА – когнитивная психотерапия. Метод хорошо изучен, представляет собой наиболее надежную альтернативу и дополнение к фармакологическому лечению при деменции. Когнитивную психотерапию при БА обычно разделяют на 3 вида: когнитивную стимуляцию (КС), когнитивную тренировку (КТ) и когнитивную реабилитацию (КР) [10].

В нескольких исследованиях сообщалось об улучшении общего когнитивного функционирования у пациентов с легкой и умеренной деменцией после сеансов КС. Терапия КС была предложена в качестве структурированного и методологически обоснованного протокола. На сегодняшний день КС считается научно обоснованным методом при лечении деменции при БА, в том числе и сосудистой деменции. Несмотря на все трудности связанные с проведением КС интерес к данному методу растет [8].

Данные по КТ для людей с деменцией менее надежны. Исследования показали, что КТ может

улучшить у пациента выполнение заданий и упражнений во время сеансов, но в повседневной деятельности результаты не закрепляются [17].

Так же исследования показали, что связь между КС и КТ не приводила к лучшим результатам, чем отдельные вмешательства [18].

Когнитивную реабилитацию редко применяют при БА, так как использование данного метода затруднено при данной патологии [33].

Учитывая наличие психических симптомов (галлюцинации, бреда, сниженного настроения, беспокойства, апатии, агрессии, возбуждения, расторможения, блуждания, социальное или сексуального неприемлемого поведения) в структуре деменции при БА, а также обеспокоенность пациентов и их родственников по поводу безопасности медикаментозного лечения, целесообразно использовать индивидуальный и личностно-ориентированный психотерапевтический подход. Во многих рекомендациях подчеркивалось, что лечение тревожных и депрессивных симптомов должно быть неотъемлемой частью лечения БА и других деменций [11].

Трудотерапия так же эффективна в качестве инструмента для снижения психических симптомов деменции при БА, улучшая физическую работоспособность, качество жизни, снижая эмоциональное напряжение, улучшая настроение [13].

Активно в лечении БА используют различные техники фитотерапии. Потенциальные эффекты эфирных масел различны, включая содействие расслаблению и сну, облегчению боли. Проводились исследования с положительными результатами, применяя ароматерапию для устранения психических симптомов при БА, нарушений сна и стимулирования мотивационного поведения [29].

Существует обширная литература, в которой сообщается о важности и преимуществах музыкотерапии для пациентов пожилого возраста включая пациентов с деменцией при БА. Исследования показали, что звук может оказывать значительное воздействие на мозг, активируя большое количество корковых и подкорковых областей [4]. Не смотря на большое количество исследований в данном направлении существуют и исследования, опровергающие эффективность лечения деменции при БА музыкотерапией [23].

Помимо медикаментозной терапии и психотерапии существует множество простых способов сохранять независимость и бороться со снижением памяти – такие как электронные средства напоминания, календари, часы, органайзер для таблеток. Подтверждено, что диета, физические упражнения и интенсивная социальная жизнь помогают предотвратить снижение когнитивных способностей [12].

В лечении БА используют различные диеты, такие как кетогенная диета, *MIND* диета [24] и т.д. Однако убедительных доказательств в многочисленных исследованиях эффективности лечения данными методиками в качестве монотерапии не выявлено. В качестве использования в комплексной терапии, как

вспомогательный метод, является перспективным направлением.

Известно, что экологические стимулы запускают активацию *BDNF* и нейрогенез, стимулируя нейронную пластичность. Ряд исследований показали связь между досугом и заболеваемостью БА. У лиц, занимающихся многочисленными видами досуга, риск развития БА значительно ниже [21].

В век компьютерных технологий и интернета активно развивается во всем мире телемедицина. В лечении БА телемедицина действительно в скором будущем может обеспечить полноценную помощь на дому, помогать людям БА сохранить свою независимость и продолжать жить в своих домах, получая помощь и контроль круглосуточно при этом не тратя времени на поездки к врачу, тем самым повышая свою безопасность и снимая нагрузку с родственников и социальной службы, улучшить клинические результаты и снизить нагрузку с общемедицинской сети. Уже сейчас в развитых странах телемедицину помимо диагностической оценки и дистанционного осмотра врачом, используют с целью интернет-информационных групп и групп поддержки, роботов-компаньонов, дистанционного контроля за симптомами БА с использованием смартфонов и обучению когнитивной реабилитации [27].

Перспективные методы лечения.

Одним из перспективных направлений лечения БА является иммунотерапия. Данный метод, направленный против бета-амилоидного белка, является возможным способом замедления развития БА. В отличие от обычной вакцинации, осуществляемой заранее, в случае этого заболевания вакцина вводится уже после установления диагноза. Согласно концепции исследователей, иммунная система пациента должна распознавать и атаковать отложения амилоида, уменьшая их размеры и облегчая течение болезни.

Существует несколько направлений иммунотерапии:

Активная иммунотерапия.

Основная концепция активной иммунизации состоит в том, чтобы стимулировать иммунную систему к распознаванию антигена как чужеродного белка, чтобы создать ответ на него. В исследовании при иммунизации старых мышей эффективно замедлялось прогрессирование образования бляшек. Первое исследование на людях по активной иммунотерапии было проведено 1999 году. В исследование были включены 372 пациента. Несмотря на значительное «очищение» бляшек гиппокампа от бета-амилоида и снижение их плотности, а также снижение фосфорилированного тау белка по сравнению с контрольной группой пациентов с БА, а также улучшения когнитивных показателей, исследование было приостановлено на 2-м этапе, после того как четыре пациента заболели менингоэнцефалитом [30].

На сегодняшний день существует четвертая стратегия активной иммунизации – комбинирован-

ная вакцинация шаперона *aSyn / Grp 94*. При исследовании на мышах с использованием данной стратегии в ЦНС наблюдалось сильное подавление активации микроглии в черной субстанции и полосатом теле [18]. Четвертая стратегия активной иммунизации изучалась только в первой фазе клинических испытаний на людях.

Пассивная иммунотерапия.

Основана на нескольких этапах:

1. Идентифицирование эпитопа (антигенная детерминанта) в лаборатории;
2. Генерирование антитела *ex vivo*;
3. Непосредственное введение генерированного антитела в пациента.

Этот подход был успешен в клинике для лечения ряда заболеваний, включая аутоиммунные расстройства, рак и отторжение трансплантата. Опыт при использовании терапии моноклональными антителами для терапии человека стали использовать для лечения неврологических расстройств, в том числе для БА [19].

На сегодняшний день многие иммунотерапевтические подходы не смогли повлиять на значительные улучшения у пациентов с БА от легкой до умеренной степени тяжести, точная причина неудачи не известна. Для объяснения отсутствия успеха были выдвинуты две гипотезы: первая – плохое поглощение моноклональных антител к ЦНС через ГЭБ; и вторая – лечение пациентов начиналось слишком поздно в прогрессировании БА. Новые испытания пассивной иммунотерапии по всей видимости будут направлены на раннее диагностирование БА и решение вопроса возможно ли лечение пассивной иммунотерапией на ранних стадиях заболевания замедлить или остановить прогрессирование БА. Сегодня все предпосылки для этого есть. Клинические испытания показывают хорошую безопасность и переносимость при выработке титра антител, и данный момент испытания находятся на втором этапе [26].

Несмотря на отсутствие достигнутого эффекта в лечении БА путем иммунотерапии, ученые находятся на пути к ответам на важные вопросы в данном направлении, более того в настоящее время проводится несколько клинических испытаний на людях с амбициозными ожиданиями. И какими бы не были результаты исследований, они в любом случае приведут к важным базовым выводам в данной проблеме [6].

Кроме того, несмотря на большое количество литературы и несколько убедительных гипотез, все еще предполагают, что антидиабетическая терапия имеет потенциал в качестве лечения деменции [16]. Сотни исследований посвящены изучению в какой степени противодиабетические препараты могут влиять на патологию головного мозга – особенно на признаки БА. Большинство исследований, которые проводились на животных, указывало на потенциальные преимущества при патологии амилоида, тау патологии, синапсов, окислительный стресс, нейрогенез, нейровоспаление, и когнитивные функции [25].

Однако многочисленные исследования использования антидиабетической терапии для лечения БА не подтвердили положительного эффекта и большинство исследований было приостановлено в начале лечения в связи с рисками смертности или спустя 48 месяцев в связи с малой эффективностью. Часть научного сообщества связывает неэффективность антидиабетической терапии в связи с применением данного метода на поздних стадиях развития БА. Связь между сахарным диабетом 2 типа и БА на сегодняшний день остается жизнеспособной областью для исследований и разработок [7].

Повышенное накопление или дисгомеостаз ионов металлов, таких как железо, медь и цинк было связано с патофизиологией БА. На основании данной теории активно начали изучать препарат Деферипрон, который является хелатирующим агентом железа. В настоящее время он проходит вторую фазу испытаний с участием пациентов в продромальной и легкой стадии БА [9].

Еще одним направлением стало изучение противосудорожных средств в качестве возможной терапии БА. Препаратом выбора стал *Леветирацетам*, который одобрен для использования при других показаниях, проходит клинические испытания в третьей фазе как повторно используемый агент [32]. Предполагается, что он снижает нейронную гиперактивность, индуцированную β -амилоида.

Разрабатываются лекарственные препараты, которые позволяют непосредственно влиять на первичную проблему БА – процесс концентрации амилоидов. Речь идет о так называемой антиамилоидной терапии, которая основана на введении антител, препятствующих синтезу амилоида или же приводящих к его разрушению. Это могут быть как антитела непосредственно к амилоиду, так и антитела к ферментам, участвующим в его синтезе. В предварительном клиническом испытании был показан положительный эффект внутривенного введения *очищенного донорского иммуноглобулина*. Однако в связи с частыми аллергическими реакциями данная методика большого распространения не получила и находится в стадии доработки [20].

Учитывая существование теории о наличии в патогенезе БА нейровоспалительных механизмов, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, блокаторов активации комплемента и других противовоспалительных агентов могут откладывать клиническое начало БА, если они своевременны и длительно применяются (например, при ревматоидном артрите) [22].

Несмотря на достигнутые достижения в медицине и в частности в лечении БА, пока не существует окончательно подтвержденного способа лечения, который помог бы предотвратить или существенно замедлить прогрессирование болезни. Также ни один новый препарат не был одобрен FDA для лечения БА с 2003 года, даже учитывая длительные и дорогостоящие испытания [14]. Более 200 исследовательских

проектов за последнее десятилетия провалились или были приостановлены в связи с недостатком финансирования. Врачи все еще вынуждены лечить нейродегенеративные заболевания, не зная, как правило, внутренних причин тех нарушений обмена веществ и энергии, которые их вызывают. Медицина остро нуждается в устранении белых пятен на биохимической карте клетки. Несмотря на сложности, медицина обязана разрабатывать и внедрять новые методы профилактики и реабилитации пациентов, опираясь на имеющиеся сведения и клинический опыт.

Заключение. На основании изученных материалов, представленных российскими и зарубежными авторами, получены данные о высокой распространённости Болезни Альцгеймера и недостаточной эффективности отдельных методов воздействия и способов их сочетанного использования при данной патологии. С учётом увеличивающейся продолжительности жизни человека и отсутствия корректных лекарственных препаратов, способных значительно уменьшить симптоматику БА, необходима разработка новых методов лечения и реабилитации этого контингента больных.

Литература / References

1. Гаврилова С.И. Предементная стадия болезни Альцгеймера: современные подходы к диагностике и фармакотерапии // Доктор.Ру. 2017. № 8 (137). С. 44–49 / Gavrilova S.I. Predementnaya stadiya bolezni Al'tsgeymera: sovremennyye podkhody k diagnostike i farmakoterapii [Pre-dementia stage of Alzheimer's disease: modern approaches to diagnosis and pharmacotherapy]. Doktor.Ru. 2017;8(137):44-9. Russian.
2. Гаврилова С.И. Руководство по гериатрической психиатрии. М.: Пульс, 2011. 380 с. / Gavrilov's S.I. Rukovodstvo po geriatricheskoy psikiatrii [Guide to geriatric psychiatry]. Moscow: Pulse; 2011. Russian.
3. Atri A. Current and future treatments in Alzheimer's disease // Semin Neurol. 2019. Vol. 39. P. 227–240 / Atri A. Current and future treatments in Alzheimer's disease. Semin Neurol. 2019;39:227-40.
4. Baird A., Samson S. Music and dementia // Prog Brain Res. 2015. Vol. 217. P. 207–235. DOI: 10.1016/bs.pbr.2014.11.028 / Baird A., Samson S. Music and dementia. Prog Brain Res. 2015;217:207-35. DOI: 10.1016/bs.pbr.2014.11.028.
5. Barnes J., Bartlett J.W., Wolk D.A., van der Flier W.M., Frost C. Disease Course Varies According to Age and Symptom Length in Alzheimer's Disease // J. Alzheimers Dis. 2018. Vol. 64, N2. P. 631–642 / Barnes J., Bartlett J.W., Wolk D.A., van der Flier W.M., Frost C. Disease Course Varies According to Age and Symptom Length in Alzheimer's Disease. J. Alzheimers Dis. 2018;64(2):631-42.
6. Bendlin B.B. Antidiabetic therapies and Alzheimer disease // Dialogues Clin Neurosci. 2019. Vol. 21, N1. P. 83–91 / Bendlin B.B. Antidiabetic therapies and Alzheimer disease. Dialogues Clin Neurosci. 2019;21(1):83-91.
7. Bessey L.J., Walaszek A. Management of behavioral and psychological symptoms of dementia // Curr Psychiatry Rep. 2019. Vol. 21. P. 66 / Bessey L.J., Walaszek A. Management of behavioral and psychological symptoms of dementia. Curr Psychiatry Rep. 2019;21:66.
8. Carrion C., Folkvord F., Anastasiadou D., Aymerich M. Cognitive Therapy for dementia patients: a systematic review // Dement Geriatr Cogn Disord. 2018. Vol. 46. P. 1–26. DOI: 10.1159/000490851 / Carrion C., Folkvord F., Anastasiadou D., Aymerich M. Cognitive Therapy for dementia patients: a systematic review. Dement Geriatr Cogn Disord. 2018;46:1-26. DOI: 10.1159/000490851.
9. Cummings J., Lee G., Ritter A., Sabbagh M., Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019 // Alzheimers Dement. 2019. Vol. 5. P. 272–293 / Cummings J., Lee G., Ritter A., Sabbagh M., Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. Alzheimers Dement. 2019;5:272-93.
10. D'Onofrio G., Sancar D., Seripa D., Ricciardi F., Giuliani F., Panza F. Chapter 18: non-pharmacological approaches in the treatment of dementia. Update on dementia. In: D. Moretti, editor. Update on Dementia. Intech, 2016. P. 477–491 / D'Onofrio G., Sancar D., Seripa D., Ricciardi F., Giuliani F., Panza F. Chapter 18: non-pharmacological approaches in the treatment of dementia. Update on dementia. In: D. Moretti, editor. Update on Dementia. Intech; 2016.
11. Dyer S.M., Harrison S.L., Laver K., Whitehead C., Crotty M. An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia // Int Psychogeriatr. 2018. Vol. 30. P. 295–309. DOI: 10.1017/S1041610217002344 / Dyer S.M., Harrison S.L., Laver K., Whitehead C., Crotty M. An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia. Int Psychogeriatr. 2018;30:295-309. DOI: 10.1017/S1041610217002344.
12. Taylor M.K., Sullivan D.K., Mahnken J.D., Burns J.M., Russell H. Swerdlow Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease // Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions. 2018. Vol. 4. P. 28–36 / Taylor M.K., Sullivan D.K., Mahnken J.D., Burns J.M., Russell H. Swerdlow Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions. 2018;4:28-36.
13. Gitlin L.N., Arthur P., Piersol C., Hessels V., Wu S.S., Dai Y. Targeting behavioral symptoms and functional decline in dementia: a randomized clinical trial // J Am Geriatr Soc. 2018. Vol. 66. P. 339–345. DOI: 10.1111/jgs.15194 / Gitlin L.N., Arthur P., Piersol C., Hessels V., Wu S.S., Dai Y. Targeting behavioral symptoms and functional decline in dementia: a randomized clinical trial. J Am Geriatr Soc. 2018;66:339-45. DOI: 10.1111/jgs.15194.
14. Hukins D., Macleod U., Boland J.W. Identifying potentially inappropriate prescribing in older people with dementia: a systematic review // Eur J Clin Pharmacol. 2019. Vol. 75. P. 467–481 / Hukins D., Macleod U., Boland J.W. Identifying potentially inappropriate prescribing in older people with dementia: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75:467-81.
15. Homberg J.R., Molteni R., Calabrese F., Riva M.A. The serotonin BDNF duo: developmental implications for the vulnerability to psychopathology, Neurosci // Biobehav. Rev. 2014. Vol. 43. P. 35–47 / Homberg J.R., Molteni R., Calabrese F., Riva M.A. The serotonin BDNF duo: developmental implications for the vulnerability to psychopathology, Neurosci. Biobehav. Rev. 2014;43:35-47.
16. Infante-Garcia C., Ramos-Rodriguez J.J., Hierro-Bujalance C. Antidiabetic polypill improves central pathology and cognitive impairment in a mixed model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes // Mol Neurobiol. 2018. Vol. 55, N7. P. 6130–6144 / Infante-Garcia C., Ramos-Rodriguez J.J., Hierro-Bujalance C. Antidiabetic polypill improves central pathology and cognitive impairment in a mixed model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. Mol Neurobiol. 2018;55(7):6130-44.
17. Kallio E.L., Öhman H., Kautiainen H., Hietanen M., Pitkälä K. Cognitive training interventions for patients with Alzheimer's disease: a systematic review // J Alzheimers Dis. 2017. Vol. 56. P. 1349–1372. DOI: 10.3233/JAD-160810 / Kallio E.L., Öhman H., Kautiainen H., Hietanen M., Pitkälä K. Cognitive training interventions for patients with Alzheimer's disease: a systematic review. J Alzheimers Dis. 2017;56:1349-72. DOI: 10.3233/JAD-160810.
18. Kingwell K. Zeroing in on neurodegenerative A-synuclein // Nat Rev Drug Discov. 2017. Vol. 16, N6. P. 371–373. DOI: 10.1038/nrd.2017.95 / Kingwell K. Zeroing in on neurodegenerative A-synuclein. Nat Rev Drug Discov. 2017;16(6):371-3. DOI: 10.1038/nrd.2017.95.
19. Kotilinek L.A., Bacskai B., Westerman M., Kawarabayashi T., Younkin L., Hyman B.T. Reversible memory loss in a mouse transgenic model of Alzheimer's disease // J. Neurosci. 2022. Vol. 22. P. 6331–6335 / Kotilinek L.A., Bacskai B., Westerman M., Kawarabayashi T., Younkin L., Hyman B.T. Reversible memory loss in a mouse transgenic model of Alzheimer's disease. J. Neurosci. 2002;22:6331-5.
20. Krishnan H.S., Bernard-Gauthier V., Placzek M.S. Metal protein-attenuating compound for PET neuroimaging: synthesis and preclinical evaluation of [11C]PBT2 // Mol Pharm. 2018. Vol. 15. P. 695–702 / Krishnan H.S., Bernard-Gauthier V., Placzek M.S. Metal protein-attenuating compound for PET neuroimaging: synthesis and preclinical evaluation of [11C]PBT2. Mol Pharm. 2018;15:695-702.
21. Mayeux R., Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease // Cold Spring Harb Perspect Med. 2012. Vol. 2. P. a006239. DOI: 10.1101/cshperspect.a006239 / Mayeux R., Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease.

Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2:a006239. DOI: 10.1101/cshperspect.a006239.

22. McGeer P.L., Rogers J., McGeer E.G. Inflammation, anti-inflammatory agents, and Alzheimer's disease: the last 22 years // J Alzheimers Dis. 2016. Vol. 54. P. 853–857 / McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, anti-inflammatory agents, and Alzheimer's disease: the last 22 years. J Alzheimers Dis. 2016;54:853–7.

23. Kivipelto M., Hockanson C. A rare success in the fight against Alzheimer's // In the world of science. 2017. No. 5–6. P. 88–95 / Kivipelto M, Hockanson C. A rare success in the fight against Alzheimer's. In the world of science. 2017;5–6:88–95.

24. O. Van de Rest. APOE 4 and the associations of seafood and long-chain omega-3 fatty acids with cognitive decline, Neurology, 2016 / O. Van de Rest. APOE 4 and the associations of seafood and long-chain omega-3 fatty acids with cognitive decline, Neurology; 2016.

25. Pathak K.M., Pathak V., Gault V.A., McClean S., Irwin N., Flatt P.R. Novel dual incretin agonist peptide with antidiabetic and neuroprotective potential // Biochem Pharmacol. 2018. Vol. 155. P. 264–274 / Pathak KM, Pathak V, Gault VA, McClean S, Irwin N, Flatt PR. Novel dual incretin agonist peptide with antidiabetic and neuroprotective potential. Biochem Pharmacol. 2018;155:264–74.

26. Penninkilampi R., Brothers H.M., Eslick G.D. Safety and efficacy of anti-amyloid-beta immunotherapy in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // J Neuroimmune Pharmacol. 2017. Vol. 12, N1. P. 194–203. DOI: 10.1007/s11481-016-9722-5 / Penninkilampi R, Brothers HM, Eslick GD. Safety and efficacy of anti-amyloid-beta immunotherapy in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. J Neuroimmune Pharmacol. 2017;12(1):194–203. DOI: 10.1007/s11481-016-9722-5.

27. Small B.J., Gagnon E., Robinson B. Early identification of cognitive deficits: preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment // Geriatrics : journal. 2007. Vol. 62, no. 4. P. 19–23 / Small BJ, Gagnon E, Robinson B. Early identification of cognitive deficits: preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Geriatrics : journal. 2007;62(4):19–23.

28. Scheltens P., Blennow K., Breteler M.M., de Strooper B., Frisoni G.B., Salloway S. Alzheimer's disease // The Lancet. 2016. Vol. 388,

N10043. P. 505–517. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1 / Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S. Alzheimer's disease. The Lancet. 2016;388(10043):505–17. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1.

29. Scuteri D., Rombola L., Tridico L., Mizoguchi H., Watanabe C., Sakurada T. Neuropharmacological properties of the essential oil of bergamot for the clinical management of pain-related BPSDs // Curr Med Chem. 2018. Vol. 25. P. 1–10. DOI: 10.2174/0929867325666180307115546 / Scuteri D, Rombola L, Tridico L, Mizoguchi H, Watanabe C, Sakurada T. Neuropharmacological properties of the essential oil of bergamot for the clinical management of pain-related BPSDs. Curr Med Chem. 2018;25:1–10. DOI: 10.2174/0929867325666180307115546.

30. Spencer B., Masliah E. Immunotherapy for Alzheimer's disease: past, present and future // Front Aging Neurosci. 2014. Vol. 6. P. 114 / Spencer B, Masliah E. Immunotherapy for Alzheimer's disease: past, present and future. Front Aging Neurosci. 2014;6:114.

31. Tricco A.C., Ashoor H.M., Soobiah C. Comparative effectiveness and safety of cognitive enhancers for treating Alzheimer's disease: systematic review and network metaanalysis // J Am Geriatr Soc. 2018. Vol. 66. P. 170–178 / Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C. Comparative effectiveness and safety of cognitive enhancers for treating Alzheimer's disease: systematic review and network metaanalysis. J Am Geriatr Soc. 2018;66:170–8.

32. Xu P., Zhang M., Sheng R., Ma Y. Synthesis and biological evaluation of deferiprone-resveratrol hybrids as antioxidants, Aβ1-42 aggregation inhibitors and metal-chelating agents for Alzheimer's disease // Eur J Med Chem. 2017. Vol. 15. P. 174–186 / Xu P, Zhang M, Sheng R, Ma Y. Synthesis and biological evaluation of deferiprone-resveratrol hybrids as antioxidants, Aβ1-42 aggregation inhibitors and metal-chelating agents for Alzheimer's disease. Eur J Med Chem. 2017;15:174–86.

33. Zucchella C., Sinforiani E., Tamburin S. The Multidisciplinary Approach to Alzheimer's Disease and Dementia. A Narrative Review of Non-Pharmacological Treatment // Front Neurol. 2018. Vol. 9. P. 1058 / Zucchella C, Sinforiani E, Tamburin S. The Multidisciplinary Approach to Alzheimer's Disease and Dementia. A Narrative Review of Non-Pharmacological Treatment. Front Neurol. 2018;9:1058.

Библиографическая ссылка:

Зилов В.Г., Смекалкина Л.В., Мельников А.И. Болезнь Альцгеймера: Анализ современных и перспективных подходов к лечению и реабилитации (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 16–21. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-16-21. EDN FFWUWB.

Bibliographic reference:

Zilov VG, Smekalkina LV, Melnikov AI. Bolezn' Al'tsgeymera: Analiz sovremennykh i perspektivnykh podkhodov k lecheniyu i reabilitatsii (obzor literatury) [Alzheimer's disease: analysis of modern and perspective approaches to treatment and rehabilitation (review of the literature). Journal of New Medical Technologies. 2022;4:16–21. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-16-21. EDN FFWUWB. Russian.



КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С НАРУШЕНИЕМ МОТОРНОГО РАЗВИТИЯ, РОДИВШИХСЯ С РАЗНЫМ ГЕСТАЦИОННЫМ ВОЗРАСТОМ

Т.В. САМСОНОВА, В.А. КРИВОНОГОВ

ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России, ул. Победы, д. 20, г. Иваново, 153045, Россия

Аннотация. Цель исследования – провести анализ клинико-анамнестических показателей у детей первого года жизни с последствиями перинатального поражения ЦНС в виде нарушения моторного развития, родившихся с разным гестационным возрастом. **Материалы и методы исследования.** Обследовано 150 детей первого года жизни с последствиями перинатального поражения ЦНС в виде нарушения моторного развития. В зависимости от гестационного возраста при рождении было сформировано 3 группы: 1-ю ($n=50$) составили глубоко недоношенные дети с гестационным возрастом менее 32 недель, 2-ю ($n=50$) – умеренно и поздние недоношенные дети с гестационным возрастом 32–36 недель, 3-ю ($n=50$) – доношенные дети. Обследование проводилось в 3–4 месяца календарного возраста у доношенных и скорректированного у недоношенных детей и включало исследование неврологического статуса с балльной оценкой психомоторного развития по методике Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой, ретроспективное изучение особенностей течения ante-, intra- и неонатального периодов. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что глубоко недоношенные дети имели более отягощенный перинатальный анамнез, большую выраженность неврологических расстройств в неонатальном периоде и более выраженное снижение балльной оценки психомоторного развития по шкале Журбы Л.Т. и Мастюковой Е.М. по сравнению с доношенными и недоношенными детьми. **Заключение.** Предлагается при разработке персонализированного подхода к ведению детей первого года жизни с нарушением моторного развития помимо выраженности двигательных нарушений учитывать их гестационный возраст.

Ключевые слова: перинатальное поражение центральной нервной системы, нарушение моторного развития, недоношенные дети, дети первого года жизни, гестационный возраст.

CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF FIRST-YEAR CHILDREN WITH MOVEMENT DISORDERS BORN WITH DIFFERENT GESTATIONAL AGES

T.V. SAMSONOVA, V.A. KRIVONOGOV

Federal State Budget Institute “Ivanovo scientific-research institute named after V.N. Gorodkov”,
Pobedy Str., 20, Ivanovo, 153045, Russia

Abstract. The research purpose was to analyze the clinical and anamnestic parameters of first year children with the consequences of perinatal brain injury in the form of movement disorders, born with different gestational ages. **Materials and methods.** We examined 150 children of the first year of life with the consequences of perinatal brain injury in the form of movement disorders. Depending on their gestational age at birth, we divided the children into 3 groups: the 1st ($n=50$) consisted of very premature babies with gestational age of 31 weeks or less, the 2nd ($n=50$) – premature babies with gestational age of 32–36 weeks, 3rd ($n=50$) – full-term babies. The examination was carried out of 3–4 months of calendar age in full-term and corrected in premature babies and included a study of the neurological status with a scoring of psychomotor development according to the method of L.T. Zhurba and E.M. Mastuykova and retrospective study of the characteristics of the course of the ante-, intra- and neonatal periods. **Results.** We found that very preterm infants had a more burdened perinatal anamnesis, a greater severity of neurological disorders in the neonatal period, and a more pronounced decrease in the psychomotor development score according to the L.P. Zhurba scale and Mastuykova E.M. compared to full-term and preterm infants. **Conclusions.** It is proposed that when developing a personalized approach to the management of children in the first year of life with impaired motor development, in addition to the severity of motor disorders, take into account their gestational age.

Keywords: perinatal brain injury, violation of motor development, premature babies, children of the first year of life, gestational age.

Актуальность. Согласно современным эпидемиологическим исследованиям перинатальные поражения ЦНС (ППЦНС) и их последствия занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости детей первого года жизни [1,7]. По данным разных авторов они приводят к инвалидизации 15–30% доношенных и 40–60% недоношенных детей, достигая максимальных показателей у рожденных с экстремально низкой массой тела [2,4]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению выживаемости недоношенных детей, сопровождающаяся высоким риском развития неврологических осложнений [6]. Одним из наиболее значи-

мых последствий ППЦНС является нарушение моторного развития, развивающиеся в 32–60% случаев [5]. Актуальной клинической задачей является разработка критериев ранней диагностики нарушения моторного развития [3,9]. Тщательный анализ неврологического статуса и анамнестических данных наряду с проведением функциональных методов исследования необходим для установления ранних предикторов развития патологии [4,8].

Цель исследования – провести анализ клинико-анамнестических показателей у детей первого года жизни с последствиями ППЦНС в виде наруше-

ния моторного развития, родившихся с разным гестационным возрастом.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе отделения медицинской реабилитации детей с нарушением функций центральной нервной системы ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Обследовано 150 детей первого года жизни с последствиями ППЦНС в виде нарушения моторного развития. В зависимости от гестационного возраста при рождении нами было сформировано 3 группы: 1-ю ($n=50$) составили глубоко недоношенные дети с гестационным возрастом менее 32 недель, 2-ю ($n=50$) – умеренно и поздние недоношенные дети с гестационным возрастом 32–36 недель, 3-ю ($n=50$) – доношенные дети. Обследование проводилось в 3–4 месяца календарного возраста у доношенных и скорректированного у недоношенных детей и включало исследование неврологического статуса с балльной оценкой психомоторного развития по методике Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой, ретроспективное изучение особенностей течения ante-, intra- и неонатального периодов.

Критерии включения: дети с последствиями перинатального поражения головного мозга в виде нарушения моторного развития в возрасте 3–4 месяцев.

Критерии невключения: дети с врожденными аномалиями развития головного мозга, тяжелой соматической патологией.

Статистическая обработка выполнялась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 13.0» и «Microsoft Excel 2010». Проверка рядов данных на нормальность распределения осуществлялась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественное описание величин с нормальным распределением проведено с помощью подсчета средней арифметической величины и ошибки средней арифметической ($M \pm m$). В случае, если распределение отличалось от нормального, значения величин представлены в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей ($Me [C25-C75]$). Уровень статистической значимости между показателями выборок с нормальным распределением оценен по t -критерию Стьюдента; в случае, если распределение отличалось от нормального – проведена оценка по критерию Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст матерей детей исследуемых групп на момент рождения ребенка в 1-й группе был выше, чем в 3-й и составил $31,91 \pm 0,87$ год и $29,50 \pm 0,74$ лет соответственно ($p < 0,05$).

Экстрагенитальная патология, на фоне которой наступила беременность, чаще встречалась у матерей глубоко недоношенных детей (66%), чем доношенных (46%, $p < 0,05$). В структуре экстрагенитальной патологии у матерей детей 1-й, 2-й и 3-й групп наиболее часто выявлялась патология ЖКТ (22%, 20%, 24% соответственно, $p > 0,05$) и нервной системы (26%,

14%, 18% соответственно, $p > 0,05$). Наличие гинекологической патологии было установлено у 82 % матерей детей 1-й группы, у 60% – 2-й группы, у 50% – 3-й группы, различия получены при сравнении показателей матерей детей 1-й и 2-й ($p < 0,05$), а также 1-й и 3-й групп ($p < 0,001$). Хроническая урогенитальная инфекция чаще выявлялась у матерей детей 1-й (24%), чем 2-й и 3-й групп (4% и 2% соответственно, $p < 0,05$). Гинекологическая патология воспалительного генеза также чаще была выявлена у матерей детей 1-й (32%), чем 2-й (10%, $p < 0,05$) и 3-й групп (12%, $p < 0,05$).

Течение беременности у матерей глубоко недоношенных детей чаще, чем у матерей умеренно и поздних недоношенных и доношенных детей осложнялось угрозой прерывания (42%, 32% и 28% соответственно, $p < 0,05$), поздним гестозом (42%, 10% и 8% соответственно, $p < 0,001$) и преэклампсией (16%, 4% и 2% соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, у матерей детей 1-й группы чаще, чем у матерей детей 3-й группы диагностировался резус-конфликт (10% и 2% соответственно, $p < 0,05$).

От первой беременности были рождены 17 детей (34%) 1-й группы, 21 (42%) ребенок 2-й группы и 21 (42%) – 3-й группы, от второй – 10 (20%), 11 (22%) и 15 (30%) пациентов соответственно, от третьей и последующей беременности – 23 (46%), 18 (36%) и 14 (28%) детей соответственно, $p > 0,05$. От первых родов были рождены 28 (56%) детей 1-й группы, 33 (66%) – 2-й группы и 27 (54%) – 3-й группы, от вторых – 17 (34%), 10 (20%) и 17 (34%) соответственно, от третьих и последующих – 5 (10%), 7 (14%) и 6 (12%) пациентов соответственно, $p > 0,05$. После реализации программы экстракорпорального оплодотворения во 2-й группе было рождено больше детей, чем в 3-й (6 (12%) детей и 1 (2%) ребенок соответственно, $p < 0,05$). Родоразрешение путем операции кесарева сечения чаще проводилось в 1-й (64%), чем в 3-й группе (42%, $p < 0,05$).

Таблица

Росто-весовая характеристика детей исследуемых групп, оценка по шкале Апгар ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа ($n=50$)	2-я группа ($n=50$)	3-я группа ($n=50$)
Масса тела (г)	$1302,32 \pm 44,09^{1*}$	$2208,94 \pm 71,89^{1*2*}$	$3560,22 \pm 63,76^{2*}$
Длина тела при рождении (см)	$37,74 \pm 0,48^{1*}$	$45,86 \pm 0,58^{1*2*}$	$52,60 \pm 0,30^{2*}$
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте (баллы)	$3,98 \pm 0,15^{1*}$	$5,92 \pm 0,18^{1*2*}$	$7,56 \pm 0,16^{2*}$
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (баллы)	$5,42 \pm 0,13^{1*}$	$7,06 \pm 0,45^{1*2*}$	$8,62 \pm 0,12^{2*}$

Примечание: 1 – уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями пациентов 3-й группы: * – $p < 0,001$; 2 – уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями пациентов 1-й группы: * – $p < 0,001$

Масса и длина тела при рождении различались у детей всех исследуемых групп ($p < 0,001$, табл.). Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте у глубоко

недоношенных детей была ниже, чем у умеренно и поздних недоношенных и доношенных детей ($p<0,001$), при этом межгрупповые различия также были получены при сравнении показателей пациентов 2-й и 3-й групп ($p<0,001$).

Меры оживления в 1-й группе применялись чаще (100%), чем во 2-й (52%, $p<0,001$) и 3-й группах (4%, $p<0,001$). Искусственная вентиляция легких проводилась 16 (32%) глубоко недоношенным, 10 умеренно и поздним недоношенным (20%) и 3 (6%) доношенным детям, различия получены при сравнении показателей пациентов 1-й и 3-й ($p<0,05$), а также 2-й и 3-й групп ($p<0,05$). СРАР терапия чаще проводилась в 1-й группе, чем во 2-й и 3-й (84%, 32% и 0% соответственно, $p<0,001$), а во 2-й чаще, чем в 3-й группе, $p<0,001$.

Церебральная ишемия (ЦИ) 1-й степени чаще встречалась у доношенных (78%), чем у глубоко недоношенных (2%, $p<0,001$) и у умеренно и поздних недоношенных новорожденных (18%, $p<0,001$). ЦИ 2-й степени чаще была диагностирована у пациентов 1-й (60%) и 2-й групп (70%), чем 3-й (18%, $p<0,001$). ЦИ 3-й степени чаще выявлялась у детей 1-й группы (38%), чем 2-й (12%, $p<0,001$) и 3-й (4%, $p<0,001$). Перивентрикулярная лейкомаляция была диагностирована только у недоношенных детей, при этом у пациентов 1-й группы она встречалась чаще, чем во 2-й (20% и 4% соответственно, $p<0,05$). **Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК)** 1-й степени чаще были диагностированы у глубоко недоношенных детей (64%), чем у недоношенных (28%) и доношенных (4%), при этом межгрупповые различия были получены при сравнении показателей пациентов всех исследуемых групп ($p<0,001$). ВЖК 2-й степени чаще наблюдались у детей 1-й группы, чем 2-й и 3-й (36%, 8% и 8% соответственно, $p<0,001$).

У глубоко недоношенных детей чаще, чем у недоношенных и доношенных диагностировалась врожденная пневмония (72%, 36% и 4% соответственно, $p<0,001$), бронхолегочная дисплазия (28%, 2% и 0% соответственно, $p<0,001$), ретинопатия недоношенных (26%, 4% и 0% соответственно, $p<0,001$), и гнойный менингит (12%, 2% и 0% соответственно, $p<0,05$). Тимомегалия чаще выявлялась у детей 1-й (14%) и 2-й (12%), чем 3-й группы (2%, $p<0,05$).

В возрасте 3-4 месяцев в неврологическом статусе у детей 3-х исследуемых групп преобладали нарушения мышечного тонуса в виде мышечной гипертонии (в 38%; 24%; 22% случаев соответственно, $p>0,05$) и гипотонии (в 36%; 44%; 52% соответственно, $p>0,05$). У глубоко недоношенных детей чаще, чем у умеренно и поздних недоношенных и доношенных детей наблюдалась задержка становления цепных симметричных рефлексов и редукции безусловных рефлексов ($p<0,05$).

Суммарная балльная оценка психомоторного развития по шкале Журбы Л.П. и Мастюковой Е.М. у глубоко недоношенных была ниже (24,00 [22,00; 26,00]), чем у умеренно и поздних недоношенных (26,00 [24,00; 27,00]) и доношенных детей (26,00

[26,00; 27,00]), $p<0,001$. Различия также были получены при сравнении показателей детей 2-й и 3-й группы, $p<0,05$. При анализе балльной оценки отдельных показателей шкалы межгрупповые различия получены при сравнении состояния мышечного тонуса, безусловных рефлексов, цепных симметричных рефлексов, голосовых реакций, сенсо-моторных реакций, коммуникативности, асимметричного шейного тонического рефлекса. Балльная оценка мышечного тонуса была выше у пациентов 3-й (2,00 [2,00; 2,00]), чем 1-й (2,00 [1,00; 2,00]) и 2-й групп (2,00 [2,00; 2,00]), $p<0,001$. У глубоко недоношенных детей чаще, чем у доношенных, наблюдалась задержка редукции безусловных рефлексов (1,00 [1,00; 2,00] и 2,00 [1,00; 3,00] баллов соответственно, $p<0,05$) и становления цепных симметричных рефлексов (2,00 [1,00; 3,00] и 2,00 [2,00; 2,00] баллов соответственно, $p<0,05$). Голосовые реакции были оценены выше у детей 2-й (3,00 [3,00; 3,00] баллов) и 3-й групп (3,00 [3,00; 3,00] баллов), чем 1-й (2,50 [2,00; 3,00]), $p<0,001$. У глубоко недоношенных пациентов гуление было неактивное, в нем отсутствовали цепочки звуков, не было смеха. Балльная оценка коммуникативности была ниже у детей 1-й группы, чем 2-й и 3-й (3,00 [2,00; 3,00], 3,00 [3,00; 3,00] и 3,00 [3,00; 3,00] баллов соответственно, $p<0,001$). АШТР чаще выявлялся у детей 1-й группы (3,00 [3,00; 3,00]), чем 3-й (3,00 [3,00; 3,00]), $p<0,05$). По данным показателя сенсо-моторных реакций различия были получены между детьми 1-й и 3-й групп (2,00 [2,00; 3,00] и 3,00 [2,00; 3,00] баллов соответственно, $p<0,001$), а также 2-й и 3-й групп (2,00 [2,00; 3,00] и 3,00 [2,00; 3,00] баллов соответственно, $p<0,05$).

Выводы:

1. В результате исследования получена клинко-анамнестическая характеристика детей разного гестационного возраста с последствиями ППЦНС в виде нарушения моторного развития. Установлено, что глубоко недоношенные дети имели более отягощенный перинатальный анамнез, большую выраженность неврологических расстройств в неонатальном периоде и более выраженное снижение балльной оценки психомоторного развития по шкале Журбы Л.П. и Мастюковой Е.М. по сравнению с умеренно, поздними недоношенными и доношенными детьми.

2. При разработке персонализированного подхода к ведению детей первого года жизни с нарушением моторного развития помимо выраженности двигательных нарушений необходимо учитывать их гестационный возраст.

Литература / References

1. Брыксина Е.Ю., Брыскин В.С., Буштырева И.О., Буштырев В.А., Ониангет Е.П. Патогенетические аспекты перинатального поражения центральной нервной системы и особенности неврологического статуса недоношенных детей // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 410–418 / Bry`ksina EYu, Bry`skin VS, Bushty`reva IO, Bushty`rev VA, Onianget EP. Patogeneticheskie aspekty` perinatal`nogo porazheniya central`noj nervnoj sistemy` i osobennosti nevrologicheskogo statusa nedonoshenny`x detej [Pathogenetic aspects of perinatal lesions of the central nervous system and features of the neurological status of premature infants]. Sovremennyye

problemy nauki i obrazovaniya. 2015;4:410-8. Russian.

2. Павлюкова Е.В., Давыдова И.В., Лазуренко С.Б., Яцык Г.В., Кона О.М., Зимина Е.П. Возможности профилактики и восстановительного лечения последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей // Педиатрическая фармакология. 2018. № 2. С. 159–167. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1872 / Pavlyukova EV, Davydova IV, Lazurenko SB, Yacyk GV, Konova OM, Zimina EP. Vozmozhnosti profilaktiki i vosstanovitel'nogo lecheniya posledstviy perinatal'nogo porazheniya central'noj nervnoj sistemy u nedonoshenny'x detej [Possibilities of prevention and rehabilitation of the consequences of perinatal lesions of the central nervous system in premature infants]. *Pediatriceskaya farmakologiya*. 2018;2:159-67. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1872. Russian.

3. Патент № 2319154 Российская Федерация, МПК G01N33/68. Способ прогнозирования нарушения моторного развития у детей первого года жизни с перинатальными гипоксическими поражениями головного мозга ; 2006129411/15 : заявлено 14.08.2006 : опубликовано 10.03.2008 / Самсонова Т.В., Боброва Е.А., Кузьменко Г.Н., Попова И.Г.; заявитель Федеральное государственное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова / Patent № 2319154 Rossijskaya Federaciya, MPK G01N33/68. Sposob prognozirovaniya narusheniya motor-nogo razvitiya u detej pervogo goda zhizni s perinatal'ny'mi gipoksicheskimi porazheniyami golovnogogo mozga ; 2006129411/15 : yayavleno 14.08.2006 : opublikovano 10.03.2008 / Samsonova T.V., Bobrova E.A., Kuzmenko G.N., Popova I.G.; yayavitel' Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie "Ivanovskij nauchno-issledovatel'skij institut materinstva i detstva imeni V.N. Gorodkova. Russian.

4. Патент № 2472431 Российская Федерация, МПК A61B 5/0476 (2006.01). Способ прогнозирования формирования детского церебрального паралича у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении ; 2011139009/14 : заявлено 26.09.2011 : опубликовано 20.01.2013 / Самсонова Т.В., Бенис Н.А.; заявитель Федеральное государственное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова / Patent № 2472431 Rossijskaya Federaciya, MPK A61B 5/0476 (2006.01). Sposob prognozirovaniya formirovaniya detskogo cerebral'nogo paralicha u detej s e'kstremal'no nizkoj i ochen' nizkoj massoj tela pri rozhdenii ; 2011139009/14 : yayavleno 26.09.2011 : opublikovano 20.01.2013 / Samsonova T.V., Benis N.A.; yayavitel' Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie "Ivanovskij nauchno-issledovatel'skij institut materinstva i detstva imeni V.N. Gorodkova. Russian.

5. Плеханов Л.А., Москвин С.Б., Захарчук Ю.С., Шаяхметова Т.А.

Немедикаментозная профилактика двигательных нарушений у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы различного генеза // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №2. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-1.pdf> (дата обращения 03.03.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16600 / Plekhanov LA, Moskvina SV, Zakharchuk YuS, Shayakhmetova TA. Nemedikamentoznaya profilaktika dvigatel'nyh narushenij u detej s perinatal'nym porazheniem central'noj nervnoj sistemy razlichnogo geneza [Non-drug prevention of motor disorders in children with perinatal affection of the central nervous system of various genesis]. *Journal of New Medical Technologies*, e-edition. 2020 [cited 2020 Mar 03];2 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16600.

6. Сахарова Е.С., Алямовская Г.А., Кешинян Е.С. Прогностические признаки нарушения неврологического развития глубоко недоношенных детей первых двух лет жизни // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. №4. С. 242–243 / Sakharova ES, Alyamovskaya GA, Keshinyan ES. Prognosticheskie priznaki narusheniya neurologicheskogo razvitiya glubokonedonoshenny'x detej pervyx dvux let zhizni [Prognostic signs of impaired neurological development of deeply premature babies in the first two years of life]. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020;4:242-3. Russian.

7. Смышчек В.Б., Богданович А.И. Динамика показателей заболеваемости и первичной инвалидности детей по классам болезней нервной системы и психических расстройств // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2019. № 2. С. 35–44 / Smychek VB, Bogdanovich AI. Dinamika pokazatelej zaboлеваemosti i pervichnoj invalidnosti detej po klassam boleznej nervnoj sistemy i psichicheskix rasstrojstv [Dynamics of morbidity and primary disability of children by classes of diseases of the nervous system and mental disorders]. *Voprosy organizacii i informatizacii zdravooxraneniya*. 2019;2:35-44. Russian.

8. Benis N.A., Samsonova T.V. Clinical and functional characteristics of preterm infants with extreme low and very low birth weight of different gestational ages // *Detskaya medicina Severo-zapada*. 2012. №1. С. 26–29 / Benis NA, Samsonova TV. Clinical and functional characteristics of preterm infants with extreme low and very low birth weight of different gestational ages. *Detskaya medicina Severo-zapada*. 2012;1:26-9. Russian.

9. Pearson T.S., Pons R. Movement disorders in children // *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019. №4. P. 1099–1120. DOI: 10.1542/pir.24-2-39 / Pearson TS, Pons R. Movement disorders in children. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019;4:1099-120. DOI: 10.1542/pir.24-2-39.

Библиографическая ссылка:

Самсонова Т.В., Кривоногов В.А. Клинико-анамнестическая характеристика детей первого года жизни с нарушением моторного развития, родившихся с разным гестационным возрастом // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 22–25. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-22-25. EDN LYOTYU .

Bibliographic reference:

Samsonova TV, Krivonogov VA. Kliniko-anamnestic characteristics of first-year children with movement disorders born with different gestational ages [Clinical and anamnestic characteristics of first-year children with movement disorders born with different gestational ages]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;4:22-25. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-22-25. EDN LYOTYU . Russian.

УДК: 616.1:616.24 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-26-29 EDN UWZHFH



МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

А.Х. ДАУШЕВА*, Е.Г. ЗАРУБИНА*, Ю.В. БОГДАНОВА**

*Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, г. Самара, 443001, Россия

**ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, ул. Ташкентская, д. 159, г. Самара, 443095, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить маркеры воспаления и полиморфизмов генов эндотелиальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких. **Материалы и методы исследования.** Включено 143 больных (63 (44,06%) женщин и 80 (55,94%) мужчин) с документированным диагнозом в стадии обострения заболевания, средний возраст – $67,12 \pm 1,82$ лет. Все обследованные были европеоидами, проживающими на территории г. Самары и Самарской области. Группа контроля составляла 45 практически здоровых людей. Всем пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование с оценкой клинического статуса, лабораторных показателей, спирометрии, пульсоксиметрии. Выявление полиморфизмов в геноме человека осуществлялось с помощью набора реагентов методом полимеразной цепной реакции «SNP-экспресс» (ООО НПФ «Литех», Россия). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы *SPSS Statistics 26 for Windows, SPSS Inc (USA)*. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования проводилось изучение полиморфизмов генов эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3 (C786T)*, эндотелина-1 *EDN1 (Lys198Asn)*. Выявлены тесные взаимосвязи с показателями среднего артериального давления исследуемых полиморфизмов генов *NO3* ($r=0,46$; $p<0,01$), *EDN1* ($r=0,57$; $p<0,01$). Установлены статистически значимые корреляционные связи с возрастом генов *NO3* ($r=0,42$; $p<0,01$), *EDN1* ($r=0,65$; $p<0,001$), со стадией болезни и *NO3* ($r=0,23$; $p<0,05$), *EDN1* ($r=0,32$; $p<0,05$) и длительностью заболевания – *NO3* ($r=0,51$; $p<0,01$), *EDN1* ($r=0,48$; $p<0,01$). Получены корреляции с общим холестерином исследуемых полиморфизмов генов *NO3* ($r=0,60$; $p<0,001$), *EDN1* ($r=0,76$; $p<0,001$). Выявлены статистически значимые взаимосвязи с объемом форсированного выдоха за 1 секунду исследуемых полиморфизмов генов *NO3* ($r=0,38$; $p<0,05$), *EDN1* ($r=0,39$; $p<0,05$), с *SaO2* – *NO3* ($r=0,47$; $p<0,01$), *EDN1* ($r=0,54$; $p<0,01$), что подтверждает роль гипоксии в увеличении степени сосудистого повреждения и развитии дисфункции эндотелия. **Заключение.** Анализ генов-кандидатов дает возможность осуществлять индивидуальный прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений при бронхообструктивной патологии. Указанные мутации генов, ассоциированные с развитием дисфункции эндотелия, могут быть рекомендованы в качестве маркеров превентивной диагностики развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической обструктивной патологии легких.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, дисфункция эндотелия, маркеры, молекулярно-генетическое исследование.

SYSTEMIC INFLAMMATION MARKERS AND MOLECULAR GENETIC STUDY OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A.Kh. DAUSHEVA*, E.G. ZARUBINA*, Yu.V. BOGDANOVA**

* Reaviz Medical University, Chapayevskaya Str., 227, Samara, 443001, Russia

** Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, 159, Tashketskaya Str., Samara, 443095, Russia

Abstract. The research purpose is to study the markers of inflammation and polymorphisms of endothelial dysfunction genes in chronic obstructive pulmonary disease. **Materials and research methods.** 143 patients (63 (44.06%) women and 80 (55.94%) men) with a documented diagnosis in the stage of exacerbation of the disease were included, the average age was 67.12 ± 1.82 years. All the surveyed were Caucasians living in the territory of Samara and the Samara region. The monitoring group consisted of 45 practically healthy people. All patients underwent a clinical and instrumental examination with an assessment of the clinical status, laboratory indicators, spirometry, pulse oximetry. The detection of polymorphisms in the human genome was carried out using a set of reagents by a polymerase chain reaction "SNP-express" (OOO NPF "Liteh", Russia). Statistical data processing was carried out using the SPSS Statistics 26 for Windows program, SPSS Inc (USA). Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$. **Results and its discussion.** As part of the study, we studied polymorphisms of genes endothelial nitric oxide synthase *NOS3 (C786T)*, endothelin-1 *EDN1 (Lys198Asn)*. Close relationships with mean blood pressure parameters were found for the studied *NO3* ($r=0.46$; $p<0.01$), *EDN1* ($r=0.57$; $p<0.01$) gene polymorphisms. Statistically significant correlations were established with the age of the *NO3* genes ($r=0.42$; $p<0.01$), *EDN1* ($r=0.65$; $p<0.001$), disease stage *NO3* ($r=0.23$; $p<0.05$), *EDN1* ($r=0.32$; $p<0.05$) and disease duration – *NO3* ($r=0.51$; $p<0.01$), *EDN1* ($r=0.48$; $p<0.01$). Correlations with total cholesterol were obtained for the studied polymorphisms of the *NO3* gene ($r=0.60$; $p<0.001$), *EDN1* ($r=0.76$; $p<0.001$). Statistically significant relationships were found in forced exhalation in 1 second of the studied polymorphisms of the *NO3* genes ($r=0.38$; $p<0.05$), *EDN1* ($r=0.39$; $p<0.05$), with *SaO2* – *NO3* ($r=0.47$; $p<0.01$), *EDN1* ($r=0.54$; $p<0.01$), which confirms the role of hypoxia in increasing the degree of vascular damage and the development of endothelial dysfunction. **Conclusions.** The analysis of candidate genes makes it possible to carry out an individual prognosis of the development of cardiovascular complications in broncho-obstructive pathology. These gene mutations associated with the development of endothelial dysfunction can be recommended as markers for the preventive diagnosis of the development of cardiovascular complications in chronic obstructive pulmonary pathology.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, endothelial dysfunction, markers, molecular genetic study.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) связана с воспалительной реакцией дистальных отделов респираторного тракта, однако известно

также о поражении бронхов крупного калибра, артериального русла, паренхимы легких [2,4,12]. Особенностью заболевания является прогрессирующее

нарастание бронхиальной обструкции со снижением легочной функции. Табачный дым и другие экзогенные повреждающие аэрополлютанты инициируют хронический воспалительный ответ в бронхолегочной системе [12]. Хроническое персистирующее воспаление, являющееся ключевым в патогенезе ХОБЛ, приводит к системным проявлениям, развитию гипертензии в малом круге кровообращения, и в дальнейшем гипертрофии, а также к дилатации, преимущественно правых отделов сердца.

Изучение генетических маркеров для разработки и внедрения скрининговых методов диагностики ХОБЛ и ее осложнений в клинической практике в настоящее время представляет растущий интерес. Однако данные о роли ряда полиморфизмов генов в механизмах развития и прогрессирования ХОБЛ остаются недостаточно изученными.

Целью нашей работы было изучение маркеров воспаления и полиморфизмов генов *эндотелиальной дисфункции* (ЭД) при ХОБЛ.

Материалы и методы исследования. Было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование. Всего обследовано 188 человек, получено добровольное информированное согласие. В исследовании приняли участие 143 пациента (63 (44,06%) женщины и 80 (55,94%) мужчины) с документированным диагнозом ХОБЛ при обострении заболевания. Все респонденты были европеоидами, проживающими на территории г. Самара и Самарской области. Контрольная группа состояла из 45 практически здоровых людей без респираторной симптоматики, отсутствием в анамнезе обструктивных заболеваний легких и *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ), сопоставимых по гендерному и возрастному составу, этнической принадлежности. В соответствии с критериями «Глобальной стратегии профилактики, диагностики и лечения ХОБЛ» (GOLD, 2022) были идентифицированы стадии заболевания [12].

Критериями исключения являлись онкологические заболевания, сахарный диабет, специфические заболевания органов дыхания (туберкулез, ВИЧ-инфекция), системные заболевания соединительной ткани, заболевания в стадии почечной и печеночной недостаточности.

Всем пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование с оценкой клинического статуса, лабораторных параметров, спирометрии, пульсоксиметрии, молекулярно-генетическим исследованием. Шкала *Medical Research Council (mMRC)* и *COPD Assessment Test (CAT)* использовались для оценки одышки. Индекс курения (ИК) рассчитывался по унифицированной формуле [2]. Функция внешнего дыхания оценивалась на аппарате Спироанализатор-ДИАМАНТ (г. Санкт-Петербург). Пульсоксиметрия проводилась с использованием пульсоксиметра *ArmedYX300*.

В лабораторном исследовании с помощью автоматического гематологического анализатора *Mindray BC-3600* (Китай) оценивали уровни *лейкоцитов* (ЛКЦ) и *скорость оседания эритроцитов* (СОЭ) в общем анализе крови. Автоанализатор *AU680* (*Mishima Olympus Co.,*

Ltd., Япония) использовался для оценки *общего холестерина* (ОХ), *триглицеридов* (ТГ), *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП), *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП), *высокочувствительного С-реактивного белка* (СРБ). Метод Клауса был использован для определения *фибриногена* (ФГ) на автоматическом гемоанализаторе *Sysmex CS-2000i* (Япония). Концентрации СРБ и ФГ более 5 мг/л и 4,0 г/л, соответственно, принимались в качестве повышенных значений.

Идентификация полиморфизмов в геноме человека проводилась с использованием ряда реагентов методом ПЦР в наборе «SNP-экспресс» (ООО НПФ «Литех», Россия). Для молекулярно-генетического анализа проводился забор венозной крови (5 мл). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов в периферической крови. Аллель-специфичная ПЦР использовалась в режиме реального времени на амплификаторе *C-1000 (BIO RAD)* с целью выделения аллелей генов. Результаты были сведены к анализу наличия нормальных и мутированных гомозигот и гетерозигот.

Статистическая обработка была выполнена пакетом *SPSS Statistics 26* для *Windows*, *SPSS Inc* (США). Значение критической значимости *p* составляло 0,05.

Результаты и их обсуждение. В группе больных ХОБЛ (табл. 1) включено 32 (22,38%) пациентов II стадии, 63 (44,06%) – III стадии и 48 (33,57%) больных IV стадии (*Gold, 2022*). Базовое лечение в соответствии с клиническими рекомендациями включало глюкокортикостероиды, пролонгированные М-холинолитики и β_2 -агонисты [2,12]. Большинство пациентов ХОБЛ были актуальными курильщиками 122 (85,32%), ИК составлял $34,88 \pm 4,91$ пачка-лет. В контрольной группе количество курящих составило 7 (15,56%) человек, а в контрольной группе – $3,17 \pm 2,14$ пачка-лет.

В нашем исследовании было отмечено повышение уровней СРБ и ФГ в группе пациентов с ХОБЛ до уровня $33,82 \pm 10,34$ мг/мл и $7,63 \pm 4,07$ г/л. В группе пациентов ХОБЛ концентрация ОХ была повышена до $5,79 \pm 1,29$ ммоль/л, ЛПНП – $3,56 \pm 0,62$ ммоль/л и ТГ – $1,83 \pm 1,11$ ммоль/л. Согласно литературным данным, в период обострения заболевания, преимущественно III и IV стадии ХОБЛ, отмечено преобладание воспалительных маркеров – повышение уровня ЛКЦ, острофазовых белков, цитокинов и хемокинов [6]. Синтез СРБ происходит, в основном, в легочном сосудистом русле при ХОБЛ, увеличение которого коррелирует с усилением бронхообструкции [17], ростом госпитализаций и смертности [8]. Повышение уровня СРБ приводит к развитию ЭД, тромбообразованию. СРБ признан независимым предиктором *кардиоваскулярных осложнений* (КВО) при обследовании пациентов с ХОБЛ, легкой и средней степени тяжести и играет ключевую роль в атерогенезе [14]. Было обнаружено участие ФГ в патофизиологии ССЗ, формировании фибринового сгустка, стимуляции адгезии и агрегации тромбоцитов [15]. Изменение эндотелиальной функции при системном воспалении связано с рядом аллельных вариантов генов и происходит в результате активации сосудосуживающих, прокоагулянтных, профиброзных агентов, что создает предпосылки для дебюта КВО при ХОБЛ [21].

Таблица 1

Характеристика обследованных ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных ХОБЛ	Группа контроля
Количество пациентов, <i>n</i>	143	45
Возраст, лет	67,12 $\pm$ 1,82	60,45 $\pm$ 1,34
Пол		
Женский, <i>n</i> (%)	63 (44,06%)	20 (44,44%)
Мужской, <i>n</i> (%)	80 (55,94%)	25 (55,56%)
ИМТ, кг/м ²	28,32 $\pm$ 6,14	25,26 $\pm$ 2,23
Продолжительность заболевания, лет	17,32 $\pm$ 5,12	-
Стадия Gold 2, <i>n</i> (%)	32 (22,38%)	-
Стадия Gold 3, <i>n</i> (%)	63 (44,06%)	-
Стадия Gold 4, <i>n</i> (%)	48 (33,57%)	-
ЧСС	94,11 $\pm$ 1,17	76,89 $\pm$ 1,28
ЧДД	22,89 $\pm$ 4,22	16,01 $\pm$ 0,31
Шкала mMRC	2,99 $\pm$ 1,37	0,82 $\pm$ 0,38
Шкала САТ	25,59 $\pm$ 2,01	4,29 $\pm$ 1,17
Курение, <i>n</i> (%)	122 (85,32%)	7 (15,56%)
ИК, пачка-лет	34,88 $\pm$ 4,91	3,17 $\pm$ 2,14
FVC, %	50,95 $\pm$ 3,28	92,42 $\pm$ 4,31
FEV ₁ , %	42,82 $\pm$ 4,01	97,52 $\pm$ 1,12
FEV ₁ /FVC, %	69,34 $\pm$ 1,11	102,14 $\pm$ 4,72
PEF, %	49,08 $\pm$ 4,63	95,89 $\pm$ 1,27
SaO ₂ , %	92,41 $\pm$ 4,35	98,34 $\pm$ 1,03
АД сист, мм рт. ст.	152,58 $\pm$ 4,91	121,42 $\pm$ 1,26
АД диаст, мм рт. ст.	94,43 $\pm$ 3,25	78,12 $\pm$ 3,3
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	11,76 $\pm$ 3,45	6,19 $\pm$ 1,12
СОЭ, мм/ч	16,99 $\pm$ 10,28	6,89 $\pm$ 1,27
СРБ, мг/мл	33,82 $\pm$ 10,34	4,11 $\pm$ 0,58
ФГ, г/л	7,63 $\pm$ 4,07	2,32 $\pm$ 0,12
ОХ, ммоль/л	5,79 $\pm$ 1,29	4,79 $\pm$ 0,57
ЛПВП, ммоль/л	1,57 $\pm$ 0,54	1,63 $\pm$ 0,17
ЛПНП, ммоль/л	3,56 $\pm$ 0,62	2,72 $\pm$ 0,12
ТГ, ммоль/л	1,83 $\pm$ 1,11	1,59 $\pm$ 0,17

В ходе исследования были проанализированы полиморфизмы генов эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3 (C786T), эндотелина-1 EDN1 (Lys198Asn) у пациентов с ХОБЛ и группы практически здоровых лиц (табл. 2).

При изучении результатов генотипирования пациентов с ХОБЛ по полиморфизму C786T (rs2070744) гена NOS3 получены следующие результаты: гомозиготный генотип 786CC обнаружен у 50 (51,02%) пациентов, гомозиготный генотип 786TT – у 10 (10,2%), гетерозиготный генотип 786CT – у 38 (38,78%) пациентов. В группе практически здоровых лиц гомозиготный генотип 786TT идентифицирован у 9 (64,29%), гетерозиготный генотип 786CT – у 3 (21,43%) лиц, патологический гомозиготный генотип 786CC – у 2 (14,29%) исследуемых. Отмечено достоверное превышение частоты патологического генотипа CC и гетерозиготного генотипа 786CT гена NOS3 в группе ХОБЛ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Частота полиморфизма гена NOS3 C786T (rs2070744) в группах составляла 68,53% и 31,11%, соответственно. При патологическом генотипе промотора гена NOS3 (CC) наблюдается уменьшение продукции NO, запускаются механизмы ЭД, спазма коронарных артерий [5,20], вазоконстрикторного эффекта легочных сосудов и легочной гипертензии в условия гипоксии, а также манифестация системной артериальной гипертензии, атерогенеза [1,7,10]. Табакокурение усугубляет отри-

цательный эффект минорных аллелей гена NOS3, подавляет выработку NO, усугубляет ЭД [18,19].

Таблица 2

Частота генотипов, изучаемых полиморфных вариантов генов эндотелиальной дисфункции в группе больных ХОБЛ и практически здоровых человек

Ген	Полиморфизм	Генотип	Группа больных ХОБЛ (<i>n</i> =143) <i>n</i> (%)	Контроль (<i>n</i> =45) <i>n</i> (%)
Синтаза оксида азота 3 NOS3	C786T (rs2070744)	CC	50 (51,02)*	2 (14,29)
		TC	38 (38,78)	3 (21,43)
		TT	10 (10,2)	9 (64,29)
		Всего	98 (68,53)	14 (31,11)
Эндотелин 1 EDN1	Lys198Asn (rs5370)	LysLys	9 (5,79)	7 (58,33)
		LysAsn	35 (61,4)*	3 (25)
		AsnAsn	13 (22,81)	2 (16,67)
		Всего	57 (39,86)	12 (26,67)

Примечание: * – уровень значимости $p < 0,01$

Анализ полиморфизма гена EDN1 Lys198Asn (rs5370) показал отсутствие статистической разницы в уровне встречаемости патологического гомозиготного генотипа AsnAsn в исследуемых группах – 22,81% и 16,67%, соответственно. Однако у пациентов ХОБЛ гетерозиготный генотип LysAsn полиморфного маркера Lys198Asn гена EDN1 составлял 61,4% по сравнению с контрольной группой с наличием генотипа LysAsn – 25% ($p < 0,01$). Уровень встречаемости полиморфизма гена EDN1 Lys198Asn (rs5370) в исследуемых группах достигал 39,86% и 26,67%. EDN1 представляет собой эндогенный полипептид, синтезируемый в бронхиальном эпителии, эндотелии и альвеолярных макрофагах. Механизм действия EDN1 реализуется в потенцировании процессов гиперкоагуляции, сокращения и роста гладкой мускулатуры сосудов с утолщением их стенок и сужением пульмональных и системных артерий [13]. Высокая частота гетерозигот LysAsn, как и у наших больных ХОБЛ, в ряде исследований ассоциирована с повышенным уровнем EDN1, чем у гомозигот, и увеличением риска КВО [3,16]. Концентрация EDN1 в плазме повышается при развитии гипоксемии и обострении ХОБЛ, что потенцирует ЭД [11]. EDN1, синтезируемый поврежденным эндотелием, участвует в патогенезе легочной и системной гипертензии, атеросклероза [9].

Согласно результатам корреляционного анализа, наше исследование показывает тесную связь со средними значениями артериального давления исследуемых полиморфизмов генов NOS3 ($r=0,46$; $p < 0,01$), EDN1 ($r=0,57$; $p < 0,01$), с возрастом генов NOS3 ($r=0,42$; $p < 0,01$), EDN1 ($r=0,65$; $p < 0,001$), со стадией болезни и NOS3 ($r=0,23$; $p < 0,05$), EDN1 ($r=0,32$; $p < 0,05$), длительностью заболевания и NOS3 ($r=0,51$; $p < 0,01$), EDN1 ($r=0,48$; $p < 0,01$). Установлены корреляции с ОХ изученных полиморфизмов генов NOS3 ($r=0,60$; $p < 0,001$), EDN1 ($r=0,76$; $p < 0,001$). Были получены корреляции с показателем ОФВ₁ изученных полиморфизмов генов NOS3 ($r=0,38$; $p < 0,05$), EDN1 ($r=0,39$; $p < 0,05$), с уровнем SaO₂ - NOS3 ($r=0,47$; $p < 0,01$), EDN1 ($r=0,54$; $p < 0,01$), подтверждающие

роль гипоксии в усилении степени повреждения сосудов и развитии ЭД.

Заключение. Использование генов-кандидатов позволяет составить индивидуальный прогноз развития КВО при ХОБЛ. Эти генные мутации, связанные с развитием ЭД, могут быть рекомендованы в качестве маркеров для профилактической диагностики развития КВО при ХОБЛ с последующей ранней коррекцией и персонализированным подходом.

Литература / References

1. Бебякова Н.А., Хромова А.В., Феликсова О.М. Взаимосвязь периферической вазоконстрикции с полиморфизмом T-786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота // Медицинские науки. 2013. Т. 12, №2. С. 176–179 / Bebyakova NA, Khromova AV, Feliksova OM. Vzaïmosvyaz' perifericheskoy vazokonstriksii s polimorfizmom T-786C gena endotelial'noy sintazy oksida azota [Relationship of peripheral vasoconstriction with T-786C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene]. Meditsinskie nauki. 2013;12(2):176–9. Russian.
2. Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких». ID: KP603. Российское респираторное общество, 2018. <http://cr.rosminzdrav.ru> // Clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease. ID: KP603. Russian Respiratory Society, 2018. <http://cr.rosminzdrav.ru>. Russian.
3. Пахомия Н.С., Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии // Земский врач. 2014. Т. 24, № 3–4. С. 21–24 / Pakhomiya NS, Uryas'ev OM, Shakhonov AV. Rol' polimorfizmov nekotorykh genov v realizatsii arterial'noy gipertenzii [The role of polymorphisms of some genes in the implementation of arterial hypertension]. Zemskiy vrach. 2014;24(3–4):21–4. Russian.
4. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких // Системные гипертензии. 2020. Т. 17, №3. С. 7–34 / Chazova IE, Nevzorova VA, Ambat'ello LG. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu patsientov s arterial'noy gipertoniei i khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease]. Sistemnye gipertenzii. 2020;17(3):7–34. Russian.
5. Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease // Clin Chest Med. 2014. Vol. 35, № 1. P. 71–86 / Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med. 2014;35(1):71–86.
6. Calero C., Arellano E., Lopez-Villalobos J.L. Differential expression of C-reactive protein and serum amyloid A in different cell types in the lung tissue of chronic obstructive pulmonary disease patients // BMC Pulm. Med. 2014. Vol. 14. P. 95. DOI: 10.1186/1471–2466–14–95 / Calero C, Arellano E, Lopez-Villalobos JL. Differential expression of C-reactive protein and serum amyloid A in different cell types in the lung tissue of chronic obstructive pulmonary disease patients. BMC Pulm. Med. 2014;14:95. DOI: 10.1186/1471–2466–14–95.
7. Callahan W.E., Amoroso C.S. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension // N Engl J Med. 1992. №327. P. 177 / Callahan WE, Amoroso CS. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1992;327:177.
8. Dahl M., Vestbo J., Lange P. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 175. P. 250–255 / Dahl M, Vestbo J, Lange P. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007;175:250–5.
9. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Circulation. 2004. № 109. P. 27 / Davignon J, Ganz P. Role of

endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation. 2004;109:27.

10. Dzavik V., Cotter G., Reindolds H.R. et al. Effect of nitric oxide synthase inhibition on haemodynamics and outcome of patients with persistent cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a phase II dose-ranging study // Eur. Heart. J. 2007. Vol. 28, №9. P. 1109–1116 / Dzavik V, Cotter G, Reindolds HR. Effect of nitric oxide synthase inhibition on haemodynamics and outcome of patients with persistent cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a phase II dose-ranging study. Eur. Heart. J. 2007;28(9):1109–16.
11. Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Takoeva E.A. Mechanisms of development of endothelial dysfunction and prospects correction // Fundamental research. 2014. Vol. 4. P. 198–204 / Dzugkoev SG, Mozhaeva IV, Takoeva EA. Mechanisms of development of endothelial dysfunction and prospects correction. Fundamental research. 2014;4:198–204.
12. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, 2022 GOLD Report. Available at: <https://goldcopd.org/> / Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, 2022 GOLD Report. Available at: <https://goldcopd.org/>
13. Green C.E., Turner A.M. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Respir. Res. 2017. Vol. 18, №1. P. 20 / Green CE, Turner AM. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir. Res. 2017;18(1):20.
14. Man S.F., Xing L., Connett J.E. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD? // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 32. P. 1451–1457 / Man SF, Xing L, Connett JE. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD? Eur. Respir. J. 2008;32:1451–7.
15. Miller J., Edwards L.D., Agustí A. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort // Respir. Med. 2013. Vol. 107. P. 1376–1384 / Miller J, Edwards LD, Agustí A. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. Respir. Med. 2013;107:1376–84.
16. Pare G., Serre D., Brisson D. Genetic analysis of 103 candidate genes for coronary artery disease and associated phenotypes in a founder population reveals a new association between endothelin-1 and high-density lipoprotein cholesterol // Am. J. Hum. Genet. 2007. Vol. 80. P. 673–682 / Pare G, Serre D, Brisson D. Genetic analysis of 103 candidate genes for coronary artery disease and associated phenotypes in a founder population reveals a new association between endothelin-1 and high-density lipoprotein cholesterol. Am. J. Hum. Genet. 2007;80:673–82.
17. Shaaban R., Kony S., Driss F. Change in C-reactive protein levels and FEV1 decline: a longitudinal population based study // Respir. Med. 2006. Vol. 100. P. 2112–2120 / Shaaban R, Kony S, Driss F. Change in C-reactive protein levels and FEV1 decline: a longitudinal population based study // Respir. Med. 2006;100:2112–20.
18. Talikka M., Sierro N., Ivanov N.V. Genomic impact of cigarette smoke, with application to three smoking-related diseases // Critical Rev Toxicol. 2012. Vol. 42(10). P. 877–889 / Talikka M, Sierro N, Ivanov NV. Genomic impact of cigarette smoke, with application to three smoking-related diseases. Critical Rev Toxicol. 2012;42(10):877–89.
19. Via M., López-Alomar A., Valveny N. Lack of association between eNOS gene polymorphisms and ischemic heart disease in the Spanish population // Am. J. Med. Genet. 2003. Vol. 116, №3. P. 243–248 / Via M, López-Alomar A, Valveny N. Lack of association between eNOS gene polymorphisms and ischemic heart disease in the Spanish population. Am. J. Med. Genet. 2003;116(3):243–8.
20. Welte E.T. COPD and comorbidity // European respiratory monograph. 2013. №59. P. 228 / Welte ET. COPD and comorbidity. European respiratory monograph. 2013;59:228.
21. Wilker E.H., Alexeeff S.E., Poon A. Candidate Genes for Respiratory Disease Associated with Markers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Elderly Men // Atherosclerosis. 2009. Vol. 206 (2). P. 480–485 / Wilker EH, Alexeeff SE, Poon A. Candidate Genes for Respiratory Disease Associated with Markers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Elderly Men. Atherosclerosis. 2009;206(2):480–5.

Библиографическая ссылка:

Даушева А.Х., Зарубина Е.Г., Богданова Ю.В. Маркеры системного воспаления и молекулярно-генетическое исследование дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 26–29. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-26-29. EDN UWZHFH.

Bibliographic reference:

Dausheva AKh, Zarubina EG, Bogdanova YuV. Markery sistemnogo vospaleniya i molekulyarno-geneticheskoe issledovanie disfunktsii endoteliiya pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Systemic inflammation markers and molecular genetic study of endothelial dysfunction for chronic obstructive pulmonary disease]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:26–29. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-26-29. EDN UWZHFH. Russian.



АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ АДГЕЗИВНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ СЪЕМНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ И ФАКТОРОВ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

А.М. НЕСТЕРОВ, М.И. САДЫКОВ, М.Р. САГИРОВ, Г.Н. БЕЛАНОВ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

Аннотация. Введение. Увеличение количества пожилых пациентов отсутствием зубов, приводит к увеличению спроса на съемные пластиночные протезы и, как следствие, на адгезивные для зубных протезов. Поскольку различные адгезивные средства имеют как положительные, так и отрицательные характеристики, врачи-стоматологи должны знать типы используемых адгезивных средств для зубных протезов, чтобы иметь возможность давать грамотные инструкции пациентам об эффективности их использования. **Цель исследования** – проведение анализа использования адгезивных средств для съемных зубных протезов и факторов, влияющих на их использование. **Материалы и методы исследования.** В ходе исследования проведено анкетирование 735 пациентов, пользующихся съемными протезами зубов. После чего, были проведены точные тесты Фишера для определения разницы в использовании адгезивных средств для съемных протезов по полу, типу зубного протеза, последнему посещению стоматолога и статусу курения. Был проведен многофакторный скорректированный логистический регрессионный анализ с использованием или неиспользованием адгезивных средств в качестве зависимой переменной и других элементов в качестве независимых переменных. Затем точные тесты Фишера и многомерный скорректированный логистический регрессионный анализ были выполнены с типом адгезивных средств для съемных протезов в качестве зависимой переменной таким же образом. Статистические анализы были выполнены для всех пациентов, использующих съемные протезы; для пациентов, пользующихся полными съемными протезами; для пациентов, пользующихся частичными съемными протезами. Уровень статистической значимости был установлен на уровне $p \leq 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** В этом исследовании приняли участие в общей сложности 735 пациентов, пользующихся съемными протезами. Из них 159 человек пользовались различными адгезивными средствами: 106 пациентов (66,7%) использовали крем; 37 (23,3%) использовали фиксирующие прокладки; 13 (7,9%) использовали порошок; и 3 (2,2%) использовали несколько типов. Точные тесты Фишера показали, что коэффициенты использования адгезивных средств протезов были значительно выше для пациентов, пользующихся полными съемными протезами ($p < 0,001$), для пациентов с последнего посещения стоматолога которыми прошло более 1 года ($p = 0,005$) и курильщиков ($p = 0,005$). Многомерная скорректированная логистическая регрессия показала, что использование или неиспользование адгезивных средств было в значительной мере связано с типом съемного протеза и статусом курильщика. Не было получено значимых результатов о выборе типа адгезива для зубных протезов.

Ключевые слова: стоматология, полные съемные протезы, частичные съемные протезы, адгезивные средства.

ANALYSIS OF THE USE OF ADHESIVE AGENTS FOR REMOVABLE DENTURES AND FACTORS OF THEIR USE

A.M. NESTEROV, M.I. SADYKOV, M.R. SAGIROV, G.N. BELANOV

Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
89 Chapayevskaya Str., Samara, 443099

Abstract. Introduction. An increase in the number of elderly patients with missing teeth leads to an increase in demand for removable plate prostheses and, as a result, for adhesive dentures. Since various adhesives have both positive and negative characteristics, dentists should know the types of adhesives used for dentures in order to be able to give competent instructions to patients about the effectiveness of their use. **The research purpose** is to analyze the use of adhesives for removable dentures and related factors. **Material and methods of research.** In the course of the study, a survey was conducted of 735 patients using removable dentures. After that, Fisher's exact tests were carried out to determine the difference in the use of adhesives for removable dentures by gender, type of denture, last visit to the dentist and smoking status. A multivariate adjusted logistic regression analysis was carried out with the use or non-use of adhesive agents as a dependent variable and other elements as independent variables. Then Fisher's exact tests and multivariate adjusted logistic regression analysis were performed with the type of adhesive means for removable dentures as a dependent variable in the same way. Statistical analyses were performed for all patients using removable prostheses; for patients using full removable prostheses; for patients using partial removable prostheses. The level of statistical significance was set at $p \leq 0.05$. **Results.** A total of 735 patients using removable prostheses participated in this study. Of these, 156 people used various adhesives: 109 patients (69.8%) used cream; 34 (21.8%) used fixing pads; 9 (5.7%) used powder; and 4 (2.5%) used several types. Fisher's accurate tests showed that the coefficients of using adhesive prostheses were significantly higher for patients using full removable prostheses ($p < 0.001$), for patients with more than 1 year since the last visit to the dentist ($p = 0.005$) and smokers ($p = 0.005$). Multivariate adjusted logistic regression showed that the use or non-use of adhesive agents was largely related to the type of removable prosthesis and the status of the smoker. No significant results were obtained on the choice of the type of adhesive for dentures.

Keywords: dentistry, complete removable dentures, partial removable dentures, adhesive means.

Введение. На сегодняшний день в Российской Федерации наблюдается увеличение доли пожилого населения. Согласно различным прогнозам, доля пожилых людей старше 65 лет к 2065 году может достигать до 38,4% [1]. Несмотря на значительный прогресс в стоматологии, потеря зубов, которая происходит с возрастом, все еще является реальностью [5,6]. Полное отсутствие зубов наблюдается у 2,9 – 58% взрослого населения во всем мире [8,11]. С увеличением числа пожилых пациентов с адентией, вероятно, будет увеличиваться спрос на полные или частичные съемные протезы. Однако пользование съемными протезами зачастую вызывает значительный дискомфорт у пациентов, который порой приводит к полному отказу от ношения протезов. Одной из главных проблем, возникающих у пациентов с полным отсутствием зубов является неудовлетворительная фиксация и стабилизация протезов на челюсти. Это важные показатели при оценке жевательной способности и качества жизни, связанного со здоровьем полости рта [9]. Помимо функциональных нарушений, у пациентов, пользующихся полными съемными протезами наблюдаются и психологические проблемы [2]. При изготовлении частичных съемных протезов также наблюдались некоторые проблемы. Как правило, такие пациенты предъявляют жалобы на потерю ретенции, что значительно снижает жевательную эффективность [4].

Для решения этих проблем в практике широко используются адгезивные средства для съемных протезов [15]. Согласно данным отечественных исследователей использование адгезивных средств значительно способствует повышению стабилизации и фиксации съемных протезов, а также психологическому удовлетворению пациента, тем самым улучшая качество жизни [7].

Однако, согласно некоторым данным, использование адгезивных средств для фиксации съемных протезов имеет некоторые негативные аспекты [14]. Директора программ стоматологических школ в США опубликовали данные, согласно которым, адгезивные средства могут способствовать резорбции остаточного гребня [10]. Кроме того, они могут способствовать развитию заболеваний полости рта, таких как зубной стоматит, кандидоз и дисбаланс флоры полости рта [3]. Хотя в недавних исследованиях сообщалось, что кратковременное использование адгезивных средств не оказывает негативного влияния на микрофлору полости рта [12,13], влияние длительного использования до сих пор неизвестно.

Поскольку адгезивные средства для съемных протезов могут иметь не только положительные, но и отрицательные аспекты, они должны использоваться соответствующим образом с определенными показаниями.

Целью исследования было изучить использование адгезивных средств для съемных протезов пациентами и определить факторы, влияющих на использование таких средств для съемных протезов.

Материалы и методы исследования. Описываемое исследование проводилось на базе кафедры ортопедической стоматологии СамГМУ. В ходе работы пациентов просили заполнить закрытую анкету, которая включала в себя семь вопросов (табл. 1).

Таблица 1

Вопросы закрытой анкеты для пациентов

1. Пол	
2. Возраст	
3. Пользуетесь ли вы съемным протезом?	
4. Пользуетесь ли вы адгезивными средствами для съемных протезов?	
5. Тип используемого адгезивного средства (крем, фиксирующие прокладки, порошок, комбинация нескольких типов)	
6. Когда в последний раз вы посещали врача-стоматолога?	
7. Курите ли вы?	

В этом исследовании приняли участие в общей сложности 735 пациентов, пользующихся съемными протезами. После анкетирования был проведен статистический анализ полученных данных. Были проведены точные тесты Фишера для определения разницы в использовании адгезивных средств для съемных протезов по полу, типу съемного протеза, последнему посещению стоматолога и курению. Кроме того, был проведен многомерный скорректированный логистический регрессионный анализ с использованием или неиспользованием адгезивных средств для зубных протезов в качестве зависимой переменной и других элементов в качестве независимых переменных. Эти анализы были выполнены снова для пациентов, использующих полные съемные протезы и пациентов, использующих частичные съемные протезы, соответственно. Далее мы проанализировали типы применяемых адгезивных средств. Крем, порошок и пластинка были классифицированы как узко определенное адгезивное средство для съемных протезов. Пациенты, использующие несколько типов средств, были удалены из анализа. Точные тесты Фишера и многомерный скорректированный логистический регрессионный анализ были выполнены с типом адгезивного средства для съемных протезов в качестве зависимой переменной таким же образом. Уровень статистической значимости был установлен на уровне $p=0,05$. Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения *Statistica 10.0* и *SPSS 16.0*.

Результаты и их обсуждение. В ходе данного исследования было получено и проанализировано 735 анкет пациентов, пользующихся съемными протезами. Характеристика участников приведена в табл. 2.

Результаты анализа использования адгезивных средств для съемных протезов и соответствующего типа используемых средств приведены в табл. 3.

Таблица 2

Характеристика участников исследования

		Пациенты с полными съемными протезами	Пациенты с частичными съемными протезами	Всего
Количество		196	539	735
Пол	Мужской	168 (85,7%)	409 (75,8%)	576 (78,4%)
	Женский	28 (14,3%)	130 (24,2%)	159 (21,6%)
Последний визит к стоматологу	Менее 1 года назад	102 (52,3%)	423 (78,5%)	526 (71,6%)
	Более 1 года назад	94 (47,7%)	116 (21,5%)	209 (28,4%)
Статус курящего	Курящий	163 (83,1%)	402 (74,6%)	595 (80,9%)
	Некурящий	33 (16,9%)	137 (25,4%)	140 (19,1%)

Таблица 3

Характеристика использования адгезивных средств для съемных протезов

		Пациенты с полными съемными протезами	Пациенты с частичными съемными протезами	Всего
Статус использования адгезивных средств	Используют	93 (47,7%)	66 (12,4%)	159 (21,6%)
	Не используют	103 (52,3%)	473 (87,6%)	576 (78,4%)
Тип используемого адгезивного средства	Крем	61 (66,3%)	45 (67,2%)	106 (66,7%)
	Фиксирующие прокладки	22 (23,4%)	15 (23,1%)	37 (23,3%)
	Порошок	8 (7,6%)	5 (8,2%)	13 (7,9%)
	Несколько типов	2 (2,7%)	1 (1,4%)	3 (2,2%)

Коэффициент использования адгезивных средств для съемных протезов

		Пациенты с полными съемными протезами		Пациенты с частичными съемными протезами		Всего	
		%	p-значение	%	p-значение	%	p-значение
Пол	Муж.	49,6%	0,08	11,6%	0,16	22,5%	0,14
	Жен.	36,6%		14,9%		18,6%	
Последний визит к стоматологу	Менее 1 года	49,5%	0,48	11,6%	0,18	18,6%	≤0,001
	Более 1 года	45,7%		15,0%		28,5%	
Статус курящего	Курящий	52,0%	0,35	17,5%	0,026	29,5%	≤0,001
	Некурящий	46,2%		11,3%		19,8%	
Тип съемного протеза	Частичный съемный протез					12,4%	≤0,001
	Полный съемный протез					47,7%	

Результаты проведения точных тестов Фишера показали, что среди всех опрошенных пациентов, пользующихся съемными протезами соотношение использования адгезивных средств, было достоверно

выше для пациентов, пользующихся полными съемными протезами ($p < 0,001$), пациентов, которые посещали стоматолога более 1 года назад ($p < 0,001$) и пациентов-курильщиков ($p = 0,005$). С другой стороны, среди пациентов, пользующихся частичными съемными протезами, этот показатель был значительно выше у курильщиков ($p = 0,262$). Полные результаты расчета коэффициента использования приведены в табл. 4.

Многомерная скорректированная логистическая регрессия показала, что использование или неиспользование адгезивных средств для фиксации съемных протезов было достоверно связано с типом используемого съемного протеза и курением у всех пациентов, пользующихся съемными протезами, а также с курением у пациентов с частичными съемными протезами. Результат проведенных измерений приведены в табл. 5.

Таким образом, в результате проведенных точных вероятностных тестов Фишера (табл. 4) уровень использования адгезивных средств для съемных протезов значимо различается между пациентами, пользующимися частичными съемными протезами (12,4%), и теми, кто носит полные съемные протезы (47,7%). Кроме того, многомерный скорректированный логистический регрессионный анализ с использованием пола, типа зубного протеза, последнего визита к стоматологу и курения показал, что ношение полных съемных протезов и курение были значимыми факторами (табл. 5). Это означает, что пациенты с полными съемными протезами использовали адгезивные средства для съемных протезов примерно в 6,36 раза больше, чем пациенты с частичными съемными протезами, а курильщики использовали их примерно в 1,44 раза больше, чем некурящие.

Таблица 4

Особенно сильное влияние оказал тип зубного протеза. Одним из основных эффектов адгезивных средств для съемных протезов является улучшение фиксации. Излишне говорить, что уровень фиксации отличается между полными и частичными съемными протезами. Мы рассмотрели, что связанные факторы использования адгезива для зубных протезов различаются между носителями полных и частичных зубных протезов.

Помимо этого, у пациентов с полным отсутствием зубов для изучения разницы в использовании адгезивных средств для съемных протезов по полу, последнему посещению стоматолога и курению были выполнены точные вероятностные тесты Фишера (табл. 4). Кроме того, был также выполнен многомерный скорректированный логистический регрессионный

анализ (табл. 5). Хотя оба теста не показывают статистически значимых результатов, логистическая регрессия показала, что 95% доверительный интервал отношения шансов женщины к мужчине составлял

0,30–1,00. Проще говоря, это указывает на то, что использование женщинами адгезивных средств для съемных протезов в 0,30–1,00 раза превышает использование мужчинами с вероятностью 95%. Хотя доказательств было недостаточно, мужчины имеют вероятность использования адгезивных средств больше.

Литература / References

1. Абашидзе А.Х., Маличенко В.С. Международно-правовые основы защиты прав пожилых людей // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27, № 1. С. 11 / Abashidze AKh, Malichenko VS. Mezhdunarodno-pravovye osnovy zashchity prav pozhiylykh lyudey [International legal framework for the protection of the rights of older persons]. Uspekhi gerontologii. 2014;27(1):11. Russian.

2. Булычева Е.А., Постников М.А., Полуэктов М.Г. Диагностика

и лечение нарушений сна в подростковом возрасте на ортодонтическом приеме (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2021. Т. 17, № 3. С. 439–444 / Bulychева EA, Postnikov MA, Poluektov MG. Diagnostika i lechenie narusheniy sna v podrostkovom vozraste na ortodonticheskom prieme (obzor) [Diagnosis and treatment of sleep disorders in adolescence at an orthodontic reception (review)]. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2021;17(3): 439–44. Russian.

3. Вербовская Р.И. Применение лечебно-профилактического комплекса при ортопедическом лечении пациентов, применяющих адгезивные средства для улучшения микробиологического статуса полости рта // Мир медицины и биологии. 2019. Т. 15, № 3. С. 23–28 / Verbovskaya RI. Primenenie lechebno-profilakticheskogo kompleksa pri ortopedicheskom lechenii patsientov, primenyayushchikh adgezivnye sredstva dlya uluchsheniya mikrobiologicheskogo statusa-sa polosti rta [The use of a therapeutic and prophylactic complex in the orthopedic treatment of patients using adhesives to improve the microbiological status of the oral cavity]. Mir meditsiny i biologii. 2019;15(3):23–8. Russian.

4. Колесов М.А., Постников М.А., Панкратова Н.В., Нестеров А.М., Сагиров М.Р., Испанова С.Н., Постникова Е.М., Колесова А.М. Возможности одномоментного измерения параметров моделей челюстей в двух взаимноперпендикулярных плоскостях с помощью трехмерного антропометрического аппарата «Триада» // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 1–3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-3.pdf> (дата обращения 19.11.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-3 / Kolesov MA, Postnikov MA, Pankratova NV, Nesterov AM, Sagirov MR, Ispanova SN, Postnikova EM, Kolesova AM. Vozmozhnosti odnomomentnogo izmereniya parametrov modelej cheljustej v dvuh vzaimnoperpendikulyarnykh ploskostyakh s pomoshh'yu trekhmernogo antropometricheskogo apparata «Triada» [The possibility of simultaneous measurement the parameters of jaw models in two mutually perpendicular planes using a three-dimensional anthropometric device «Triad»]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Nov 19];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-3.

5. Нестеров А.М., Садыков М.И., Сагиров М.Р. Потребность в протезировании полости рта пациентов пожилого возраста: анализ базы данных крупной стоматологической поликлиники города Самара // Профилактическая медицина. 2022. Т. 25. № 3 / Nesterov AM, Sadykov MI, Sagirov MR. Potrebnost' v protezirovani polosti rta patsientov pozhilogo vozrasta: analiz bazy dannykh krupnoy stomatologicheskoy polikliniki goroda Samara [The need for prosthetics of the oral cavity of elderly patients: analysis of the database of a large dental clinic in Samara]. Profilakticheskaya meditsina. 2022;25(3). Russian.

6. Павловец С.А., Иорданишвили А.К., Гребнев Г.А. Нуждаемость в ортопедической стоматологической помощи военнослужащих, проходящих службу в военном гарнизоне Республики Южная Осетия (Государство Алания) // Институт стоматологии. 2021. № 2. С. 32–33 / Pavlovets SA, Iordanishvili AK, Grebnev GA. Nuzhdaemost' v ortopedicheskoy stomatologicheskoy pomoshchi voennosluzhashchikh,

Таблица 5

Результаты многомерного скорректированного логистического регрессионного анализа с использованием адгезивных средств в качестве зависимых переменных

Независимые переменные		Пациенты с полными съемными протезами		Пациенты с частичными съемными протезами		Всего	
		ОР (95% ДИ)	p-значение	ОР (95% ДИ)	p-значение	ОР (95% ДИ)	p-значение
Пол	Муж.	1,00	0,05	1,00	0,08	1,00	0,84
	Жен.	0,54 (0,30–1,00)		1,45 (0,959–2,21)		1,03 (0,73–1,47)	
Последний визит к стоматологу	Менее 1 года	1,00	0,31	1,00	0,23	1,00	0,85
	Более 1 года	0,81 (0,54–1,22)		1,29 (0,85–1,97)		1,03 (0,77–1,39)	
Статус курящего	Курящий	1,00	0,41	1,00	0,02	1,00	0,03
	Некурящий	1,22 (0,761–1,95)		1,72 (1,09–2,69)		1,44 (1,04–2,00)	
Тип съемного протеза	Частичный съемный протез					1,00	≤0,001
	Полный съемный протез					6,36 (4,78–8,47)	

Также нами был проведен статистический анализ для изучения разницы в использовании адгезивных средств среди пациентов с частичными съемными протезами. Точные вероятностные тесты Фишера показали, что курильщики чаще прибегали к использованию адгезивных средств. Кроме того, многомерный скорректированный логистический регрессионный анализ показал, что курение является статистически значимым фактором. Таким образом, курильщики использовали адгезивные средства примерно в 1,72 раза больше, чем некурящие (табл. 5). Это может быть связано со снижением слюноотделения у курильщиков и развитием ксеростомии.

Заключение. Таким образом, в ходе проведенного исследования мы частично выявили факторы, связанные с использованием адгезивных средств для съемных протезов. Коэффициент использования адгезивных средств для съемных протезов по данным проведенного исследования составил 21,6% независимо от типа используемого съемного протеза, 47,7% среди пациентов с полными съемными протезами и 12,4% с частичными съемными протезами. Распространенность по типу адгезивных средств в порядке убывания были крема, фиксирующие прокладки, порошки, и использование нескольких типов адгезивных средств. Пациенты с полными съемными протезами и курильщики значительно чаще прибегали к использованию адгезивных средств для съемных протезов.

prokhodyashchikh sluzhbu v voennom garnizone Respubliki Yuzhnaya Osetiya (Gosudarstvo Alaniya) [Need for orthopedic dental care for servicemen serving in the military garrison of the Republic of South Ossetia (State of Alania)]. Institut stomatologii. 2021;2:32–3. Russian.

7. Студеникин Р.В., Сурженко Е.В., Елькова Н.Л. Оценка качества жизни пациентов с полной утратой зубов при различных методах ортопедического лечения // Институт стоматологии. 2018. № 1. С. 30–31 / Studenikin RV, Surzhenko EV, El'kova NL. Otsenka kachestva zhizni patsientov s polnoy utratoy zubov pri razlichnykh metodakh ortopedicheskogo lecheniya [Assessment of the quality of life of patients with complete tooth loss with various methods of orthopedic treatment]. Institut stomatologii. 2018;1:30–1. Russian.

8. Федорова Н.С., Салеев Р.А., Викторов В.Н. Комплексное изучение стоматологической ортопедической заболеваемости людей старческого возраста и способы ее устранения // Эндодонтия Today. 2021. Т. 19, № 4. С. 299–305 / Fedorova NS, Saleev RA, Viktorov VN. Kompleksnoe izuchenie stomatologicheskoy ortopedicheskoy zabolevaemosti lyudey starcheskogo vozrasta i sposoby ee ustraneniya [Comprehensive study of dental orthopedic morbidity of people of old age and ways to eliminate it]. Endodontiya Today. 2021;19(4):299–305. Russian.

9. Хайкин М.Б., Нестеров А.М., Чигарина С.Е. Интегральная оценка качества жизни у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и пародонтозом средней степени тяжести // Проблемы стоматологии. 2020. Т. 16, № 4. С. 90–96 / Khaykin MB, Nesterov AM, Chigarina SE. Integral'naya otsenka kachestva zhizni u patsientov s khronicheskim generalizovannym parodontitom i parodontozom sredney stepeni tyazhesti [Integral assessment of quality of life in patients with chronic generalized periodontitis and periodontal disease of moderate severity]. Proble-my stomatologii. 2020;16(4):90–6. Russian.

10. Bartlett D., Carter N., Felton D., Goffin G., Kawai Y., Muller F., Polyzois G., Waals A. White paper on guidelines for the use of denture adhesives and their benefits for oral and general health: Oral Health

Foundation, 2019 / Bartlett D, Carter N, Felton D, Goffin G, Kawai Y, Muller F, Polyzois G, Waals A. White paper on guidelines for the use of denture adhesives and their benefits for oral and general health: Oral Health Foundation; 2019.

11. Goldstein G., Kapadia Y., Campbell S. Complete Denture Occlusion: Best Evidence Consensus Statement // J Prosthodont. 2021. Vol. 30, NS1. P. 72–77. DOI: 10.1111/jopr.13309 / Goldstein G, Kapadia Y, Campbell S. Complete Denture Occlusion: Best Evidence Consensus Statement. J Prosthodont. 2021;30(S1):72–7. DOI: 10.1111/jopr.13309.

12. Kossioni A.E. Prevalence and factors associated with the use of denture adhesives by older complete denture wearers // Eur J Prosthodont Restor Dent. 2018. Vol. 26, N4. P. 197–201 / Kossioni AE. Prevalence and factors associated with the use of denture adhesives by older complete denture wearers. Eur J Prosthodont Restor Dent. 2018;26(4):197–201.

13. Ozkan Y.K., Ucakale M., Ozcan M., Uner N. Effect of denture adhesive on the micro-organisms in vivo // Gerodontology. 2012. Vol. 29, N1. P. 9–16. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2010.00381 / Ozkan YK, Ucakale M, Ozcan M, Uner N. Effect of denture adhesive on the micro-organisms in vivo. Gerodontology. 2012;29(1):9–16. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2010.00381.

14. Papadiochou S., Emmanouil I., Papadiochos I. Denture adhesives: a systematic review // J Prosthet Dent. 2015. Vol. 113, N5. P. 391–397. DOI: 10.1016/j.prosdent.2014.11.001 / Papadiochou S, Emmanouil I, Papadiochos I. Denture adhesives: a systematic review. J Prosthet Dent. 2015;113(5):391–7. DOI: 10.1016/j.prosdent.2014.11.001.

15. Shamsolketabi S., Nili M. The effect of denture adhesive on the efficiency of complete denture in patients with different alveolar ridges // Dent Res J (Isfahan). 2018. Vol. 15, N4. P. 271–275 / Shamsolketabi S, Nili M. The effect of denture adhesive on the efficiency of complete denture in patients with different alveolar ridges. Dent Res J (Isfahan). 2018;15(4):271–5.

Библиографическая ссылка:

Нестеров А.М., Садыков М.И., Сагиров М.Р., Беланов Г.Н. Анализ применения адгезивных средств для съемных зубных протезов и факторов их использования // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 30–34. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-30-34. EDN EXZGPW.

Bibliographic reference:

Nesterov AM, Sadykov MI, Sagirov MR, Belanov GN. Analiz primeneniya adgezivnykh sredstv dlya s"emnykh zubnykh protezov i faktorov ikh ispol'zovaniya [Analysis of the use of adhesive agents for removable dentures and factors of their use]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:30–34. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-30-34. EDN EXZGPW. Russian.



ИЗМЕНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АТИПИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА РАЗВИТИЕ ПАТОЛОГИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ПРОВОДИМЫХ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРОТИВ COVID-19

Р.В. МАЙОРОВ, Е.В. НЕЖДАНОВА, И.В. ОЗЕРОВА

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России,
ул. Советская, д. 4, г. Тверь, Россия, 170100

Аннотация. Цель работы. Оценить в динамике связь атипичных возбудителей с развитием инфекционных и аллергических заболеваний респираторной системы у школьников. **Материалы и методы исследования.** Работа выполнена в 2016 и 2021 годах на территории Тверской области. У 1104 детей школьного возраста определяли титры специфических иммуноглобулинов класса G к атипичным возбудителям и их связь с частотой эпизодов аллергических и инфекционных заболеваний респираторной системы. **Результаты и их обсуждение.** У школьников разных возрастных групп с аллергическими и инфекционными заболеваниями респираторной системы по сравнению с редко болеющими сверстниками достоверно чаще выявляется повышение специфических IgG к следующим атипичным возбудителям: *Cytomegalovirus*, *Chlamydomphila pneumonia*, *Epstein-Barr virus*, *Herpes simplex virus*. При этом в 2021 году, по сравнению с 2016 годом число детей, с высоким титром специфических IgG к *Cytomegalovirus*, *Chlamydomphila pneumonia* достоверно снизилось, что подтверждает эффективность проводимых противоэпидемических мероприятий, направленных на предотвращение распространения новой коронавирусной инфекции, и в отношении данных патогенов. Количество обследованных в группе часто болеющих, имеющих повышенный титр иммуноглобулинов к *Mycoplasma pneumoniae*, в 2021 году перестало иметь статистически значимые отличия от группы редко болеющих респираторными заболеваниями, что позволяет предположить снижение влияния *Mycoplasma pneumoniae* на инфекционную заболеваемость у школьников.

Ключевые слова: часто болеющие дети, атипичные возбудители, специфические иммуноглобулины.

CHANGES IN THE INFLUENCE OF ATYPICAL PATHOGENS ON THE DEVELOPMENT OF RESPIRATORY PATHOLOGY IN CHILDREN DURING ANTI-EPIDEMIC MEASURES AGAINST COVID-19

R.V. MAJOROV, E.V. NEZDANOVA, I.V. OZEROVA

Tver State Medical University, Sovetskaya Str., 4, Tver, 170100, Russia

Abstract. The research purpose was to state in dynamics the value of atypical microflora on the development of infectious allergic diseases of the respiratory system in schoolchildren. **Materials and methods.** The study was carried out in 2016 and 2021 in the Tver region. In 1104 school-age children, the levels of specific antibodies IgG and their association with allergic and infectious respiratory diseases were determined. **Results.** In schoolchildren of different age groups with allergic and infectious diseases of the respiratory system, compared with rarely ill, an increase in specific IgG antibodies to the following atypical pathogens is significantly more often detected: *Cytomegalovirus*, *Chlamydomphila pneumonia*, *Epstein-Barr virus*, *Herpes simplex virus*. At the same time, in 2021, compared to 2016, the number of children with a high titer of specific IgG antibodies to *Cytomegalovirus*, *Chlamydomphila pneumonia* significantly decreased, which confirms the effectiveness of anti-epidemic measures taken to prevent the spread of a new Coronavirus infection in relation to these pathogens. The number of patients examined in the group of frequently ill patients with an increased titer of immunoglobulins to *Mycoplasma pneumoniae* in 2021 ceased to have statistically significant differences from the group of rarely ill respiratory diseases, which suggests a decrease in the impact of *Mycoplasma pneumoniae* on infectious morbidity in schoolchildren.

Key words: frequently ill children, atypical infections, specific immunoglobulins.

Введение. В педиатрической практике – заболевания бронхолегочной системы, преимущественно инфекционной и аллергической природы, до сих пор являются самой распространённой причиной обращения за медицинской помощью. Множество исследований показывает значимость атипичных возбудителей в формировании патологии респираторной системы у детей [1-5].

Современная номенклатура к подобным возбудителям относит в первую очередь микроорганизмы рода *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* [2,3,6]. Кроме того, в эту группу включают *Cytomegalovirus* (CMV), *Epstein-Barr virus* (EBV), *Herpes simplex virus* (HSV) [6].

Было доказано влияние данных возбудителей на формирование часто рецидивирующих или хрониче-

ских инфекционных заболеваний респираторной системы. Кроме того, подтвержден их вклад в развитии более тяжелых, устойчивых к терапии вариантов течения респираторных заболеваний. Целый ряд исследований выявил вклад атипичных возбудителей в развитии аллергических заболеваний, например, атопической формы бронхиальной астмы [3,6].

В 2016 году нами было выполнено эпидемиологическое исследование по оценке распространенности и влиянию атипичных возбудителей у детей школьного возраста, проживающих на территории Тверской области и посещающих организованные детские коллективы. Обнаружена высокая их распространенность и подтвержден вклад в учащение респираторных инфекций, а также влияние на хронизацию воспалительного процесса в респираторной системе [7].

Приход новой коронавирусной инфекции и последовавшее за этим активное внедрение массовых неспецифических противоэпидемических мероприятий (разобшение населения, массовое использование масок и антисептиков, образовательные мероприятия), направленных на предотвращение распространения *COVID-19*, не могло не повлиять на распространение и других инфекционных возбудителей. Не могли не сказаться на эпидемическую ситуацию и длительные периоды надомного обучения с активным использованием дистанционных технологий, приводящих к значительному ограничению контактов со сверстниками и, как следствие, разрыву эпидемических цепочек передачи большинства инфекционных патогенов.

Произошедшие изменения требуют изучения и анализа в связи с возможной переоценкой факторов риска развития и прогрессирования как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний респираторной системы, что повлечет неизбежную коррекцию возможных мер профилактики заболеваний респираторной системы у школьников, а также будет способствовать повышению эффективности и специфичности противоинфекционной терапии.

В связи с этим, в 2021 году была выполнена поисковая работа по изучению влияния атипичных возбудителей на развитие заболеваний респираторной системы в динамике по сравнению с 2016 годом.

Цель работы – оценить в динамике связь атипичных возбудителей с развитием инфекционных и аллергических заболеваний респираторной системы у школьников.

Материалы и методы исследования. Данное динамическое исследование выполнялось в 2016 и 2021 годах в школьных учреждениях Тверской области, являющейся по своим демографическим, экономическим, социально-культурным характеристикам, а так же показателям заболеваемости, типичным регионом Северо-западного и Центрального Федеральных округов нашей страны.

На первом этапе данной работы, выполненном в 2016 году, были обследованы 697 школьников, на втором этапе, выполненном в 2021 году, были обследованы 407 детей.

Критерии включения в исследование: возраст от 7 до 17 лет, посещение организованных детских коллективов, информированное согласие родителей ребенка, отсутствие признаков острых инфекционных или соматических заболеваний на момент лабораторного обследования.

Все участники исследования разделены на две группы в зависимости от возраста: младшего (7-11 лет) и старшего (12-17 лет) школьного возраста.

В каждой возрастной группе были выделены группы *часто болеющих острыми респираторными инфекциями* (ЧБД), *редко болеющих инфекционными заболеваниями дыхательных путей детей* (РБД), *детей с*

подтвержденным диагнозом атопической бронхиальной астмы (БА), *детей с часто рецидивирующим или хроническим бронхитом* (БР).

В группу ЧБД были отнесены дети, переносящие острые респираторные инфекции пять раз в год и чаще [1].

На первом этапе, выполненном в 2016 году, были сформированы следующие группы.

В группе детей 7-11 лет исследование выполнено у 359 обследованных. Из них, в группу ЧБД вошел 201 ребенок, в группу РБД были включены 41 школьник, в группу детей с подтвержденной бронхиальной астмой вошли 54 школьника, в группу с часто рецидивирующими или хроническими бронхитами были отнесены 63 ребенка.

В группе старшего школьного возраста обследовано 338 человек. Из них в группу ЧБД вошли 191 подросток, в группу РБД вошли 33 обследованных, в группу с подтвержденным диагнозом атопической бронхиальной астмы вошли 49 школьников. В группу детей с часто рецидивирующими или хроническими бронхитами вошли 65 школьников.

На втором этапе исследования, проведенного в 2021 году, были сформированы следующие группы:

В группе детей 7-11 лет исследование выполнено у 197 школьников. Из них в группу ЧБД включен 91 школьник, в РБД вошел 31 ребенок. В группу БА отнесены 34 ребенка, в группу детей с часто рецидивирующими или хроническими бронхитами вошел – 41 школьник.

В группе школьников 12-17 лет были обследованы 210 детей. В группу ЧБД отнесен 82 школьник, в РБД вошел 31 подросток. В группу школьников старшего школьного возраста с подтвержденным диагнозом БА включены 48 детей. Группу БР сформировали 49 детей.

Статистически значимых различий по возрасту и полу между детьми в выделенных группах не было.

Критерии исключения: отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

У всех обследованных иммуноферментным методом выполнено количественное определение специфических иммуноглобулинов класса G к следующим инфекционным возбудителям: *CMV*, *HSV 1* и *2* тип, *EBV*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*.

При сравнении количественных показателей использован коэффициент корреляции Спирмена (*r*) и критерий Манна-Уитни. Статистическая обработка выполнена с применением программ *Statistica* и *Excel*.

Результаты и их обсуждение. В 2016 и 2021 годах в группах РБД 7-11 лет среднее число инфекционных заболеваний респираторной системы составило 1.7 ± 0.2 эпизода в год, у РБД 12-17 лет – 1.5 ± 0.2 .

В этот же период, в группах ЧБД 7-11 лет среднее число инфекционных заболеваний респираторной системы составило 8.2 ± 0.3 эпизода в год, у ЧБД 12-17 лет – 7.2 ± 0.4 эпизода в год.

В группах БА 7-11 лет среднее количество подтвержденных обострений составило $2,4 \pm 2,3$ эпизода в год, в группе БА 12-17 лет – $2,3 \pm 1,5$ эпизода в год.

В группах БР 7-11 лет среднее число зафиксированных эпизодов бронхита составило $1,9 \pm 2,3$ случая в год, в группах БР 12-17 лет – $2,3 \pm 1,9$ эпизода в год.

Уровень IgG к определяемым в ходе исследования атипичным возбудителям представлен в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Повышение уровня специфических иммуноглобулинов класса IgG к атипичным возбудителям у детей младшего школьного возраста, %

Параметр	ЧБД		РБД		БА		БР	
	2016 г.	2021 г.	2016 г.	2021 г.	2016 г.	2021 г.	2016 г.	2021 г.
CMV	41.3 *	26.3 **	19.5	15.3	28.1 *	27.2 *	27.3 *	29.8 *
HSV	21.9 *	18.2 *	7.3	6.4	18.3 *	19.5 *	19.5 *	21.8 *
EBV	38.7 *	37.2 *	9.8	10.4	37.7 *	36.1 *	32.2 *	30.3 *
M. pneumoniae	19.4 *	10.2 *	7.3	6.9	34.1 *	32.5 *	29.9 *	27.4 *
C. pneumoniae	28.8 *	20.6 **	14.6	8.7	31.1 *	30.7 *	33.2 *	31.9 *

Примечание: * – $p < 0.05$ при сравнении с РБД одной возрастной группы; # – $p < 0.05$ при сравнении показателей, полученных в 2016 и 2021 годах

В ходе проведенного исследования определялся уровень специфических антител класса G. Период полувыведения данного класса антител составляет 21 день, что делает его очень удобным для проведения скрининговой диагностики. В отличие от часто определяемых IgM, превышение нормального уровня данного класса специфических иммуноглобулинов указывает на носительство инфекции, недавно перенесенное заболевание или является результатом встречи с патогеном, случившейся в течение последних месяцев [4].

Таблица 2

Повышение уровня специфических иммуноглобулинов класса IgG к атипичным возбудителям у детей у детей старшего школьного возраста, %

Параметр	ЧБД		РБД		БА		БР	
	2016 г.	2021 г.	2016 г.	2021 г.	2016 г.	2021 г.	2016 г.	2021 г.
CMV	38.7 *	26.2 **	14.2	11.3	27.2 *	25.9	26.4 *	25.4
HSV	26.3 *	27.2	12.1	14.9	18.1 *	19.7	20.7 *	22.0
EBV	33.1 *	30.4	13.1	12.8	28.8 *	30.5	30.2 *	32.9
M. pneumoniae	24.6 *	13.5 *	9	8.1	32.1 *	30.4 *	31.7 *	29.8 *
C. pneumoniae	38.7 *	21.3 **	15.2	12.4	35.4 *	33.2 *	31.2 *	29.5 *

Примечание: * – $p < 0.05$ при сравнении с РБД одной возрастной группы; # – $p < 0.05$ при сравнении показателей, полученных в 2016 и 2021 годах

Как видно из представленных данных, в 2016 и в 2021 годах в группах ЧБД разного возраста достоверно чаще отмечалось превышение нормального уровня специфических иммуноглобулинов класса IgG к следующим возбудителям: CMV, C. pneumoniae, EBV. При этом проводимые в 2020 и 2021 годах массовые

активные противоэпидемические мероприятия привели к значимому снижению детей, имеющих повышенный уровень специфических антител к данным возбудителям, что может указывать на разрыв эпидемических цепочек и некоторое снижение циркулировали данных возбудителей в популяции. При этом количество обследованных, имеющих повышенный титр иммуноглобулинов к M. pneumoniae в 2021 году перестало иметь статистически значимые отличия от группы сравнения (РБД), что позволяет предположить снижение влияния M. pneumoniae на инфекционную заболеваемость у школьников.

У детей разного возраста, в группах БА и БР в 2016 и в 2021 годах достоверно чаще отмечалось превышение нормального уровня специфических иммуноглобулинов класса IgG к следующим возбудителям: C. pneumoniae, EBV, M. pneumoniae.

Безусловно, данные о распространенности атипичных возбудителей у школьников, основанные на выявлении высоких уровней специфических антител класса IgG не позволяют сделать однозначное заключение о влиянии данных патогенов на инфекционную заболеваемость в данном возрасте, а также на их потенциальную способность вызывать хроническое воспаление и отягощать развившиеся заболевания респираторной системы. С этой целью было выполнено сравнение количества обострений заболеваний респираторной системы в выделенных опытных группах с уровнем специфических иммуноглобулинов класса IgG к атипичным возбудителям

Во всех выделенных группах в 2016 выявлена прямая корреляция между количеством зафиксированных обострений заболеваний респираторной системы и превышением нормального уровня специфических иммуноглобулинов класса IgG к CMV, HSV, M. pneumoniae, C. pneumoniae, EBV. [4].

Проведенные в 2021 году исследования выявили близкие результаты, что говорит о стойкой выявленной закономерности, при этом во всех группах отмечается тенденция к уменьшению силы связей между высокими титрами определяемых антител и частотой обострений. Наибольшая динамика произошла при оценке влияния M. pneumoniae. Так в 2021 году сила связи между количеством зафиксированных инфекционных заболеваний дыхательных путей и повышением значения специфических IgG к M. pneumoniae ($r=0.21$; $p < 0.05$ и $r=0.29$; $p < 0.05$) была достоверно меньше по сравнению с 2016 годом ($r=0.42$; $p < 0.05$ и $r=0.45$; $p < 0.05$).

Таким образом, выполнена динамическая оценка влияния атипичных возбудителей на развитие инфекционных и неинфекционных (аллергических) заболеваний респираторной системы у школьников, отмечено уменьшение их вклада в формирование данной группы заболеваний, что можно объяснить активным проведением неспецифических противоэпидемических мероприятий.

Выводы:

1. В группах школьников разного возраста с аллергическими и инфекционными заболеваниями респираторной системы по сравнению со сверстниками, редко болеющими, достоверно чаще выявляется повышение специфических IgG к следующим атипичным возбудителям: CMV, *C. pneumonia*, EBV, HSV. При этом в 2021 году, по сравнению с 2016 годом число школьников, с высоким титром специфических иммуноглобулинов к CMV, *C. pneumonia* достоверно снизилось, что подтверждает эффективность проводимых противоэпидемических мероприятий, направленных на предотвращение распространения новой коронавирусной инфекции в отношении данных патогенов. Количество обследованных, в группе ЧБД, имеющих повышенный титр иммуноглобулинов к *M. pneumoniae* в 2021 году перестало иметь статистически значимые отличия от группы РБД, что позволяет предположить снижение влияния *M. pneumoniae* на инфекционную заболеваемость у детей школьного возраста.

2. При исследовании в динамике (2016 и 2021 годы), в группах часто болеющих детей выявлена прямая зависимость между повышением специфических иммуноглобулинов IgG к *C. pneumonia*, IgG к CMV, IgG к EBV и числом респираторных заболеваний, что указывает на стойкость выявленной зависимости.

3. При исследовании в динамике (2016 и 2021 годы), в группах пациентов с atopической бронхиальной астмой зафиксирована прямая зависимость между повышением IgG к *M. pneumoniae*, IgG к EBV, IgG к *C. pneumonia*, и частотой зафиксированных обострений основного заболевания.

4. При исследовании в динамике, в группах пациентов с часто рецидивирующим или хроническим или бронхитом выявлена прямая корреляция между частотой обострений и повышением специфических IgG к *M. pneumoniae*, IgG к *C. pneumonia*.

Литература / References

1. Альбицкий В.Ю. Социальная педиатрия как область научного знания, сфера практического действия и предмет преподавания // Российский педиатрический журнал. 2012. №1. С. 4–9 / Al'bitskiy VYu. Sotsial'naya pediatriya kak oblast' nauchnogo znaniya, sfera prakticheskogo deystviya i predmet prepodavaniya [Social pediatrics as a field of scientific knowledge, a sphere of practical action and a subject of teaching]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2012;1:4-9. Russian.
2. Замахина Е.В., Фомина В.Л. Клиническое значение персистирующих вирусов у часто болеющих детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010. Т. 87, № 3. С. 42–46 / Zamakhina EV, Fomina VL. Klinicheskoe znachenie persistiruyushchikh virusov u chasto boleyushchikh detey [Clinical significance of persistent viruses in frequently ill children]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2010;87(3):42-6. Russian.
3. Керимова М.К., Эюбова А.А. Роль хламидийной инфекции у часто болеющих детей // Аллергология и иммунология. 2010. Т. 11, № 3. С. 263–265 / Kerimova MK, Eyubova AA. Rol' khlamidiynoy infektsii u chasto boleyushchikh detey [The role of chlamydial infection in frequently ill children]. Allergologiya i immunologiya. 2010;11(3):263-5. Russian.
4. Кишкун А.А. Назначение и клиническая интерпретация результатов лабораторных исследований. Руководство. М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2011. 448 с. / Kishkun AA. Naznachenie i klinicheskaya interpretatsiya rezul'tatov laboratornykh issledovaniy. Rukovodstvo. Moscow: «GEOTAR-Media»; 2011. Russian.
5. Корниенко М.Н., Каражас Н.В. Роль оппортунистических инфекций в развитии инфекционных заболеваний у часто болеющих детей // Детские инфекции. 2012. Т. 11, № 3. С. 54–56 / Kornienko MN, Karazhas NV. Rol' opportunisticheskikh infektsiy v razvitii infektsionnykh zabolevaniy u chasto boleyushchikh detey [The role of opportunistic infections in the development of infectious diseases in frequently ill children]. Detskie infektsii. 2012;11(3):54-6. Russian.
6. Кухтенкова Н.В., Кондурина Е.Г., Кротов С.А., Кротова В.А. Атипичные инфекции в структуре рецидивирующих бронхитов у детей // Медицина и образование в Сибири. 2006. №2. С. 6–13 / Kukhtenova NV, Kondurina EG, Krotov SA, Krotova VA. Atipichnye infektsii v strukture retsidiviruyushchikh bronkhitov u detey [Atypical infections in the structure of recurrent bronchitis in children]. Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2006;2:6-13. Russia.
7. Майоров Р.В., Озерова И.В., Гетманов С.Д., Нежданова Е.В. Влияние атипичной микрофлоры на развитие патологии дыхательных путей у детей // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №4. С. 89–109. DOI: 10.12737/article_5a38f6930bf6d0.52658116 / Majorov RV, Ozerova IV, Getmanov SD, Nezdanova EV. Vliyanie atipichnoy mikroflory na razvitie patologii dykhatel'nykh putey u detey [Influence of the atypical microflora on development of pathology of respiratory tracts in children]. Journal of New Medical Technologies. 2017;4:89-109. DOI: 10.12737/article_5a38f6930bf6d0.52658116. Russian.

Библиографическая ссылка:

Майоров Р.В., Нежданова Е.В., Озерова И.В. Изменение влияния атипичных инфекций на развитие патологии дыхательных путей у детей на фоне проводимых противоэпидемических мероприятий против COVID-19 // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 35–38. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-35-38. EDN YXXTVN.

Bibliographic reference:

Majorov RV, Nezdanova EV, Ozerova IV. Izmenenie vliyaniya atipichnykh infektsiy na razvitie patologii dykhatel'nykh putey u detey na fone provodimykh protivoepi-demicheskikh meropriyatii protiv COVID-19 [Changes in the influence of atypical pathogens on the development of respiratory pathology in children during anti-epidemic measures against COVID-19]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:35-38. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-35-38. EDN YXXTVN. Russian.



ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

В.В. КУРДИН, Р.К. МАСЛЕННИКОВ, С.Г. НЕХАЕВ

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», пр-т Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. Вирус SARS-CoV-2 является высокопатогенным вирусом. Течение заболевания протекает по-разному и отличается у каждого человека по ряду причин. Наиболее значимые – возраст, наличие хронических болезней органов дыхания, гипертонической болезни, сахарного диабета. Эта болезнь может варьировать от бессимптомного течения до тяжелого респираторного заболевания с вероятностью развития острого респираторного дистресс-синдрома, отека лёгких и летального исхода из-за осложнений. Передача вируса в популяции от больного человека к человеку здоровому через бессимптомные формы представляет собой одну из основных проблем с точки зрения эпидемиологии и общественного здравоохранения. **Целью данного исследования** является изучение течения коронавирусной инфекции у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, изучение закономерностей между тяжестью состояния пациента и наличием сопутствующей патологии, обобщение имеющихся на момент написания статьи знаний о ключевых звеньях течения бронхиальной астмы, коронавирусной инфекции, а так же акцентирование внимания на особенности терапии пациентов с бронхиальной астмой. Представлен собственный подход к изучению особенностей течения коронавирусной инфекции у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, интерпретация полученных результатов. **Материалами данного исследования** являются пациенты, состоящие на диспансерном учёте по хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме, а так же имеющие подтверждённый случай коронавирусной инфекции, обратившиеся за медицинской помощью и, в последствии, госпитализированные. **Методом исследования** является поперечный вариант исследования гипотезы. В ходе данного исследования были получены следующие **выводы:** 1) Существует определенная закономерность течения SARS-CoV-2 с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. 2) Пациенты с бронхиальной астмой переносят болезнь легче, чем с хронической обструктивной болезнью легких. 3) Пациенты с COVID-19 и сопутствующей бронхиальной астмой должны продолжать свою базисную терапию, в том числе прием ингаляционных глюкокортикостероидов (или ранее назначенных системных глюкокортикостероидов). Прекращение приема ингаляционных глюкокортикостероидов может привести к тяжёлому течению астмы. 4) Необходим поиск новых терапевтических подходов при лечении новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с фоновым заболеванием хроническая обструктивная болезнь легких, особенно при использовании базовой терапии для лечения хронической обструктивной болезни легких с доказанным противовоспалительным действием на бронхолегочную систему.

Ключевые слова: Бронхиальная астма, COVID-19, коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, хроническая обструктивная болезнь легких.

FEATURES OF THE COURSE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

V.V. KURDIN, R.K. MASLENNIKOV, S.G. NEKHAEV

Tula state university, 92 Lenin Ave., Tula, 300012, Russia

Abstract. The SARS-CoV-2 virus is a highly pathogenic virus. The course of the disease proceeds differently and differs for each person for a number of reasons. The most significant are age, the presence of chronic respiratory diseases, hypertension, diabetes mellitus. This disease can range from an asymptomatic course to a severe respiratory disease with the likelihood of developing acute respiratory distress syndrome, pulmonary edema and death due to complications. Transmission of the virus in the population from a sick person to a healthy person through asymptomatic forms is one of the main problems from the point of view of epidemiology and public health. **The research purpose** is to study the course of coronavirus infection in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, the patterns between the severity of the patient's condition and the presence of concomitant pathology, to generalize the knowledge available at the time of writing about the key links of the course of bronchial asthma, coronavirus infection, as well as to focus attention on the features of therapy of patients with bronchial asthma. The author presents his own approach to studying the features of the course of coronavirus infection in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, interpretation of the results obtained. **The materials** of this study are patients registered at the dispensary for chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma, as well as those with a confirmed case of coronavirus infection, who applied for medical help and, subsequently, were hospitalized. **The research method** is a cross-sectional version of the hypothesis research. In the course of this study, the following **conclusions** were obtained: 1) There is a certain pattern in the course of SARS-CoV-2 with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. 2) Patients with bronchial asthma tolerate the disease more easily than those with chronic obstructive pulmonary disease. 3) Patients with COVID-19 and concomitant bronchial asthma should continue their basic therapy, including inhaled glucocorticosteroids (or previously prescribed systemic glucocorticosteroids). Discontinuation of inhaled glucocorticosteroids can lead to severe asthma. 4) It is necessary to search for new therapeutic approaches in the treatment of a new coronavirus infection SARS-CoV-2 in patients with an underlying disease of chronic obstructive pulmonary disease, especially when using basic therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with a proven anti-inflammatory effect on the bronchopulmonary system.

Keywords: Bronchial asthma, COVID-19, coronavirus infection SARS-CoV-2, chronic obstructive pulmonary disease.

Актуальность. С возникновением пандемии COVID-19 (COroNaVIrus Disease-2019) в 2019 году, вызванного SARS-CoV-2, в системе здравоохранения изменилась не только тактика ведения пациента при выявлении *острых респираторных заболеваний* (ОРЗ), но и подвергся изменению алгоритм наблюдения за течением заболевания у коморбидных пациентов. Согласно результатам масштабных исследований, учёными выявлены факторы риска, которые способствуют развитию тяжелого течения *коронавирусной инфекции*. К таким факторам относят сахарный диабет, пожилой возраст, наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, *хронических болезней органов дыхания* (ХБОД). Вспышка новой коронавирусной инфекции в декабре 2019 г. в г. Ухань (Китай), стала пусковым фактором распространения пандемии по всей планете. С течением времени выяснилось, что среди пациентов, у которых в анамнезе есть ХБОД, тяжёлые осложнения во время COVID-19 отмечаются у больных с *хронической обструктивной болезнью легких* (ХОБЛ), а при *бронхиальной астме* (БА) риск тяжелых осложнений сохраняется только у некоторой категории больных, а по данным некоторых авторов, отсутствует вовсе [3,10,11].

В настоящее время доказано, что вирусы, поражающие органы дыхания, играют роль в дебюте бронхиальной астмы и вызывают обострение уже имеющегося заболевания. К таким вирусам относят метапневмовирус, риновирус, вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус, парагрипп и аденовирус, коронавирус [10]. В некоторых случаях, протекающая вирусная инфекция увеличивает риск развития пневмонии, бактериальных инфекций нижних дыхательных путей, острого респираторного дистресс-синдрома и смерти как у больных БА, так и при ХОБЛ [6,11], но существуют исследования, которые представляют факты, свидетельствующие о низкой вероятности госпитализации больных БА при течении ОРЗ по сравнению с больными ХОБЛ [10].

Выявление факторов риска, о которых говорилось выше, предоставляет ценную информацию о патогенезе COVID-19, подходах к базисной, таргетной и *аллерген-специфической терапии* (АСИТ) во время пандемии [2].

Несмотря на скачок в области профилактики и лечения, бронхиальная астма и по сей день остается значительной проблемой для всего здравоохранения [13]. В период с 1990 по 2015 гг. по всему миру распространенность БА увеличилась на 12,6% [8]. Согласно данным, полученным в 2019 году, число больных БА составило 262 млн., 461 тыс. случаев завершили летальным исходом [9]. Частым пусковым механизмом в развитии тяжелых обострений БА у взрослых и детей являются острые респираторные вирусные инфекции [18].

С началом пандемии COVID-19 врачи предполагали, что пациенты с бронхиальной астмой и/или аллергией в анамнезе, подвергнутся наибольшему риску развития тяжелого течения заболевания, од-

нако, D.M. Halpin et al. проанализировали статистические данные, полученные от медработников разных стран, и пришли к выводу, что БА и аллергия не являются факторами, увеличивающими риск заражения COVID-19 и способствующими тяжелому течению заболевания. В ходе проведенных исследований не было доказано, что аллергия и наличие БА в анамнезе способствует развитию тяжелого течения COVID-19, и не повышающими риск смерти от COVID-19 [17].

Исследуя SARS-CoV-2, учёные выяснили, что вирус содержит в своём составе высокогликозилированный спайковый гликопротеин, обладающий высоким родством к рецепторам клетки, содержащим ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ-2) [15], благодаря которым он проникает в клетки-мишени, имеющие в своём составе рецепторы АПФ-2. Наличие *клеточной трансмембранной сериновой протеазы-2* (TMPRSS2) способствует объединению вируса с АПФ-2, активируя его S-протеин, который необходим для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. Преимущественно АПФ-2 рецепторы располагаются в эпителиальных клетках носа, легких, рта, сердца, почек и кишечника. У некоторых людей – на иммунных клетках было обнаружено, что у АПФ-2 есть тенденция коэкспрессироваться с HLA-DRB1, отвечающей за функционирование иммунной системы [2,4].

В популяции аллергическая БА составляет около 60% всех случаев БА [2]. Известно, что АПФ-2 стимулируется интерфероном, следовательно, его уровень при проникновении вирусной инфекции повышается [2]. Эпителиальные клетки, выстилающие бронхи, при БА имеют недостаточный ответ интерферона-β на внедрение вирусной частицы, что может ослаблять естественное повышение экспрессии АПФ-2 при заражении COVID-19, а это в свою очередь отражается на тяжести течения заболевания.

Было выявлено, что у людей, которые страдают аллергией и аллергической БА с повышенным уровнем иммуноглобулина, количество рецепторов АПФ-2 снижено. У пациентов же с неатопической БА такого снижения рецепторов АПФ-2 в составе клеток не обнаружено [18]. У пациентов, страдающих БА, эозинофилы производят преимущественно провоспалительные цитокины, обладающие повреждающей способностью в отношении клеток из-за выделения активных форм кислорода.

Анализируя данные эпидемиологического исследования по заболеваемости в Китае в период пандемии COVID-19, БА не рассматривали как фактор риска развития тяжелого течения заболевания, осложнённого пневмонией [7].

В ретроспективном исследовании, которое проводилось в 60 регионах Российской Федерации [16], изучали распространенность БА и ХОБЛ у 1307 больных пневмонией, причиной которой являлась инфекция, вызываемая SARS-CoV-2. Число больных с БА составило 1,8%, в связи с чем выдвинута гипотеза, что, в отличие патологии сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, ХБОД незначительно повышают

риск развития тяжелой формы *COVID-19*, требующей госпитализации в отделение интенсивной терапии и использовании искусственной вентиляции лёгких. При этом у пациентов с ХОБЛ наблюдалась тенденция к более тяжелому течению *COVID-19*, в том числе большая потребность в неинвазивной вентиляции легких и большая частота развития осложнений.

Работа J.M. Leung et al. [12] была одной из первой на тему взаимного влияния КВИ, ХОБЛ и курения. Согласно полученным данным, больные ХОБЛ и курильщики имели повышенные уровни экспрессии гена *ACE-2* в дыхательных путях по сравнению с никогда не курившими и бывшими курильщиками; наибольшие изменения отмечались при наличии ХОБЛ. На основе этих данных авторами сделано предположение о повышенном риске инфицирования *SARS-CoV-2* у больных ХОБЛ и действующих курильщиков [12].

На основе результатов 6 исследований с участием 1558 пациентов с *COVID-19* выявлено, что риск тяжелого течения инфекции у больных ХОБЛ в 5,9 раза выше, чем без таковой. Наряду с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями ХОБЛ признана независимым фактором риска тяжелого течения *COVID-19* [14].

Цель исследования – выявить взаимосвязь между течением коронавирусной инфекции у пациентов с БА, ХОБЛ и пациентов с отсутствием таких фоновых заболеваний. Согласно гипотезе, у лиц, заболевших *COVID-19* с БА, частота осложнений, изменения лабораторных показателей выражены меньше, а течение болезни легче, чем у лиц, у которых *COVID-19* протекает на фоне ХОБЛ.

Материалы и методы исследования. Был использован поперечный вариант исследования гипотезы.

Критериями включения в исследования являются наличие диспансерного учёта по ХОБЛ и БА, а так же подтверждённый случай *COVID-19*, факт обращения за медицинской помощью, факт госпитализации.

Критериями исключения являются отсутствие диспансерного учёта, однократное обращение и установление диагноза ХОБЛ и БА, отсутствие лабораторно подтверждённого случая *COVID-19*, отсутствие госпитализации.

Для изучения были взяты по 100 человек каждой группы и отобраны с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программе «STATISTICA». Было исследовано 3 группы случайно взятых пациентов: больные ХОБЛ и *COVID-19* (первая группа – 20 человек), больные БА и *COVID-19* (вторая группа – 20 человек), больные КВИ без вышеуказанных фоновых заболеваний (третья группа – 25 человек). В 1 группе 15 мужчин и 5 женщин, во 2 группе 7 мужчин и 13 женщин, в 3 группе 14 мужчин и 11 женщин.

В качестве критерия тяжести состояния определили уровень *C-реактивного белка* (С-РБ) в каждой группе пациентов, норма которого от 0 мг/л до

6.0 мг/л [1], состояние при поступлении, в период разгара и при выписке, а также выраженность основных клинических симптомов заболевания. Тяжесть состояния прямо пропорциональна уровню С-РБ (чем выше уровень С-РБ, тем тяжелее состояние), оценку тяжести состояния определим на основании объективной оценки врачом при поступлении. Для дальнейших расчётов используем следующие термины и символы: M – выборочное среднее, m (*SEM*) – ошибка среднего, t -критерий Стьюдента, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. В 1 группе показатель С-РБ $M \pm m$ (муж.) = 169.88 ± 4.01 , $M \pm m$ (жен.) = 155 ± 3.2 . Значение t -критерия Стьюдента: 2.90. Различия статистически значимы ($p=0.009$). Во 2 группе $M \pm m$ (муж.) = 108.45 ± 3.3 , $M \pm m$ (жен.) = 107.92 ± 4.3 .

Значение t -критерия Стьюдента: 0.10. Различия статистически не значимы ($p=0.92$). В 3 группе $M \pm m$ (муж.) = 132.58 ± 2.1 , $M \pm m$ (жен.) = 128.75 ± 3.5 . Значение t -критерия Стьюдента: 0.94. Различия статистически не значимы ($p=0.35$). Расчёт M – выборочное среднее, m (*SEM*) – ошибка среднего произведены в *Microsoft Office Excel 2007*. Расчет t -критерия Стьюдента при сравнении средних величин – *статистическая программа R version 4.1.3*. Далее оценим степень тяжести пациентов при поступлении в стационар, в период разгара болезни и при выписке, а так же выделим ведущие жалобы в исследовательских группах как клиническую характеристику течения заболевания в разные периоды болезни.

В первой группе в среднетяжёлом состоянии поступило 8 человек (40%), в тяжёлом – 7 человек (35%) и 5 человек в крайне тяжёлом состоянии (25%). Во второй группе в среднетяжёлом состоянии поступило 18 человек (90%), в тяжёлом – 1 человек (5%) и 1 человек в крайне тяжёлом состоянии (5%). В третьей группе в среднетяжёлом состоянии поступило 19 человек (76%), в тяжёлом – 4 человек (16%) и 2 человек в крайне тяжёлом состоянии (8%).

В период разгара болезни в первой группе в среднетяжёлом состоянии находилось 5 человек (25%), в тяжёлом – 9 человек (45%), 3 человек в крайне тяжёлом состоянии (15%) и у 3 человек наступил летальный исход (15%). Во второй группе в среднетяжёлом состоянии находилось 18 человек (90%), в тяжёлом – 1 человек (5%), 1 человек в крайне тяжёлом состоянии (5%) и ни одного не наступил летальный исход. В третьей группе в среднетяжёлом состоянии находилось 16 человек (64%), в тяжёлом – 7 человек (28%), 1 человек в крайне тяжёлом состоянии (4%) и у 1 человека наступил летальный исход (4%).

При выписке состояние будем оценивать как «лёгкое течение», т.е. удовлетворительное, которое включает в себя отсутствие жалоб или сохранение ведущих жалоб, но не требующих госпитализации и среднетяжёлое состояние – необходимость долечивания в стационаре терапевтического профиля (или иного профиля) при получении отрицательного ре-

зультата на COVID-19. В первой группе в удовлетворительном состоянии выписано 14 человек (70%) и 6 людям необходимо долечивание (30%). Во второй группе в удовлетворительном состоянии выписано 20 человек (100%). В третьей группе в удовлетворительном состоянии выписано 22 человека (88%) и 3 людям необходимо долечивание (12%).

Ведущими жалобами при поступлении в 1 группу в ранжированном порядке являлись лихорадка, которая наблюдалась у 20 людей (100%), у 19 – слабость (95%), с одышкой поступило 18 человек (90%), кашель – 17 человек (85%). Во второй группе: лихорадка – 17 человек (85%), кашель – 16 человек (80%), лихорадка – 15 человек (75%), одышка – 9 человек (45%), потеря обоняния и вкусовых ощущений – 2 человека (10%). В третьей группе: слабость – 23 человека (92%), кашель – 22 человека (18%), лихорадка – 22 человека (18%), одышка – 18 человек (72%), потеря обоняния и вкусовых ощущений – 4 человека (16%).

В период разгара болезни в первой группе преобладали: лихорадка – 20 человек (100%), кашель – 20 человек (100%), одышка – 20 человек (100%), слабость – 17 человек (85%). Во второй группе: слабость – 17 человек (85%), лихорадка – 16 человек (80%), кашель – 15 человек (75%), одышка – 7 человек (35%), потеря обоняния и вкусовых ощущений – 2 человека (10%). В третьей группе: кашель – 24 человека (96%), слабость – 24 человека (96%), лихорадка – 20 человек (80%), одышка – 16 человек (64%), потеря обоняния и вкусовых ощущений – 5 человек (20%).

Таблица 1

Средний уровень С-РБ в исследовательских группах (мг/л)

Группа пол	1 группа (ХОБЛ+ COVID-19)	2 группа (БА+ COVID-19)	3 группа (COVID-19 без фоновых заболеваний)
М	169.88±4.01	108.45±3.3	132.58±2.1
Ж	155±3.2	107.92±4.3	128.75±3.5

Примечание: ниже приведены значения *t*-критерия для каждой исследовательской группы: 1 группа: значение *t*-критерия Стьюдента: 2.90. Различия статистически значимы ($p=0.009$), 2 группа: значение *t*-критерия Стьюдента: 0.10. Различия статистически не значимы ($p=0.92$), 3 группа: значение *t*-критерия Стьюдента: 0.94. Различия статистически не значимы ($p=0.35$)

В период реконвалесценции в 1 группе больные жаловались на: кашель – 19 человек (95%), слабость – 15 человек (75%), одышку – 6 человек (30%), лихорадку – 3 человек (15%). Во второй группе: кашель – 12 человек (60%), слабость – 9 человек (45%), потеря обоняния и вкусовых ощущений – 1 человек (5%). В

третьей группе: слабость – 20 человек (80%), кашель – 17 человек (68%), одышка – 3 человека (12%), потеря обоняния и вкусовых ощущений – 3 человека (12%), лихорадка – 1 человек (4%).

Таблица 2

Количество людей в исследовательских группах в разные периоды болезни в зависимости от тяжести состояния (чел., %)

Группа, период Ст. тяжести	1 группа (ХОБЛ+COVID-19)			2 группа (БА+COVID-19)			3 группа (COVID-19 без фоновых заболеваний)		
	Поступление	Разгар	Реконвалесценция	Поступление	Разгар	Реконвалесценция	Поступление	Разгар	Реконвалесценция
Лёгкое течение	–	–	14 (70%)	–	–	20 (100%)	–	–	22 (88%)
Среднетяжёлое	8 (40%)	5 (25%)	6 (30%)	18 (90%)	18 (90%)	0	19 (76%)	16 (64%)	3 (12%)
Тяжёлое	7 (35%)	9 (45%)	–	1 (5%)	1 (5%)	–	4 (16%)	7 (28%)	–
Крайне тяжёлое	5 (25%)	3 (15%)	–	1 (5%)	1 (5%)	–	2 (8%)	1 (4%)	–
Летальный исход	–	3 (15%)	–	–	0	–	–	1 (4%)	–

Примечание: была обнаружена значимая прямая взаимосвязь между показателями С-РБ и тяжестью состояния в первой группе: уровень С-РБ значительно повышается с увеличением тяжести течения заболевания. Напротив, во второй группе уровень С-РБ самый низкий, течение болезни более легкое. В 3 группе показатели находятся между значениями 1 и 3 групп

Таблица 3

Ведущие жалобы в исследовательских группах (чел., %)

Группа, период Симптом	1 группа (ХОБЛ+COVID-19)			2 группа (БА+COVID-19)			3 группа (COVID-19 без фоновых заболеваний)		
	Поступление	Разгар	Реконвалесценция	Поступление	Разгар	Реконвалесценция	Поступление	Разгар	Реконвалесценция
Лихорадка	20 (100%)	20 (100%)	3 (15%)	17 (85%)	16 (80%)	–	22 (88%)	20 (80%)	1 (4%)
Кашель	17 (85%)	20 (100%)	19 (95%)	16 (80%)	15 (75%)	12 (60%)	22 (88%)	24 (96%)	17 (68%)
Одышка	18 (90%)	20 (100%)	6 (30%)	9 (45%)	7 (35%)	–	18 (72%)	16 (64%)	3 (12%)
Слабость	19 (95%)	17 (85%)	15 (75%)	15 (75%)	17 (85%)	9 (45%)	23 (92%)	24 (96%)	20 (80%)
Потеря обоняния и вкусовых ощущений	–	–	–	2 (10%)	2 (10%)	1 (5%)	4 (16%)	5 (20%)	3 (12%)

Примечание: можно предположить, что при БА COVID-19 протекает легче. Возможно, причиной этого является повышенная активность иммунокомпетентных клеток у больных КВИ на фоне бронхиальной астмы и, как следствие, более выраженная и быстрая реакция на чужеродный агент

Результаты и их обсуждение. Одной из задач исследования было сопоставление степени тяжести коронавирусной инфекции у пациентов с БА, ХОБЛ и ее течения при отсутствии таких фоновых заболеваний. Для этого проводилось сравнение результатов, полученных в трёх группах. Мы видим, что уровень С-РБ более выражен в группе 1 (табл. 1), так же, как и тяжесть состояния при поступлении в стационар, в период разгара и реконвалесценции (табл. 2).

Анализируя жалобы пациентов, установлено, что при поступлении, в период разгара болезни и при выписке в 1 группе преобладают симптомы дыхательной недостаточности и лихорадочно-интоксикационный синдром. Во второй группе, напротив, преобладает лихорадочно-интоксикационный синдром, а в третьей группе – нет преобладания какого-либо определённого симптома. Так же стоит отметить, что в 1 группе не было жалоб на нарушение обоняния и вкусовых ощущений (табл. 3).

Выводы. Проведя анализ заболеваемости COVID-19 с сопутствующей патологией в популяции, а так же опираясь на материалы научной литературы, установлено, что:

1. Существует определенная закономерность течения SARS-CoV-2 с БА и ХОБЛ.

2. Пациенты с БА переносят болезнь легче, чем с ХОБЛ.

3. Пациенты с COVID-19 и сопутствующей бронхиальной астмой должны продолжать свою базисную терапию, в том числе прием ингаляционных глюкокортикостероидов (или ранее назначенных системных глюкокортикостероидов). Прекращение приема ингаляционных глюкокортикостероидов может привести к тяжёлому течению астмы [3].

Необходим поиск новых терапевтических подходов при лечении новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с фоновым заболеванием ХОБЛ, особенно при использовании базовой терапии для лечения ХОБЛ с доказанным противовоспалительным действием на бронхолегочную систему.

Литература / References

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022) / Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (02/22/2022). Russian.
2. Осипова В.В., Осипова Г.Л., Зарянова Е.А., Терехов Д.В. Бронхиальная астма и COVID-19: обзор рекомендаций по ведению пациентов с бронхиальной астмой во время пандемии COVID-19 // Пульмонология. 2021. Т. 31, №5. С. 663–670 / Osipova VV, Osipova GL, Zaryanova EA, Terekhov DV. Bronkhial'naya astma i COVID-19: obzor rekomendatsiy po vedeniyu patsientov s bronkhial'noy astmoy vo vremya pandemii COVID-19 [Asthma and COVID-19: a review of guidelines for managing asthma during the COVID-19 pandemic]. Pul'monologiya. 2021;31(5):663-70. Russian.
3. Хадарцев А.А. Биофизические аспекты управления жизнедеятельностью коронавирусов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 119–124. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16610 / Khadartsev AA. Biofizicheskie aspekty upravleniya zhiznedeyatel'nost'yu koronavirusov (obzor literatury) [Biophysical aspects of coronaviruses life control (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:119-124. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16610. Russian.
4. Хадарцев А.А., Токарев А.Р. Реабилитация после перенесенного нового инфекционного заболевания COVID-19: монография. Тула: ООО «ТППО», 2021. 170 с. / Khadartsev AA, Tokarev AR. Reabilitatsiya posle perenesennogo novogo infektsionnogo zabolovaniya COVID-19: monografiya [Rehabilitation after suffering a new infectious disease COVID-19: a monograph]. Tula: ООО «ТППО»; 2021. Russian.
5. Шикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Рассулова М.А., Гуменюк С.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19: актуальные вопросы // Пульмонология. 2020. Т. 30, №5. С. 599–608. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-599-608 / Shchikota AM, Pogonchenkova IV, Turova EA, Rassulova MA, Gumenyuk SA.

Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh i COVID-19: aktual'nye voprosy [Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: current issues]. Pul'monologiya. 2020;30(5):599-608. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-599-608. Russian.

6. Avdeev S., Moiseev S., Brovko M. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19 // Allergy. 2020. Vol. 75, No 10. P. 2703–2704. DOI: 10.1111/all.14420 / Avdeev S, Moiseev S, Brovko M. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19. Allergy. 2020;75(10):2703-4. DOI: 10.1111/all.14420.

7. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet Respir. Med. 2017. Vol. 5, N9. P. 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X / GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir. Med. 2017;5(9):691-706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.

8. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // Lancet. 2020. Vol. 396, N10258. P. 1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9 / GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1204-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.

9. Halpin D.M.G., Faner R., Sibila O. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? // Lancet Respir. Med. 2020. Vol. 8, N5. P. 436–438. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30167-3 / Halpin DMG, Faner R, Sibila O. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? Lancet Respir. Med. 2020;8(5):436-8. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30167-3.

10. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // Cell. 2020. Vol. 181, N2. P. 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052 / Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020;181(2):271-80. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

11. Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 // J. Allergy Clin. Immunol. 2020. Vol. 146, N1. P. 203–206. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.009 / Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. J. Allergy Clin. Immunol. 2020;146(1):203-6. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.

12. Kang S.H., Cheong H.J., Song J.Y., Noh J.Y., Jeon J.H., Choi M.J., Lee J., Seo Y.B., Lee J.S., Wie S.H., Jeong H.W., Kim Y.K., Park K.H., Kim S.W., Jeong E.J., Lee S.W., Choi W.S., Kim W.J. Analysis of risk factors for severe acute respiratory infection and pneumonia and among adult patients with acute respiratory illness during 2011–2014 influenza seasons in Korea // Infection & chemotherapy. 2016. Vol. 48, N4. P. 294–301 / Kang SH, Cheong HJ, Song JY, Noh JY, Jeon JH, Choi MJ, Lee J, Seo YB, Lee JS, Wie SH, Jeong HW, Kim YK, Park KH, Kim SW, Jeong EJ, Lee SH, Choi WS, Kim WJ. Analysis of risk factors for severe acute respiratory infection and pneumonia and among adult patients with acute respiratory illness during 2011–2014 influenza seasons in Korea. Infection & chemotherapy. 2016;48(4):294-301.

13. Krammer F., Smith G.J.D., Fouchier R.A.M., Peiris M., Kedzierska K., Doherty P.C., Palese P., Shaw M.L., Treanor J., Webster R.G., García-Sastre A. Influenza (Primer) // Nature Reviews: Disease Primers. 2018. Vol. 4. P. 3 / Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, Palese P, Shaw ML, Treanor J, Webster RG, García-Sastre A. Influenza (Primer). Nature Reviews: Disease Primers. 2018;4:3.

14. Leung J.M., Yang C.X., Tam A. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19 // Eur. Respir. J. 2020. Vol. 55, N5. P. 2000688. DOI: 10.1183/13993003.00688-2020 / Leung JM, Yang CX, Tam A. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. Eur. Respir. J. 2020;55(5):2000688. DOI: 10.1183/13993003.00688-2020.

15. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report // *Allergy*. 2004. Vol. 59, N5. P. 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x / Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.

16. Satia I., Cusack R., Greene J.M., O'Byrne P.M., Killian K.J., Johnston N. Prevalence and contribution of respiratory viruses in the community to rates of emergency department visits and hospitalizations with respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease and asthma // *PloS One*. 2020. Vol. 15, N2. P. e0228544 / Satia I, Cusack R, Greene JM, O'Byrne PM, Killian KJ, Johnston N. Prevalence and contribution of respiratory viruses in the community to rates of emergency department visits and hospitalizations with respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *PloS One*. 2020;15(2):e0228544.

17. Vankadari N., Wilce J.A. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26 // *Emerg. Microbes. Infect.* 2020. Vol. 9, N1. P. 601–604. DOI: 10.1080/22221751.2020.1739565 / Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg. Microbes. Infect.* 2020;9(1):601-4. DOI: 10.1080/22221751.2020.1739565.

18. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. 2020. Vol. 323, N13. P. 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648 / Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.

Библиографическая ссылка:

Курдин В.В., Масленников Р.К., Нехаев С.Г. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. №4. С. 39–44. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-39-44. EDN YXGQWP.

Bibliographic reference:

Kurdiv VV, Maslennikov RK, Nekhaev SG. Osobennosti techeniya novoy koronavirusnoy infektsii u patsientov s bronkhial'noy astmoy i khronicheskoy obstruktivnoy bolez-n'yu legkikh [Features of the course of a new coronavirus infection in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;4:39-44. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-39-44. EDN YXGQWP. Russian.



ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА С ПРОБОДЕНИЕМ У РЕБЕНКА 17 ЛЕТ (клинический случай)

Д.В. ХАРИТОНОВ^{*,**}, В.Г. САПОЖНИКОВ^{*,**}, С.В. САВИН^{**}, А.В. ВАЙС^{**}, Н.В. ОСИПЦОВ^{**}, И.В. ТИМОШЕНКО^{**},
Ю.И. НИКИШИНА^{**}, Т.В. СУДАЧЕНКОВА^{**}

^{*}ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

^{**}ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница», ул. Бондаренко, д. 39, г. Тула, 300010, Россия

Аннотация. Приводится клинический пример течения язвенной болезни желудка, осложнившейся прободением стенки желудка, у мальчика 17 лет с астеническим типом конституции. После хирургического ушивания язвенного дефекта больной прошел курс эрадикационной антихеликобактерной терапии, в том числе в связи с выявлением у него при эзофагогастродуоденоскопии в послеоперационном периоде эрозивного бульбита, гипертрофического гастрита, рефлюкс-эзофагита в сочетании с серологически подтвержденным носительством *Hp*. Развитие осложнения язвенной болезни желудка в виде прободения стенки у ребенка 17 лет обусловлено алиментарными нарушениями (еда всухомятку), многолетним бытовым контактом с домашними животными – возможным источником *Hp*, перенесенным хроническим стрессом (неблагополучные родители). Данное клиническое наблюдение подтверждает несомненную этиопатогенетическую роль *Hp* в развитии осложненной прободением стенки язвенной болезни желудка у больного, и необходимостью назначения эрадикационной антихеликобактерной терапии при таких клинических ситуациях.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка, прободение, астеник.

GASTRIC ULCER WITH TRESIS IN A 17-YEAR-OLD CHILD (clinical case)

D.V. KHARITONOV^{*,**}, V.G. SAPOZHNIKOV^{*,**}, S.V. SAVIN^{**}, A.V. VAIS^{**}, N.V. OSIPTSOV^{**}, I.V. TIMOSHENKO^{**},
Y.I. NIKISHINA^{**}, T.V. SUDACHENKOVA^{**}

^{*}Tula State University, st. Boldina, 128, Tula, 300012, Russia

^{**}State Health Institution "Tula Children's Regional Clinical Hospital", st. Bondarenko, 39, Tula, 300010, Russia

Abstract. A clinical case of the course of gastric ulcer, complicated by perforation of the stomach wall, is given in a 17-year-old boy with an asthenic type of constitution. After surgical suturing of the ulcer defect, the patient underwent a course of eradication anti-*Helicobacter pylori* therapy, including in connection with the detection of erosive bulbitis, hypertrophic gastritis, reflux esophagitis in combination with a serologically confirmed *Hp* carriage during esophagogastroduodenoscopy in the postoperative period. The development of a complication of gastric ulcer in the form of wall perforation in a 17-year-old child is due to alimentary disorders (dry food), long-term domestic contact with pets - a possible source of *Hp*, suffered by chronic stress (unfavorable parents). This clinical observation confirms the undoubted etiopathogenetic role of *Hp* in the development of gastric ulcer complicated by wall perforation in a patient, and the need to prescribe eradication anti-*Helicobacter* therapy in such clinical situations.

Keywords: gastric ulcer, tressis, asthenic.

Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) у детей в настоящее время встречается редко в детской гастроэнтерологической практике [1,2,4]. В детском возрасте случаи прободения стенки желудка при ЯБЖ являются несомненной казуистикой, встречаются крайне редко [4]. Роль бактерии *хеликобактер пилори* (*Hp*) в развитии ulcerogenezis в стенке желудка, двенадцатиперстной кишки у детей на сегодня [3] считается чрезвычайно значимой, как, на наш взгляд, и значение типа конституции больного ребенка. В этой связи представляется интересным следующее клиническое наблюдение.

Больной Д., 17 лет, проживающий в сельской местности, заболел остро, внезапно 10.08.22, когда появились интенсивные, режущие боли в животе постоянного характера, была однократная рвота съеденной пищей. Ничего подобного ранее у ребенка не отмечалось. Самостоятельно обратились в Тульскую детскую областную клиническую больницу. Ребенок был госпитализирован в детское хирургическое отделение,

где после клинического осмотра было проведено рентгенологическое исследование брюшной полости – в эпигастральной области обнаружены признаки свободного газа в небольшом количестве. Поставлен диагноз: язвенная болезнь желудка с прободением. В день обращения 10.08.22 была проведена срединная лапаротомия передней брюшной стенки, хирургическое ушивание язвенного дефекта передней стенки желудка, дренирование брюшной полости. С 10.08.22 по 13.08.22 лечился в отделении реанимации, получал дезинтоксикационную интенсивную терапию глюкозо-солевыми растворами, внутривенно: цефтриаксон по 1000 мг×2 раза в сутки, амикацин по 7,5 мг/кг массы тела×2 раза в сутки, метрогил по 7,5 мг/кг массы тела×2 раза в сутки, 50%-й раствор анальгина по 2 мл×каждые 8 часов, фамотидин по 20 мг×2 раза в сутки, перорально: альмагель, панкреатин.

Из анамнеза известно, что до 10.08.22 у ребенка не было жалоб на боли в животе, тошноту, рвоту, отрыжку, изжогу, аппетит хороший, стул регулярный,

без патологических примесей. Мальчик от второй беременности, вторых срочных родов. Масса тела при рождении 4950 г, длина – 53 см (крупный ребенок), роды самостоятельные, приложен к груди сразу после родов, заболеваний периода новорожденности не выявлялось, выписан из роддома на 10 сутки. Профилактические прививки сделаны согласно национальному календарю прививок. Патологии пищеварительного тракта до 10.08.22 не было зафиксировано у ребенка. Болел нечасто простудными заболеваниями. Родители мальчика злоупотребляли алкоголем, были лишены родительских прав, ребенок находится в семье опекунов, проживает с рождения в зоне аварии Чернобыльской АЭС. Со слов больного питался до начала болезни регулярно, разнообразно, иногда – всухомятку. Коронавирусной инфекцией не болел, постоянно дома контактирует с домашними животными (кошки), дегельминтизация животных не проводилась.

После стабилизации состояния из отделения реанимации 13.08.22 переведен сначала в отделение детской хирургии, где находился по 19.08.22, а затем переведен в гастроэнтерологическое отделение. При поступлении в гастроэнтерологическое отделение установлены следующие данные объективного обследования: состояние ребенка средней тяжести, самочувствие не нарушено, температура тела 36,7°C, ЧСС – 74 в мин., ЧДД – 17 в мин. Вес 49 кг, рост 161 см, окружность грудной клетки в покое – 80 см, индекс Пинье для оценки типа конституции – 32, т.е. мальчик по типу конституции является астеником. Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы бледноватые, эластичность снижена, тургор кожи снижен. Видимые слизистые чистые, бледно-розовые, суховатые. Периферические лимфоузлы пальпируются по основным группам, пальпация безболезненная, не увеличены. Носовое дыхание свободное, отделяемого нет. Дыхание в легких везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет при аускультации. Сердечные тоны громкие, ритмичные, шумы не выслушиваются, границы относительной сердечной тупости – в пределах возрастной нормы.

Пищеварительная система: язык влажный, обложен серым налетом. На коже передней брюшной стенки в эпигастрии определяется послеоперационный рубец, без признаков воспаления. Живот участвует в акте дыхания, симметричен, не увеличен в размерах, болезненный при пальпации в эпигастрии, симптом «поколачивания» слабо положительный слева. Печень пальпируется по краю реберной дуги, не увеличена, не уплотнена, край ровный, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Стул ежедневный, без патологических примесей.

Мочевыделительная система: пальпация областей почек безболезненная, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон, мочеиспускание свободное, безболезненное. Наружные половые органы развиты и сформированы правильно.

Нервная система: в сознании, активный, на вопросы реагирует адекватно, отвечает. Менингеальных симптомов, очаговой симптоматики поражения головного мозга нет.

Результаты лабораторного, инструментального исследования:

Общий анализ крови (ОАК) от 11.08.22: лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом формулы крови влево, СОЭ – 5 мм/ч; ОАК от 12.08.22: без патологических отклонений, СОЭ – 3 мм/ч. Биохимический анализ крови (БАК) от 11.08.22: все параметры в норме, повышен уровень СРБ до 12,0 мг/л; БАК от 13.08.22: общий белок – 60,0 г/л; альбумин – 34,6 г/л; мочевины – 5,3 ммоль/л, креатин – 58 мкмоль/л; АЛТ – 31,0 ед/л; АСТ – 60,0 ед/л (гипопротеинемия, умеренное повышение АЛТ); БАК от 22.08.22: все параметры в норме, но сохраняется повышение АЛТ до 48,0 ед/л.

Коагулограммы от 11.08.22, 22.08.22: параметры в норме.

Общий анализ мочи на всем протяжении наблюдения в стационаре – без патологических изменений. Амилаза в моче от 22.08.22: 341,0 ед (в пределах нормы).

Серологическое исследование от 23.08.22 на определение *anti – Helicobacter pylori IgG* с использованием тест-системы DRG (Германия): >150, т.е. дало выраженный положительный результат (>18 – положительно).

Анализ копрологический – без патологии.

Анализ кала на антиген лямблий – не обнаружен.

Посев кала на бактерии кишечной группы – роста нет.

РПГА с сальмонеллезным, шигеллезным, псевдотуберкулезным, кишечной эшерихией диагностикумами – отрицательные.

Анализ кала на яйца глист и простейшие трехкратно – яйца глист и простейшие не обнаружены.

Соскоб на энтеробиоз – отрицательный.

Экспресс-тест на COVID-19 от 11.08.22: отрицательный.

При УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, сердца от 12.08.22 не обнаружены эхопризнаки патологических изменений соответствующих органов.

ЭКГ от 11.08.22: без патологии.

При эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) от 25.08.22 обнаружены признаки рефлюкс-эзофагита, гипертрофического гастрита: слизистая пищевода очагово гиперемирована в нижней трети, переходный эпителий отечен, гиперемирован, кардия неплотно сомкнута. Содержимое желудка с желчью, слизистая оболочка очагово гиперемирована, зернистая, складки слизистой извитые, ригидные. Двенадцатиперстная кишка: определяется дробный рефлюкс желчи. Слизистая оболочка умеренно гиперемирована, определяются дефекты слизистой в виде нескольких эрозий (рис. *).

* Рисунок данной статьи представлен на обложке 4

При гистологическом исследовании 5 биоптатов, взятых из разных отделов стенки желудка при ЭФГДС от 25.08.22, методом световой микроскопии обнаружена следующая картина: участки слизистой желудка с реактивными изменениями желез в виде очагового гиперхроматоза ядер, без признаков тканевой и клеточной атипии, покровно-ямочный эпителий слущен, железы распределены равномерно, без признаков кишечной метаплазии, с очагами умеренно выраженной лимфоцитарной инфильтрации.

Таким образом, на основании жалоб, анамнеза, осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования был сформирован следующий диагноз: язвенная болезнь желудка с прободением стенки, *Нр*-ассоциированный рефлюкс-эзофагит, гипертрофический гастрит, эрозивный дуоденит, обострение.

Больной начал получать с 19.08.22 следующее лечение: щадящая диета (стол 5), алюминия фосфат (фосфалюгель) – по 1 пакетику 3 раза/день×14 суток, омепразол – по 20 мг×1 раз/день утром – 10 суток, аципол – по 2 капсулы×2 раза/день – 14 суток, амоксициллин по 1000 мг×2 раза/день – 7 суток, макмирор по 400 мг×2 раза/день – 7 суток, де-нол по 240 мг×2 раза/день – 10 суток.

На фоне проводимой терапии отмечена положительная быстрая динамика: жалобы на отрыжку, изжогу, боли за грудиной исчезли на 2-е сутки от начала терапии, болезненность при пальпации в эпигастрии исчезла на 3-и сутки от начала терапии, быстро улучшился аппетит, к 10-м суткам от начала стационарного лечения больной прибавил 900 грамм массы тела.

При выписке больному рекомендовано:

1. Продолжить щадящую диету до 3 месяцев.
2. Исключить бытовые контакты, пребывание в одном помещении с животными.
3. Продолжить лечение пробиотиками.
4. Провести контрольную эзофагогастродуоденоскопию через 30 суток.

5. Санаторно-курортное лечение по профилю заболевания («Ессентуки», «Краинка»).

Выводы:

1. ЯБЖ у детей-астеников старшего возраста может протекать латентно, что таит в себе угрозу опасного осложнения в виде прободения стенки желудка.

2. Наличие у детей даже малых симптомов заболевания верхнего этажа полых органов пищеварительного тракта является основанием для незамедлительного, в том числе инструментального, включая проведение ЭФГДС, обследования с целью своевременной диагностики и назначения этиопатогенетической терапии этой группе больных.

Литература / References

1. Ихсанов С.Д., Сергиенко Д.Ф. Влияние генетического полиморфизма *vntr* 2 интрона гена *il-1ra* на развитие язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивного гастродуоденита у детей // Астраханский медицинский журнал. 2020. Т. 15, № 2. С. 37–44 / Ihsanov SD, Sergienko DF. Vliyanie geneticheskogo polimorfizma *vntr* 2 introna gena *il-1ra* na razvitie yazvennoy bolezni dvenadtsatiperstnoy kishki i erozivnogo gastroduodenita u detey [Influence of the genetic polymorphism *vntr* 2 intron of the *il-1ra* gene on the development of duodenal ulcer and erosive gastroduodenitis in children]. Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2020;15(2):37-44. Russian.
2. Парменова Л.П. Состояние кислотообразующей функции желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта у детей // Смоленский медицинский альманах. 2019. №3. С. 122–126 / Parmenova LP. Sostoyanie kislotoobrazuyushchey funktsii zheludka pri zabolevaniyakh verkhnykh otdelov pishchevaritel'nogo trakta u detey [The state of the acid-forming function of the stomach in diseases of the upper digestive tract in children]. Smolenskij medicinskij al'manah. 2019;3:122-6. Russian.
3. Сапожников В.Г., Кукулина Н.А. Об этиопатогенетической роли пилорического геликобактериоза в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей // Педиатрия. 1997. №1. С. 67–72 / Sapozhnikov VG, Kuklina NA. Ob etiopatogeneticheskoy roli piloricheskogo gelikobakterioza v razvitiy zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta u detey [On the etiopathogenic role of pyloric helicobacteriosis in the development of diseases of the gastrointestinal tract in children]. Pediatriya. 1997;1:67-72. Russian.
4. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: критический анализ современного состояния проблемы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. №149(1). С. 80–89 / Cimmerman YA. Yazvennaya bolezni': kriticheskiy analiz sovremennogo sostoyaniya problemy [S. Peptic ulcer disease: a critical analysis of the current state of the problem]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018;149(1):80-9. Russian.

Библиографическая ссылка:

Харитонов Д.В., Сапожников В.Г., Савин С.В., Вайс А.В., Осипцов Н.В., Тимошенко И.В., Никишина Ю.И., Судаченкова Т.В. Язвенная болезнь желудка с прободением у ребенка 17 лет (клинический случай) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 45–47. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-45-47. EDN XHAOMC.

Bibliographic reference:

Kharitonov DV, Sapozhnikov VG, Savin SV, Vais AV, Osipov NV, Timoshenko IV, Nikishina YI, Sudachenkova TV. Yazvennaya bolezni' zheludka s probodeniem u rebenka 17 let (klinicheskii sluchay) [Gastric ulcer with tris in a 17-year-old child (clinical case)]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:45-47. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-45-47. EDN XHAOMC. Russian.



ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЕКРЕТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ ДЕСНЕВОЙ ЖИДКОСТИ КАК ФАКТОР ПЛАНИРОВАНИЯ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

М.Ю. КУЗНЕЦОВА*, А.В. СЕВБИТОВ*, А.Т. ЯКОВЛЕВ**, Э.В. МАНУЙЛОВА**, И.И. КУЗНЕЦОВ*

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

**ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, площадь Павших борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия

Аннотация. На сегодняшний день нет окончательной систематизации критериев определения длительности ортодонтического лечения. Известно, что раннее окончание активного ортодонтического лечения может привести к рецидивированию зубочелюстной аномалии. **Целью** данного проспективного исследования стало определение изменения уровня секреторных параметров десневой жидкости на разных этапах ортодонтического лечения. **Материалы и методы исследования.** Определение секреторных параметров десневой жидкости было проведено 53 пациентам 18-26 лет на трех этапах ортодонтического лечения с использованием брекет-системы. Первое исследование секреторных параметров десневой жидкости проводилось на этапе нивелирования скученности нижних резцов и клыков, перед установкой дуги прямоугольного сечения, второе – перед снятием брекет-системы и третье – через 6 месяцев после установки несъемного ретейнера. **Результаты и их обсуждение.** На этапе нивелирования скученности зубов наблюдалось увеличение концентрации иммуноглобулинов s-IgA, Ig M, Ig G, интерлейкина ИЛ-1β и незначительное снижение уровня ИЛ-10. Перед снятием брекет-системы выявлено увеличение концентрации ИЛ-10. Восстановление секреторных параметров десневой жидкости до нормальных значений отмечалось через 6 месяцев после окончания активного ортодонтического лечения. **Заключение.** Таким образом, если секреторные параметры десневой жидкости достоверно изменяются во время ортодонтического лечения, их определение может стать одним из ключевых факторов планирования ортодонтического лечения.

Ключевые слова: ортодонтия, ортодонтическое лечение, десневая жидкость, планирование лечения, рецидив, брекет-система.

DETERMINATION OF SECRETORY PARAMETERS OF GINGIVAL CREVICULAR FLUID AS A FACTOR IN PLANNING A DURATION OF ORTHODONTIC TREATMENT

M.Yu. KUZNETSOVA*, A.V. SEVBITOV*, A.T. YAKOVLEV**, E.V. MANUILOVA**, I.I. KUZNETSOV*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8-2 Trubetskaya Str. Moscow, Russia, 119991

**Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

Abstract. To date, there is no final systematization of criteria for determining the duration of orthodontic treatment. It is known that early completion of orthodontic treatment can lead to a recurrence of dental anomalies. **The research purpose** of this prospective study was to determine changes in the level of secretory parameters of gingival fluid at different stages of orthodontic treatment. **Materials and methods.** Determination of secretory parameters of gingival fluid was carried out in 53 patients aged 18-26 years at three stages of orthodontic treatment using a bracket system. The first study of the secretory parameters of the gingival fluid was carried out at the stage of alignment of the lower incisors and canines, the second – before removing the bracket system and the third – 6 months after bonding the fixed retainer. **Results and its discussion.** At the stage of leveling of teeth, an increase in the concentration of s-IgA, Ig M, Ig G, IL-1β and a slight decrease in the level of IL-10 were observed. Before removing the bracket system, an increase in the concentration of IL-10 was detected. Restoration of secretory parameters of gingival fluid to normal values was noted 6 months after the end of active orthodontic treatment. **Conclusion.** Thus, if the secretory parameters of the gingival crevicular fluid significantly change during orthodontic treatment, their determination can become one of the key factors in planning orthodontic treatment.

Keywords: orthodontics, orthodontic treatment, gingival crevicular fluid, treatment planning, recurrence, bracket system.

Введение. Исследования и обзоры российских и зарубежных авторов указывают на то, что аномалии зубочелюстной системы, формирующиеся в детском возрасте и приобретенные позднее, становятся причиной нарушения основных ее функций, а также заболеваний тканей пародонта, появления дисфункций височно-нижнечелюстного сустава [1]. Одной из задач ортодонтического лечения, как распространенного способа лечения зубочелюстных аномалий, является поддержание здоровья полости рта и защита тканей пародонта [8]. Известно, что длительное ортодонтическое лечение несъемной техникой часто сопровождается негативными последствиями и различными побочными эффектами – деминерализа-

цией эмали и кариесом, регистрируемых во время лечения и после снятия аппаратов, развитием воспалительных заболеваний пародонта [9]. Высокая степень риска возникновения кариеса у пациентов, находящихся на лечении, часто обусловлена целым комплексом существующих неблагоприятных факторов, присутствующих в полости рта и обеспечивающих негативный потенциал для развития выраженной кариесогенной ситуации [4]. Учитывая, что длительность лечения является важным психологическим фактором для пациентов, возможность заранее прогнозировать сроки лечения и, соответственно, информировать пациентов отвечает интересам как практикующих врачей, так и пациентов. Длитель-

ность лечения более двух лет и различные виды дискомфорта на протяжении всего ортодонтического лечения вносят значимый вклад в снижение комплаенса пациента [2]. Однако на сегодняшний день нет окончательной систематизации критериев определения длительности ортодонтического лечения. Известно, что раннее окончание активного ортодонтического лечения может привести к рецидивированию зубочелюстной аномалии.

Иммунная система претерпевает изменения под воздействием ряда физиологических и патологических факторов: воспаления, хирургического вмешательства, медикаментозного лечения, возраста, пола и, в том числе, ортодонтического лечения. Таким образом, можно предположить, что определение уровня секреторных параметров десневой жидкости может стать одним из параметров планирования длительности периода активного ортодонтического лечения.

Цель исследования – определение изменения уровня секреторных параметров десневой жидкости на разных этапах ортодонтического лечения.

Материалы и методы исследования. Определение секреторных параметров десневой жидкости было проведено пациентам на трех этапах ортодонтического лечения. Нами было проведено ортодонтическое лечение 53 пациентов обоих полов. Лечение проводилось с использованием металлической самолигирующей брекет-системы. После активного ортодонтического лечения всем пациентам на нижний зубной ряд был установлен несъемный ретейнер – плетеная дуга, фиксированная к лингвальной поверхности зубов от клыка до клыка.

Критерии включения в исследование: возраст 18–26 лет; диагноз – сужение зубных рядов, скученность нижних резцов и клыков; удовлетворительный уровень гигиены; наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: зубочелюстные аномалии скелетной формы; установленные до начала ортодонтического лечения заболевания пародонта и слизистой оболочки рта; заболевания системного характера; беременность. Перед установкой брекет-системы каждому участнику исследования была проведена профессиональная гигиена полости рта. *Первое исследование* секреторных параметров десневой жидкости проводилось на этапе нивелирования скученности нижних резцов и клыков, *перед установкой дуги прямоугольного сечения, второе* – перед снятием брекет-системы и *третье* – через 6 месяцев после установки несъемного ретейнера.

В исследовании использовался авторский метод забора десневой жидкости [3]. Устройством для забора жидкости являлась лента из термопластичного полимера этилена, с одной стороны покрытая клеем на липкой каучуковой основе, с закрепленной на ней поролоновой губкой в форме клина. Забор десневой жидкости проводился в области нижних резцов.

Для измерения уровня *иммуноглобулинов* (*s-IgA*, *Ig M*, *Ig G*) и интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-10) в десневой жидкости использовали метод *иммуноферментного анализа* (ИФА).

Для статистических манипуляций использовали математические и описательные статистические методы, в том числе определение средних арифметических и отклонений, $M \pm s$; стандартная ошибка среднего, $M \pm m$; *t*-критерий Стьюдента, *t*. Расчет проводился в офисной программе *Microsoft Office Excel-2010*.

Все права человека защищены Комитетом по этике Сеченовского Университета. Письменное информированное согласие было получено от всех участников исследования.

Результаты и их обсуждение. На этапе нивелирования скученности зубов уровень иммуноглобулинов ожидаемо превысил нормальные. Средние значения *s-IgA* были на уровне 0,37 г/л, *Ig M* – 1,12 г/л, *Ig G* – 1,35 г/л. В то же время уровень интерлейкинов ИЛ-1 β превышал нормальные значения незначительно и составил в среднем 6,61 пг/мл, что свидетельствует об активации остеокластов. Содержание интерлейкинов ИЛ-10 было ниже нормы и составило 5,23 пг/мл.

Исследование десневой жидкости перед снятием брекет-системы выявило снижение уровня иммуноглобулинов. Средние значения *s-IgA* составили 0,19 г/л, *Ig M* – 1,02 г/л, *Ig G* – 1,24 г/л. При этом было выявлено снижение содержания ИЛ-1 β до 4,87 пг/мл и повышение ИЛ-10 до 6,96 пг/мл, что может указывать на антирезорбтивный эффект и стимуляцию созревания остеобластов.

Через 6 месяцев после окончания активного ортодонтического лечения содержание в десневой жидкости иммуноглобулинов и интерлейкинов восстановилось до нормальных значений: *s-IgA* – 0,30 г/л, *Ig M* – 1,05 г/л, *Ig G* – 1,38 г/л, ИЛ-1 β – 5,61 пг/мл и ИЛ-10 – 6,02 пг/мл.

Результаты исследования и референсные значения лаборатории, в которой проводились исследования, приведены в табл.

Таблица

Содержание иммуноглобулинов и интерлейкинов в десневой жидкости пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении

Секреторные параметры десневой жидкости	Этап ортодонтического лечения			Референсные значения
	Нивелирование скученности зубов	Перед снятием брекет-системы	Через 6 мес. после установки ретейнера	
<i>s-IgA</i> , г/л	0,37 $\pm$ 0,20	0,19 $\pm$ 0,08	0,30 $\pm$ 0,06	0,30 $\pm$ 0,02
<i>Ig M</i> , г/л	1,12 $\pm$ 0,05	1,02 $\pm$ 0,02	1,05 $\pm$ 0,05	1,08 $\pm$ 0,02
<i>Ig G</i> , г/л	1,35 $\pm$ 0,23	1,24 $\pm$ 0,11	1,38 $\pm$ 0,78	1,30 $\pm$ 0,06
ИЛ-1 β , пг/мл	6,61 $\pm$ 0,43	4,87 $\pm$ 0,28	5,61 $\pm$ 0,32	5,92 $\pm$ 0,34
ИЛ-10, пг/мл	5,23 $\pm$ 0,55	6,96 $\pm$ 0,91	6,06 $\pm$ 0,85	6,04 $\pm$ 0,70

В проведенных ранее исследованиях при сравнении уровня секреторного иммуноглобулина А (*s-IgA*) в ротовой жидкости до лечения и во время лечения

установлено достоверное повышение уже через 1 неделю после начала активного ортодонтического лечения. Существует значительная положительная корреляция – средние уровни IgA в слюне увеличиваются после 4 и 8 недель терапии и достигают самого высокого уровня через 16 недель [6]. При этом другие исследования показали, что лечение с использованием несъемной техники приводит к более высокому уровню IgA, чем лечение на съемных ортодонтических аппаратах [7]. Выравнивание и дистализация зубов вызывают также повышение уровней интерлейкинов 2, 6 и 8 в десневой щелевой жидкости [5].

Заключение. Таким образом, если секреторные параметры десневой жидкости достоверно изменяются во время ортодонтического лечения, их определение может стать одним из ключевых факторов планирования ортодонтического лечения. Мы рекомендуем проводить забор десневой жидкости как минимум дважды на этапе финальной коррекции окклюзионных контактов и при подтвержденной результатами анализов тенденции к нормализации содержания иммуноглобулинов и интерлейкинов переходить к этапу окончания активного ортодонтического лечения.

Литература / References

1. Арзуманян А.Г., Фомина А.В. Изучение распространенности и структуры зубочелюстных аномалий среди детей и подростков (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 14–18. DOI: 10.24412/1609-2163-2019-16244 / Arzumanyan AG, Fomina AV. Izuchenie rasprostranennosti i struktury zubochelyustnykh anomalii sredi detey i podrostkov (obzor literatury) [Study of prevalence and structure of dentoalveolar anomalies among children and adolescents (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:14-8. DOI: 10.24412/1609-2163-2019-16244. Russian.
2. Бичун А.Б., Малахова Н.Е. Предпосылки для улучшения compliance пациентов, планирующих ортодонтическое лечение // Институт стоматологии. 2020. № 3 (88). С. 16–19 / Bichun AB, Malahova NE. Predposylki dlya uluchsheniya komplainsa patsientov, planiruyushchikh ortodonticheskoe lechenie [Prerequisites for improving compliance with patients, planning orthodontic treatment]. Institut Stomatologii. 2020;3(88):16-9. Russian.
3. Митин Н.Е., Калиновский С.И., Севбитов А.В., Кузнецова М.Ю., Шатайло М.К., Волкова В.В. Устройство для забора десневой жидкости. Патент на полезную модель RU 190173 U1, 21.06.2019. Заявка № 2019112582 от 24.04.2019 / Mitin NE, Kalinovskii SI, Sevbitov AV, Kuznetsova MYu, Shatailo MK, Volkova VV; inventors. Ustroistvo dlia zabora desnevoi zhidkosti [Device for collecting gingival fluid]. Patent na poleznuiu model RU 190173 U1, 21.06.2019. Russian.

4. Чесноков В.А., Чеснокова М.Г., Леонтьев В.К., Миронов А.Ю., Ломиашвили Л.М., Крига А.С. Микробиологические аспекты ортодонтического лечения детей с зубочелюстными аномалиями // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. Т. 60, № 3. С. 55–58 / Chesnokov VA, Chesnokova MG, Leontiev VK, Mironov AYU, Lomiashvili LM, Kriga AS. Mikrobiologicheskie aspekty ortodonticheskogo lecheniya detey s zubochelyustnymi anomaliami [The microbiological aspects of orthodontic treatment of children with dental maxillary anomalies]. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015;60(3):55-8. Russian.

5. Başaran G., Ozer T., Kaya F.A., Hamamci O. Interleukins 2, 6, and 8 levels in human gingival sulcus during orthodontic treatment // American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics. 2016. Vol. 130, N1. P. 7.e1–7.e76. DOI: 10.1016/j.ajodo.2005.12.027 / Başaran G, Ozer T, Kaya FA, Hamamci O. Interleukins 2, 6, and 8 levels in human gingival sulcus during orthodontic treatment. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics. 2016;130(1):7.e1-7.e76. doi:10.1016/j.ajodo.2005.12.027.

6. Corega C., Vaida L., Festila D.G., Rigoni G., Albanese M., D'Agostino A., Chiarini G., Barone A., Covani U., Nocini P.F., Bertossi D. Salivary levels of IgA in healthy subjects undergoing active orthodontic treatment. Minerva stomatologica, 2014 / Corega C, Vaida L, Festila DG, Rigoni G, Albanese M, D'Agostino A, Chiarini G, Barone A, Covani U, Nocini PF, Bertossi D. Salivary levels of IgA in healthy subjects undergoing active orthodontic treatment. Minerva stomatologica; 2014.

7. Jha A., Singh R., Jha S., Singh S., Chawla R., Prakash A. Comparative evaluation of salivary immunoglobulin A levels between pedodontic subjects // Journal of family medicine and primary care. 2020. Vol. 9, N4. P. 2052–2055. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_967_19 / Jha A, Singh R, Jha S, Singh S, Chawla R, Prakash A. Comparative evaluation of salivary immunoglobulin A levels between pedodontic subjects. Journal of family medicine and primary care. 2020;9(4):2052-5. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_967_19.

8. Lin Y.L., Lin Y., Fang F., Chen X.N., He T.R. The use of self-ligating appliance can reduce inflammatory response to orthodontic force and keep periodontal health in orthodontic treatment // American Journal Of Translational Research. 2021. Vol. 13, N10. P. 11680–11688 / Lin YL, Lin Y, Fang F, Chen XN, He TR. The use of self-ligating appliance can reduce inflammatory response to orthodontic force and keep periodontal health in orthodontic treatment. American Journal Of Translational Research. 2021;13(10):11680-8.

9. Platonova V.V., Nevdakh A.S., Kuznetsova M.Yu., Sevbitov A.V., Mironov S.N., Borisov V.V., Danshina S.D. Frequency of traumatic complications of orthodontic treatment depending on type of braces which are used // Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018. Vol. 5, N1. P. 141–143 / Platonova VV, Nevdakh AS, Kuznetsova MYu, Sevbitov AV, Mironov SN, Borisov VV, Danshina SD. Frequency of traumatic complications of orthodontic treatment depending on type of braces which are used. Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018;5(1):141-3.

Библиографическая ссылка:

Кузнецова М.Ю., Севбитов А.В., Яковлев А.Т., Мануйлова Э.В., Кузнецов И.И. Определение секреторных параметров десневой жидкости как фактор планирования длительности ортодонтического лечения // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 48–50. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-48-50. EDN XZOZCA.

Bibliographic reference:

Kuznetsova MYu, Sevbitov AV, Yakovlev AT, Manuilova EV, Kuznetsov II. Opredelenie sekretornykh parametrov desnevoi zhidkosti kak faktor planirovaniya dlitel'nosti ortodonticheskogo lecheniya [Determination of secretory parameters of gingival crevicular fluid as a factor in planning a duration of orthodontic treatment]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:48-50. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-48-50. EDN XZOZCA. Russian.

УДК: 616-006.04 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-51-56 EDN NIEWUQ

**ПРЕИМУЩЕСТВА И РИСКИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЕНОГО В ДЕТЕКЦИИ
ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ В ОНКОЛОГИИ
(обзор литературы)**

А.З. ГУСЕЙНОВ*, Т.Р. АСКАРОВ**, Т.А. ГУСЕЙНОВ*, С.Е. СЕДОВ**

*Тулский государственный университет, медицинский институт, пр-т Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия

**Тулский областной клинический онкологический диспансер, ул. Плеханова, д. 201, г. Тула, 300053, Россия

Аннотация. В онкологии флуоресцентный краситель индоцианин зеленый применяется с целью детекции лимфатических узлов для оценки их метастатического поражения. Известно, что сторожевой лимфатический узел является первым лимфатическим барьером на пути лимфогенного метастазирования опухоли. Методика детекции высокоинформативна в выявлении вовлеченных в опухолевый процесс лимфатических узлов, для определения стадии опухоли, в прогнозировании и выборе противоопухолевой терапии. Картирование сторожевого лимфатического узла с биопсией является объективным диагностическим критерием, позволяющим оценить степень распространенности злокачественного процесса и играющим ключевую роль в лечении онкологических больных. Наличие метастазов в сторожевом лимфатическом узле определяет необходимый объем лимфодиссекции. Отсутствие метастаза в сторожевом лимфатическом узле позволяет более чем в 90% случаев прогнозировать отсутствие метастазов и в остальных регионарных лимфатических узлах и не выполнять регионарную лимфаденэктомию в полном объеме, проведение которой нередко приводит к периоперационным осложнениям: лимфоре, вторичной инфекции, лимфедеме, нарушениям функции органов и др. В настоящее время существуют два основных метода выявления и идентификации сторожевого лимфатического узла, использующих технологию лимфографии: радиоизотопный метод с применением радиофармпрепарата и флуоресцирующего красителя. Возможно комбинированное применение данных методов. Применение флуоресцентного красителя индоцианина зеленого сопоставимо по эффективности с радиоизотопным методом и позволяет идентифицировать искомый лимфоузел во время операции с низкой инвазивностью и без воздействия радиации, являясь безопасным и высокоинформативным способом. Использование индоцианина зеленого является приоритетной технологией в современной онкологии. Внедрение ее в концепцию лечения рака различных локализаций позволит значительно снизить риск периоперационных осложнений, связанных с лимфаденэктомией, без негативных последствий для прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: индоцианин зеленый, флуоресцентная лимфография, сторожевые лимфатические узлы, их детекция и биопсия, раки слизистой полости рта, легкого, желудка, шейки матки, эндометрия, молочной железы, колоректальный рак, меланома кожи.

**BENEFITS AND RISKS OF USE OF INDOCYANINE GREEN IN DETECTION OF LYMPH NODES IN ONCOLOGY
(literature review)**

A.Z. GUSEYNOV*, T.R. ASKAROV**, T.A. GUSEYNOV*, S.E. SEDOV**

*Tula State University, Medical Institute, Lenin Ave., 92, Tula, 300012, Russia

**Tula Regional Clinical Oncology Center, st. Plekhanov, 201, Tula, 300053, Russia

Abstract. In oncology, the fluorescent dye indocyanine green is used to detect lymph nodes to assess their metastatic lesion. It is known that the sentinel lymph node is the first lymphatic barrier on the path of lymphogenous tumor metastasis. The detection technique is highly informative in identifying the lymph nodes involved in the tumor process, in determining the stage of the tumor, in predicting and choosing antitumor therapy. Mapping of the sentinel lymph node with a biopsy is an objective diagnostic criterion that allows assessing the extent of the malignant process and plays a key role in the treatment of cancer patients. The presence of metastases in the sentinel lymph node determines the amount of lymph node dissection required. The absence of metastasis in the sentinel lymph node makes it possible in more than 90% of cases to predict the absence of metastases in other regional lymph nodes and not to perform a full regional lymphadenectomy, which often leads to perioperative complications: lymphorrhea, secondary infection, lymphedema, dysfunction of organs, etc. Currently, there are two main methods for detecting and identifying the sentinel lymph node using lymphography technology: a radioisotope method using a radiopharmaceutical and a fluorescent dye. A combination of these methods is possible. The use of the fluorescent dye indocyanine green is comparable in efficiency to the radioisotope method and makes it possible to identify the desired lymph node during surgery with low invasiveness and without exposure to radiation, being a safe and highly informative method. The use of indocyanine green is a priority technology in modern oncology. Its introduction into the concept of treating cancer of various localizations will significantly reduce the risk of perioperative complications associated with lymphadenectomy, without negative consequences for the prognosis of the course of the disease.

Key words: indocyanine green, fluorescent lymphography, sentinel lymph nodes, their detection and biopsy, cancers of the oral mucosa, lung, stomach, cervix, endometrium, breast, colorectal cancer, skin melanoma.

Актуальность проблемы. В настоящее время в медицине широко используется индоцианин зеленый (*indocyanine green* – *ICG*) как в диагностике, так и в лечении ряда заболеваний, включая злокачественные новообразования [4].

Современный интерес к применению флуоресцентного метода с применением *ICG* в диагностике опухоли и детекции пораженных опухолью лимфатических узлов (ЛУ) возник с открытием эффекта флуо-

ресценции препарата в ближнем инфракрасном спектре (*Near-infrared – NIR*), передаваемом с помощью специального устройства [2,6].

Концепция сторожевых лимфатических узлов. В исследованиях многих авторов важная роль в лимфогенном метастазировании отводится лимфангиогенезу, иммуномодуляции и специфическим цитокинам [19].

Первый шаг в лимфатическом метастазировании происходит за счет инвазии в перитуморальные ткани, тем самым нарушаются микрососудистые лимфатические пути по данным ряда авторов, *сторожевой лимфатический узел* (СЛУ) – это тот ЛУ, где наиболее ярко выражен нелимфангиогенез [5].

Миграция опухолевых клеток в кровеносные сосуды, в отличие от лимфатических, резко затруднена из-за наличия базальной мембраны. Именно поэтому первые отдаленные опухолевые клетки находятся в СЛУ [19].

В 1977 г. впервые R.M. Cabanas сформулировал понятие СЛУ или «*sentinel lymph node*» (SLN), являющимся первым лимфатическим барьером на пути лимфогенного метастазирования опухоли и обосновал клиническую значимость детекции СЛУ [13]. По мнению В.Ф. Семиглазова, «*sentinel*» правильнее переводить как «сигнальный», и статус этих ЛУ определять скорее как *сигнал регионарного благополучия* (pN0) или *неблагополучия* (pN1) [10].

Большинство исследователей признает факт существования СЛУ, как первой группы ЛУ, на пути лимфооттока от опухоли и в непосредственной близости от опухоли, причем для каждого новообразования и регионального лимфатического бассейна существует свои, эксклюзивные СЛУ [1].

В силу важности и роли СЛУ в процессах диссеминации опухоли, адекватная оценка состояния данного ЛУ позволяет прогнозировать масштабы распространения новообразования, что, в свою очередь, определяет тактику лечения и обеспечивает результат противоопухолевой терапии [11].

Значение детекции и идентификации СЛУ в онкологии. Исследование СЛУ при онкологических заболеваниях в настоящее время является необходимой процедурой в лечебно-диагностическом процессе, что соответствует международным клиническим рекомендациям (NCCN, ESMO и др.), а также рекомендациям Ассоциации онкологов России (АОР) [4,9].

Детекция и биопсия СЛУ является инвазивным диагностическим методом, используемым для определения первого ЛУ на пути лимфооттока, его удаления и морфологического изучения, позволяющим оценить степень распространенности злокачественного процесса и играющим ключевую роль в лечении онкологических больных. Методика позволяет планировать дальнейшую тактику лечения пациента, объем оперативного вмешательства, целесообразность проведения лимфаденэктомии и/или радикальной операции [24].

Наличие или отсутствие метастазов в СЛУ определяет необходимый объем лимфодиссекции. Отсутствие метастаза в СЛУ позволяет более чем в 90% случаев прогнозировать отсутствие метастазов и в остальных регионарных ЛУ и не выполнять регионарную лимфаденэктомию в полном объеме, проведение которой часто осложняется длительной лимфорецией, присоединением вторичной инфекции, лимфедемой, нарушениями функции органов и др. [3,23].

По сравнению с радиоизотопным методом, детекция с биопсией СЛУ с помощью ICG является приоритетной технологией и в лечении опухолей различных локализаций позволяет значительно снизить риск периоперационных осложнений, связанных с лимфаденэктомией, без негативных явлений для прогноза течения заболевания [12,21].

Однако может оставаться неясным вопрос о множественности поражения при наличии положительного СЛУ [23].

Исторические аспекты детекции лимфатических узлов. Первыми, кто обосновал и применил на практике хирургическую тактику биопсии СЛУ, были E.A. Gould и соавт. у больных раком околоушной слюнной железы. ЛУ, находящийся в месте слияния передней и задней лицевых вен, по наблюдению авторов, являлся сигнальным [3,14].

Применив рентгеновскую лимфографию с использованием контраста, вводимого в лимфатический сосуд полового члена, R.M. Cabanas удалось зафиксировать первый ЛУ на пути лимфооттока у пациентов с опухолью полового члена. Автор определил СЛУ как узел, имеющий наибольший риск метастатического поражения при лимфогенном распространении опухолевых клеток по организму [24].

В 1977 г. E. Holmes и соавт. успешно применили предоперационную лимфосцинтиграфию с целью детальной визуализации регионарного русла при меланоме кожи [22].

Впервые Giuliano A.E. в 1994 г. на основании анализа 174 пациентов с cT1-T3N0M0 показал эффективность применения ICG при раке молочной железы. Его исследование демонстрировало совпадение статуса СЛУ и остальных ЛУ, удаленных при лимфодиссекции [18].

В 2010 г. был предложен новый метод картирования СЛУ. С этой целью описано применение ICG, которое, в связи с его зеленой флуоресценцией, облегчает навигацию во время операции [1].

И наконец, J.C. Alex и D.N.K. Krag пришли к идее совместного применения предоперационной лимфосцинтиграфии и ручного гамма-детектора (интраоперационно), что в основном и применяется в настоящее время [14].

Методы детекции и идентификации СЛУ. В настоящее время существуют два основных метода выявления и идентификации СЛУ, использующих различную технологию лимфографии: с применением радиофармпрепарата или флуоресцирующего

красителя. Возможно комбинированное применение данных методов [5,8].

Радиоизотопный метод. Общепринятым методом детекции СЛУ считается радиоизотопный с использованием радиоактивного коллоида. В основе метода лежит избирательная способность ретикуло-эндотелиальных клеток ЛУ захватывать меченные радионуклидами коллоидные частицы, поступающие с лимфой из тканевого депо после их введения. Как правило, используют раствор натрия пертехнетата, ^{99m}Tc из генератора технеция-99м и лиофилизата, 1 мл которого вводят перитуморально или периареолярно в зону проекции опухоли [6,20].

Оценку состояния регионарных лимфатических коллекторов и поиск СЛУ проводят посредством обзорной скинтиграфии с использованием стандартной томографической гамма-камеры. При интраоперационном поиске СЛУ используют портативный гамма-сканер (*GammaFinder II* или др.) с возможностью контактного определения уровня радиоактивности искомого ЛУ [7].

Принято считать, что частота нахождения СЛУ должна превышать 95%, а частота ложноотрицательных гистологических заключений находиться в пределах 5–10%. Количество СЛУ может варьировать от двух до четырех, и, по мере увеличения их количества, снижается частота ложноотрицательных результатов. Оптимальным считается удаление трех СЛУ. Выявленные СЛУ удаляют и направляют на срочное гистологическое исследование [8].

Метод использования радиоизотопного коллоида обладает достаточно высокими показателями детекции СЛУ, которые варьируют от 91% до 97%. Показатели чувствительности, специфичности, точности составляют 83,3%, 100%, 94% соответственно [25].

Флуоресцентная лимфография с применением ICG. Применение метода флуоресцентной лимфографии в детекции СЛУ имеет существенное преимущество по сравнению с радиоизотопным методом в связи с отсутствием угрозы облучения, а также необходимости соблюдения многих норм, условий и материально-технических затрат, обязательных при работе с источниками радиоизлучения [2,8].

Основной принцип, на котором основывается методика детекции СЛУ, заключается во введении в опухоль, окружающие опухоль ткани и/или подкожную клетчатку, расположенную над опухолью, препарата-метки, который транспортируется по лимфатическим коллекторам к ЛУ, непосредственно связанному с первичным опухолевым очагом [11].

В качестве красителя в настоящее время применяют флуоресцирующий препарат *ICG*, распределение которого по лимфатическим путям определяют методом флуоресценции в инфракрасном спектре излучения [9,15].

Препарат *ICG* представляет собой водорастворимый краситель, который практически полностью связывается с белками плазмы (бета-липопротеинами)

и не подвергается метаболизму. Препарат элиминирован в неизменном виде с желчью [17].

У флуоресцентной лимфографии были выявлены значительные преимущества перед радиоизотопным методом диагностики: отсутствие лучевой нагрузки и необходимости дополнительной подготовки больного. Проведение флуоресцентной лимфографии не требует специально оборудованных операционной и патоморфологической комнаты [3].

Первые оценки флуоресцентной лимфографии продемонстрировали удовлетворительные клинические результаты: частота нахождения СЛУ колебалась от 96,4 до 100% [17].

Основным недостатком препарата является быстрая скорость прохождения красителя, что предъявляет большие требования к проведению методики [4].

Применение флуоресцентного красителя ICG в детекции СЛУ при опухолях различных локализаций. Концепция биопсии СЛУ приобретает все большее признание и введена для многих локализаций опухолей в стандарты хирургического лечения *Европейской организацией по изучению и лечению рака (European organisation for research and treatment of cancer, EORTC)* [10].

Применение проточной цитометрии для выявления «скрытых» метастазов в СЛУ при *cNO* показала свою информативность в определении показаний к проведению шейной лимфодиссекции при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта *cT1–2N0M0* [14].

У больных **раком легкого** ток лимфы от разных долей легких характеризуется вариабельностью, может быть направлен в различные ЛУ, как корня легкого, так и средостения. Технология инфракрасной флуоресценции позволяет выявить СЛУ, как прикорневых, так и медиастинальных, что подтверждает необходимость систематической лимфодиссекции при хирургическом лечении больных раком легкого [2].

Широко применяется методика инфракрасной флуоресценции в абдоминальной хирургии в лечении онкологической патологии [26].

Известно, что метастазирование в лимфатическую систему является типичным для **рака желудка** [21]. Наличие метастатически пораженных ЛУ и их количество считается важным фактором прогнозирования течения рака желудка, необходимым для стадирования и назначения адъювантного лечения [7,15]. Краситель *ICG* применяется для обоснования нового типа операции *NEWS (non-exposed endoscopic wall-inversion surgery)* – комбинированное эндоскопическое удаление опухоли с вворачиванием пораженной стенки внутрь желудка), разработанной японскими хирургами [7]. Перед началом операции эндоскопист во время фиброгастроскопии вводит в подслизистый слой желудка вокруг опухоли 2 мл 1% раствора *ICG*, проводит лапароскопическое исследование в обычном и флуоресцентном режиме, выявляет СЛУ, которые удаляют. При срочном гистологиче-

ском исследовании определяют наличие или отсутствие метастатического опухолевого поражения СЛУ. Если опухолевое поражение ЛУ не установлено, резецируют только опухоль стенки желудка [15]. Подобное вмешательство позволяет при сохранении адекватной радикальности максимально уменьшить объем удаляемой стенки желудка [21].

Применение флуоресцентной лимфографии с ICG позволяет производить биопсию СЛУ при **коло-ректальном раке** с высокой частотой обнаружения ЛУ и низким процентом ложноотрицательных результатов [3]. Применение ICG, как безопасного и информативного метода, облегчает выполнение ДЗ лимфаденэктомии и заметно снижает частоту развития несостоятельности анастомоза в колоректальной хирургии [24]. Проведенные исследования показали, что для выявления СЛУ препарат ICG демонстрирует высокую лимфотропность при **раке толстой кишки**, особенно при лапароскопическом выполнении вмешательства [4].

При **онкогинекологических заболеваниях**, таких как: рак шейки матки, эндометрия и вульвы наблюдается растущий интерес к картированию СЛУ и в настоящее время разработаны рекомендации и показания к использованию этого метода [13,18].

При **раке шейки матки** применение препарата ICG для детекции СЛУ позволяет произвести их топическую диагностику, при ранней стадии заболевания – интраоперационно рестадирировать заболевание и изменить лечебную тактику [13]. При определении СЛУ при раке шейки матки вводится в строуму шейки матки путем инъекции 0,2 мл 5 мг/мл ICG в 2-х или 4-х точках, через 10-15 мин лимфатические протоки окрашиваются в синий цвет и через некоторое время происходит накопление красителя в СЛУ, которые в том числе и билатеральные, выявляются у 83% больных [19].

Следует учесть тот факт, что в 15-43% случаев отрицательных СЛУ при помощи иммуногистохимического исследования или обратной полимеразной цепной реакции выявляются микрометастазы рака шейки матки [6].

Применение флуоресцентного метода с использованием ICG позволил выявить СЛУ у 99% больных **раком эндометрия** [9]. Сравнение результатов обнаружения СЛУ с использованием ICG и радиофармпрепарата продемонстрировало сопоставимо высокую информативность, которая составила 99% и 91% соответственно [12]. Эффективность детекции СЛУ при раке эндометрия составила: чувствительность – 100%, специфичность – 93%, точность метода – 93%, частота успешного картирования – 99%, частота ложноотрицательных результатов – 0% [26]. По мнению ряда авторов, методика определения СЛУ с использованием ICG представляется перспективной в обеспечении интраоперационного стадирования и уменьшении объема и продолжительности операции без ухудшения показателей онкологической радикально-

сти при раке эндометрия [12]. Получены обнадеживающие результаты реализации техники исследования СЛУ с использованием ICG при **раке яичников** начальных стадий [22]. В перспективе методика исследования СЛУ при раннем раке яичников может способствовать сокращению продолжительности хирургического вмешательства, снижению его травматичности и частоты развития осложнений без ущерба онкологическим результатам лечения [18,22].

В онкологической практике картирование СЛУ активно используется при **меланоме кожи** [1]. До биопсии СЛУ при меланоме кожи невозможно точно определить число пораженных ЛУ, однако их процентное соотношение в выделенных группах свидетельствует о большем риске их множественного поражения у пациентов с несколькими очагами накопления радиофармпрепарата и несколькими зонами лимфооттока по результатам лимфосцинтиграфии. Это говорит о пользе проведения лимфаденэктомии в данном лимфатическом коллекторе у пациентов с микрометастазом в СЛУ [10]. Полученные данные позволяют предположить, что критериями оценки риска множественного поражения ЛУ при меланоме могут служить скорость течения лимфы, а также фактические размеры ЛУ [1].

Применение флуоресцентного метода для обнаружения СЛУ показала свою информативность при **раке молочной железы** [16]. Применение ICG при раке молочной железы позволяет идентифицировать СЛУ во время операции с низкой инвазивностью и без воздействия радиации, обеспечивая тем самым безопасный и высокоинформативный способ обнаружения подмышечных СЛУ [20]. Доказано, что риск ложноотрицательных заключений биопсии СЛУ не превышает 2-6%, а частота подмышечных рецидивов еще ниже (0,9-1,0%) при ранних (T1–2N0) стадиях рака молочной железы [16,25]. По данным применения детекции СЛУ при раке молочной железы с T1–4N0M0 флуоресцентная лимфография эквивалентна радиоизотопному методу исследования [20]. Так, при использовании радиоизотопного метода (^{99m}Tc-технетрил) СЛУ были выявлены у 82% пациенток, доля ложноотрицательных результатов составила 18%. При флуоресцентной лимфографии накопление ICG в подмышечных ЛУ было обнаружено у 88% пациенток, доля ложноотрицательных результатов составила 12% [25].

По данным ряда авторов, при использовании комбинации ICG и ^{99m}Tc-технетрила СЛУ выявлены у 98% пациенток, доля ложноотрицательных результатов составила 2% [16].

Показания к выполнению аксиллярной лимфодиссекции при раке молочной железы [11]:

- клинически определяемые или верифицированные при пункционной биопсии метастазы;
- положительный СЛУ у пациенток, которым планируется выполнение мастэктомии и не планируется проведение послеоперационной лучевой терапии;

– более 3 положительных СЛУ.

Применение ICG для детекции СЛУ в эндовидеохирургии. Методика по детекции СЛУ стала также использоваться в лапароскопической и роботизированной хирургии [26].

Первыми исследователями, которые внедрили методику окрашивания СЛУ в эндовидеохирургию при лечении рака шейки матки, используя простой краситель метиленовый синий, были С. Levenback и D. Dargent (2000–2002 г.г.) [23].

Клиническое применение лапароскопической флуоресцентной визуализации с ICG позволяет обнаружить пораженные опухолью СЛУ в брюшной полости и выполнить лимфаденэктомию при метастатической меланоме, раке предстательной железы, раке эндометрия и др. [5].

Заключение. Таким образом, флуоресцентный лимфотропный краситель индоцианин зеленый ICG является современным препаратом в картировании СЛУ в онкологии.

Применение ICG сопоставимо по эффективности с радиоизотопным методом и позволяет идентифицировать СЛУ во время операции с низкой инвазивностью и без воздействия радиации, обеспечивая тем самым безопасный и высокоинформативный способ обнаружения СЛУ.

Ограничением является поверхностная визуализация путей лимфооттока и быстрая скорость прохождения красителя, что предъявляет большие требования к проведению методики.

Литература / References

1. Абрамова О.Э., Кудрявцев Д.В., Курильчик А.А. Роль особенностей строения лимфатической системы в комплексной оценке риска множественного субклинического поражения регионарных лимфатических узлов при меланоме кожи // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2022. Т. 13, № 4. С. 11–15 / Abramova OE, Kudryavtsev DV, Kuril'chik AA. Rol' osobennostey stroeniya limfaticheskoy sistemy v kompleksnoy otsenke riska mnozhestvennogo subklinicheskogo porazheniya regionalnykh lim-faticheskikh uzlov pri melanome kozhi [The role of structural features of the lymphatic system in a comprehensive assessment of the risk of multiple subclinical lesions of regional lymph nodes in skin melanoma]. Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi. 2022;13(4):11–5. Russian.
2. Акопов А.Л., Папаян Г.В., Ильин А.А. Прижизненное изучение направления оттока лимфы при раке легкого с помощью индоцианина зеленого // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. Т. 19, № 3. С. 19–24 / Akopov AL, Papayan GV, Il'in AA. Prizhiznennoe izuchenie napravleniya ottoka limfy pri rake legkogo s pomoshch'yu indotsianina zelenogo [Life-time study of the direction of lymph outflow in lung cancer using indocyanine green]. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya. 2020;19(3):19–24. Russian.
3. Алексеев М.В., Рыбаков Е.Г., Шелыгин Ю.А. Флуоресцентная визуализация с индоцианином зеленым в лечении колоректального рака. Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям, 2021. С. 33–37 / Alekseev MV, Rybakov EG, Shelygin YuA. Fluorestsennaya vizualizatsiya s indotsianinom zelenym v lechenii kolorektal'nogo raka. Limfologiya: ot fundamental'nykh issledovaniy k meditsinskim tekhnologiyam [Fluorescence imaging with indocyanine green in the treatment of colorectal cancer. Lymphology: from fundamental research to medical technologies]; 2021. Russian.
4. Атрощенко А.О., Стрельцов Ю.А., Абдулатипова З.М. Применение индоцианина зеленого в колоректальной хирургии // Колопроктология. 2018. № 2S. С. 37–38 / Atroschenko AO, Strel'tsov YuA, Abdulatipova ZM. Primenenie indotsianina zelenogo v kolorektal'noy khirurgii [The use of indocyanine green in colorectal surgery]. Koloproktologiya. 2018;2S:37–8. Russian.

5. Балдари Л., Бони Л., Кассинотти Э., Фингерхут Э. Лапароскопическая хирургия с флуоресценцией с индоцианином зеленым. 3-е изд. Germany: Endo Pres GmbH, 2021. 15 с. / Baldari L, Boni L, Kassinnotti E, Fingerhut E. Laparoskopicheskaya khirurgiya s fluorestsentsiyey s indotsianinom zelenym. 3-e izd. [Laparoscopic surgery with fluorescence with indocyanine green. 3rd ed.]. Germany: Endo Pres GmbH; 2021. Russian.

6. Бершвили А.И., Кочоян Т.М., Левкина Н.В., Ли О.В. Концепция сторожевого лимфатического узла при раке шейки матки IA2–IIA стадий: клинические перспективы // Опухоли женской репродукт. системы. 2018. Т. 14, № 2. С. 90–95 / Berishvili AI, Kochoyan TM, Levkina NV, Li OV. Kontseptsiya storozhevogo limfaticheskogo uzla pri rake sheyki matki IA2–IIA stadiy: klinicheskie perspektivy [Sentinel lymph node concept in stage IA2–IIA cervical cancer: a clinical perspective]. Opukholi zhenskoy reprodukt. sistemy. 2018;14(2):90–5. Russian.

7. Грубник В.В., Ильяшенко В.В., Грубник Ю.В. Концепция сторожевых лимфоузлов при раке желудка // Хирургия Украины. 2018. № 2. С. 98–101 / Grubnik VV, Il'yashenko VV, Grubnik YuV. Kontseptsiya storozhevykh limfouzlov pri rake zheludka [Concept of sentinel lymph nodes in stomach cancer]. Khirurgiya Ukraini. 2018;2:98–101. Russian.

8. Зирияходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Багдасарова Д.В. Биопсия сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы с применением метода флуоресцентной визуализации красителя индоцианин зеленый // Biomedical Photonics. 2020. Т. 8, № 4. С. 4–10 / Zikirakhodzhayev AD, Saribekyan EK, Bagdasarova DV. Biopsiya storozhevogo limfaticheskogo uzla pri rake molochnoy zhelezy s primeneniem metoda fluorestsennoy vizualizatsii krasitelya indotsianin zelenyy [Sentinel lymph node biopsy in breast cancer using indocyanine green fluorescent imaging]. Biomedical Photonics. 2020;8(4):4–10. Russian.

9. Ибрагимов З.Н., Берлев И.В. Использование индоцианина зеленого в детекции сигнальных лимфоузлов у больных раком эндометрия. VII Петербургский междунар. онкологический форум "Белые Ночи 2021", 2021. С. 170–170 / Ibragimov ZN, Berlev IV. Ispol'zovanie indotsianina zelenogo v detektsii signal'nykh limfouzlov u bol'nykh rakom endometriya. VII Peterburgskiy mezhdun. onkologicheskii forum "Belye Nochi 2021" [The use of indocyanine green in the detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer. VII Petersburg Intern. oncology forum "White Nights 2021"]; 2021. Russian.

10. Исмагилов А.Х., Аснина Н.Г., Азаров Г.А. Биопсия сигнальных лимфатических узлов: история и современность // Опухоли женской репродукт. системы. 2018. Т. 14, № 1. С. 38–46 / Ismagilov AKh, Asnina NG, Azarov GA. Biopsiya signal'nykh limfaticheskikh uzlov: istoriya i sovremennost' [Biopsy of sentinel lymph nodes: history and modernity]. Opukholi zhenskoy reprodukt. sistemy. 2018;14(1):38–46. Russian.

11. Кереева Н.М., Айтмагамбетова М.А., Смагулова Г.А. Флуоресцентный метод ICG для обнаружения чувствительных лимфатических узлов при раке молочной железы // Астана медициналык журналы. 2020. Т. 106, № 4. С. 67–71 / Kereeva NM, Aytmagambetova MA, Smagulova GA. Fluorestsennyy metod ICG dlya obnaruzheniya chustvstvitel'nykh limfaticheskikh uzlov pri rake molochnoy zhelezy [Fluorescent ICG method for detecting sensitive lymphatic tracts in breast cancer]. Astana meditsinalyк zhurnaly. 2020;106(4):67–71. Russian.

12. Кочатков А.В., Харлов Н.С. Биопсия сторожевых лимфатических узлов, маркированных индоцианином зеленым, в хирургическом лечении рака эндометрия: обзор литературы и собственный опыт // Сибирский онколог. журнал. 2019. Т. 18, № 2. С. 52–57 / Kochatkov AV, Kharlov NS. Biopsiya storozhevykh limfaticheskikh uzlov, markirovannykh indotsianinom zelenym, v khirurgicheskom lechenii raka endometriya: obzor literatury i sobstvennyy opyt [Biopsy of sentinel lymph nodes labeled with indocyanine green in the surgical treatment of endometrial cancer: a review of the literature and own experience]. Sibirskiy onkolog. zhurnal. 2019;18(2):52–7. Russian.

13. Мкртчян Г.Б. Оценка эффективности детекции сигнальных лимфатических узлов методом флуоресценции у больных раком шейки матки. дисс... к.м.н. СПб, 2019. 115 с. / Mkrtchyan GB. Otsenka effektivnosti detektsii signal'nykh limfaticheskikh uzlov metodom fluorestsentsii u bol'nykh rakom sheyki matki [Evaluation of the effectiveness of detection of sentinel lymph nodes by fluorescence in patients with cervical cancer] [dissertation]. SPb; 2019. Russian.

14. Мудунов А.М., Гельфанд И.М., Кропотов М.А. Улучшение диагностики «скрытого» метастазирования при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0 // Опухоли головы и шеи. 2022. Т. 12, № 1. С. 12–25 / Mudunov AM, Gel'fand IM, Kropotov MA. Uluchshenie diagnostiki «skrytogo» metastazirovaniya pri

ploskokletochnom rake slizistoy obolochki polosti rta sT1-2N0M0 [Improving the diagnosis of "hidden" metastasis in squamous cell carcinoma of the oral mucosa cT1-2N0M0]. *Opukholi golovy i shei*. 2022;12(1):25. Russian.

15. Никитенко Р.П. Применение методов визуализации «сторожевых» лимфатических узлов и выбор метода лимфодиссекции при раке желудка и матки, 2020 / Nikitenko RP. *Primenenie metodov vizualizatsii «storozhevykh» limfaticeskikh uzlov i vybor metoda limfodisseksii pri rake zheludka i matki* [The use of imaging techniques for "sentinel" lymph nodes and the choice of the method of lymph node dissection in cancer of the stomach and uterus]; 2020. Russian.

16. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Жильцова Е.К. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы // *Опухоли женской Semiglavov VF, Krivorot'ko PV, Zhil'tsova EK. Dvadsatiletniy opyt izucheniya biopsii signal'nykh limfaticeskikh uzlov pri rake molochnoy zhelezy* [Twenty years of experience in the study of sentinel lymph node biopsy in breast cancer]. *Opukholi zhenskoy reprodukt. sistemy*. 2020;16(1):12–20. Russian.

17. Соловьева А.С. Клиническое значение метода флуоресцентной лимфографии для исследования сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы cT1-3N0M0 стадий. дисс... к.м.н. М., 2020. 115 с. / Solov'eva AS. *Klinicheskoe znachenie metoda fluorestsentnoy limfografii dlya issledovaniya signal'nykh limfaticeskikh uzlov u bol'nykh rakom molochnoy zhelezy sT1-3N0M0 stadiy* [Clinical significance of the method of fluorescent lymphography for the study of sentinel lymph nodes in patients with stage T1-3N0M0 breast cancer]. *diss... k.m.n. Moscow*; 2020. Russian.

18. Тихоновская М.Н., Шевчук А.С. Исследование сторожевых лимфатических узлов при раннем раке яичников: первый опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России // *Тазовая хирургия и онкология*. 2022. Т. 12, № 3. С. 19–25 / Tikhonovskaya MN, Shevchuk AS. *Issledovanie storozhevykh limfaticeskikh uzlov pri rannem rake yaichnikov: pervyy opyt FGBU «NMIT's onkologii im. N.N. Blokhina» Minzdrava Rossii* [The study of sentinel lymph nodes in early ovarian cancer: the first experience of the Federal State Budgetary Institution "N.N. N.N. Blokhin" of the Ministry of Health of Russia]. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya*. 2022;12(3):19–25. Russian.

19. Egloff-Juras C., Bezdetnaya L., Dolivet G., Lassalle H.-P. NIR fluorescence-guided tumor surgery: new strategies for the use of indocyanine green // *Int. J. Nanomed.* 2019. № 14. P. 7823–7838. DOI: 10.2147/IJN.S207486 / Egloff-Juras C, Bezdetnaya L, Dolivet G, Lassalle H-P. *NIR fluorescence-guided tumor surgery: new strategies for the use of indocyanine green*. *Int. J. Nanomed.* 2019;14:7823–38. DOI: 10.2147/IJN.S207486

20. Goonawardena J., Yong C., Law M. Use of indocyanine green fluorescence compared to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: systematic review and meta-analysis // *The*

Amer. J. of Surg. 2020. Vol. 220, № 3. P. 665–676 / Goonawardena J, Yong C, Law M. *Use of indocyanine green fluorescence compared to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: systematic review and meta-analysis*. *The Amer. J. of Surg.* 2020;220(3):665–76.

21. He M., Jiang Z., Wang C. Diagnostic value of near-infrared or fluorescent indocyanine green guided sentinel lymph node mapping in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis // *J. of Surg. Oncology*. 2018. Vol. 118, № 8. P. 1243–1256 / He M, Jiang Z, Wang C. *Diagnostic value of near-infrared or fluorescent indocyanine green guided sentinel lymph node mapping in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis*. *J. of Surg. Oncology*. 2018;118(8):1243–56.

22. Lago V., Bello P., Montero B. Sentinel lymph node technique in early-stage ovarian cancer (SENTOV): a phase II clinical trial // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2020. Vol. 30. P. 1390–1396. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001289 / Lago V, Bello P, Montero B. *Sentinel lymph node technique in early-stage ovarian cancer (SENTOV): a phase II clinical trial*. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2020;30:1390–6. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001289.

23. Lin J., Zheng B., Lin S. The efficacy of intraoperative ICG fluorescence angiography on anastomotic leak after resection for colorectal cancer: A meta-analysis // *Int. J. Colorectal Dis.* 2021. Vol. 36, № 1. P. 27–39 / Lin J, Zheng B, Lin S. *The efficacy of intraoperative ICG fluorescence angiography on anastomotic leak after resection for colorectal cancer: A meta-analysis*. *Int. J. Colorectal Dis.* 2021;36(1):27–39.

24. Liu D., Liang L., Liu L., Zhu Z. Does intraoperative indocyanine green fluorescence angiography decrease the incidence of anastomotic leakage in colorectal surgery? A systematic review and meta-analysis // *Int. J. Colorectal Dis.* 2021. Vol. 36, № 1. P. 57–66 / Liu D, Liang L, Liu L, Zhu Z. *Does intraoperative indocyanine green fluorescence angiography decrease the incidence of anastomotic leakage in colorectal surgery? A systematic review and meta-analysis*. *Int. J. Colorectal Dis.* 2021;36(1):57–66.

25. Valente S.A., Al-Hilli Z., Radford D.M. Near infrared fluorescent lymph node mapping with indocyanine green in breast cancer patients: a prospective trial // *J. Am. Coll. Surg.* 2019. № 228. P. 672–678. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.001 / Valente SA, Al-Hilli Z, Radford DM. *Near infrared fluorescent lymph node mapping with indocyanine green in breast cancer patients: a prospective trial*. *J. Am. Coll. Surg.* 2019;228:672–8. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.001.

26. Van Manen L., Handgraaf H.J.M., Diana M. A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery // *J. Surg. Oncol.* 2018. Vol. 18, N2. P. 283–300. DOI: 10.1002/jso.25105 / Van Manen L, Handgraaf HJM, Diana M. *A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery*. *J. Surg. Oncol.* 2018;18(2):283–300. DOI: 10.1002/jso.25105.

Библиографическая ссылка:

Гусейнов А.З., Аскарлов Т.Р., Гусейнов Т.А., Седов С.Е. Преимущества и риски применения индоцианина зеленого в детекции лимфатических узлов в онкологии (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. №4. С. 51–56. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-51-56. EDN NIEWUQ.

Bibliographic reference:

Guseynov AZ, Askarov TR, Guseynov TA, Sedov SE. *Preimushchestva i riski primeneniya indotsianina zelenogo v detektsii limfaticeskikh uzlov v onkologii (obzor literatury)* [Benefits and risks of use of indocyanine green in detection of lymph nodes in on-cology (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;4:51–56. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-51-56. EDN NIEWUQ. Russian.



РОЛЬ НЕПОСРЕДСТВЕННОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ В ПРОЦЕССЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТНОЙ ТКАНИ К ИМПЛАНТАЦИИ

И.П. РЫЖОВА*, Н.М. ПОГОСЯН*, С.Н. ГОНТАРЕВ*, В.В. ЧУЕВ*, И.С. ГОНТАРЕВА*, М.С. НОВОЖИЛОВА**, В.Ю. ДЕНИСОВА***

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия

**Окружной военный клинический госпиталь (ОВКГ), ул. Декабристов, д. 87, г. Екатеринбург, 620144, Россия

***Курский государственный медицинский университет, ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305000, Россия

Аннотация. Успех и эффективность проведенной имплантации зависит от таких факторов, как качество и оптимальный объем альвеолярной костной ткани в планируемой зоне вмешательства. Несомненно, метод выбора хирургической подготовки напрямую влияет на эти показатели. **Цель исследования** – изучить влияние непосредственного протезирования при хирургической подготовке перед имплантацией разработанным способом. **Материалы и методы исследования.** Для реализации поставленной цели, были отобраны 83 пациента, направленных на удаление зубов перед планируемой имплантацией. Отдельно были выделены 2 группы исследуемых, где проводилась хирургическая подготовка разработанным методом и с дополнительным применением непосредственного малого съемного протеза. **Результаты и их обсуждение.** В сравнительном аспекте, пациенты, у которых использовался непосредственный малый съемный протез, меньше отмечали болевые ощущения в послеоперационной области, не испытывали трудности во время приема пищи, а так же общения с людьми. **Заключение.** Проведенное исследование, продемонстрировало очевидные преимущества применения непосредственного малого съемного протеза. Благодаря дополнительной защите раневой поверхности и восстановления отсутствующего зуба, проведенные манипуляции не отразились на комфорте и качестве жизни пациентов.

Ключевые слова: аугментация, имплантация, тромбоцитарная масса, биологический потенциал, непосредственное протезирование.

THE ROLE OF DIRECT PROSTHETICS IN THE PROCESS OF BONE AUGMENTATION FOR IMPLANTATION

I.P. RYZHOVA*, N.M. POGHOSYAN*, S.N. GONTAREV*, V.V. CHUEV*, I.S. GONTAREVA*, M.S. NOVOZHILOVA**, V.YU. DENISOVA***

*Belgorod State University, st. Pobedy, 85, Belgorod, 308015, Russia

**Hospital, st. Dekabristov, 87, Ekaterinburg, 620144, Russia

***Kursk State University, st. Karl Marx, 3, Kursk, 305000, Russia

Abstract. The success and effectiveness of the implantation depends on factors such as the quality and optimal volume of alveolar bone tissue in the planned intervention area. **The research purpose.** To study the effect of direct prosthetics during surgical preparation before implantation by the developed method. **Materials and methods.** To achieve this goal, 83 patients were selected to have their tooth extraction before the planned implantation. 2 groups of patients were singled out separately, where surgical preparation was carried out by the developed method and with the additional use of a direct small removable prosthesis. **Results and discussion.** In a comparative aspect, patients who used a direct small removable prosthesis noted less pain in the postoperative area, did not experience difficulties during meals, as well as communicating with people. **Conclusions.** The conducted research has demonstrated the obvious advantages of using a direct small removable prosthesis. Due to the additional protection of the wound surface and the restoration of the missing tooth, the manipulations carried out did not affect the comfort and quality of life of patients.

Keywords: augmentation, implantation, platelet mass, biological potential, direct prosthetic.

Актуальность. Удаление зуба и имплантация, является одним из распространённых манипуляций в практике врача стоматолога-хирурга. Несомненно, после удаления зуба, происходит процесс физиологической резорбции, который в некоторых случаях достигает значений до 50% от исходных параметров. Помимо уменьшения качества и количества костной ткани, так же характерно уменьшение объема мягких тканей [3,10].

Чтобы восстановить потерянные параметры альвеолярной костной ткани после удаления, существует методика направленной костной регенерации с при-

менением барьерных мембран в сочетании с костным графтом [5,6,12]. Для достижения необходимого объема в зоне вмешательства, необходимо, чтобы применяемый остеопластический материал был максимально близок по своей структуре и природе к альвеолярной костной ткани, для дальнейшей ее биотрансформации в кость [13]. Данного условия можно добиться, только при применении аутоотрансплантата, взятого с донорского участка, что является очень травматичным, и нередко сопровождается такими осложнениями как кровотечение, инфицирование, боль, повреждение нервов и кровеносных сосу-

дов [1,15]. В связи с этим большинство врачей предпочитают применение малоинвазивных методов сохранения и восстановления оптимального объема альвеолярной костной ткани.

С развитием стоматологии, пациенты стали предъявлять более высокие требования к проводимому лечению. Для пациента, в первую очередь, стали важными не только функциональные качества и характеристики, но и эстетические аспекты зубного протезирования, а также отсутствие влияния проводимого лечения на качество жизни [8,14]. Для исключения психологического дискомфорта в связи с удалением зуба, а также защиты послеоперационной области, в некоторых случаях, для формирования протезного ложа дополнительно применяется непосредственное протезирование, которое изготавливается заранее, и накладывается в послеоперационную область не позднее 48 часов после проведенного хирургического вмешательства [2,7,11].

Многие авторы разошлись во мнении о целесообразности применения непосредственного протезирования после проводимой хирургической подготовки перед имплантацией. Но, неоспоримыми преимуществами применения данной методики является дополнительная защита послеоперационной области от влияния различных внешних и внутренних факторов, предупреждение психологического дискомфорта в связи с отсутствием зуба, и возможным нарушением жевания, а так же предотвращение возможных осложнений связанных с функционированием височно-нижнечелюстного сустава [4,9].

Целью исследования является сравнительный анализ эффективности применения разработанного малоинвазивного способа хирургической подготовки лунки удаленного зуба в группах с дополнительным применением непосредственного протеза и без него.

Материалы и методы исследования. Согласно поставленной цели, на клинической базе стоматологической клиники «Студия С» г. Екатеринбурга, было проведено исследование 4 групп пациентов направленных на удаление зубов перед имплантацией. Было обследовано около 83 человек в возрасте от 30-45 лет, из них 52 (63%) женщин и 31 (37%) мужчин. Все пациенты были условно здоровыми, без выявленных общесоматических патологий. Пациенты, были направлены на удаление зубов перед планируемой имплантацией. *Критериями включения* в группы пациентов были наличие кариозных и некариозных поражений твердых тканей зубов, травма коронковой части зубов.

Для оценки роли применения непосредственного протезирования, было проведено сравнение полученных результатов только между двумя группами, где в основе хирургической подготовки альвеолярной костной ткани перед имплантацией лежала разработанная концепция с использованием реплантации фрагмента собственного зуба.

В 1-й группе пациентов, была проведена подготовка альвеолярной костной ткани в области удаленного зуба, согласно разработанной методики (Патент

№2680797).

Во 2-й группе пациентов, проводилась подготовка альвеолярной кости в области удаленного зуба, разработанной методикой (Патент №2680797) и последующим наложением предварительно изготовленного непосредственного протеза в виде малого съемного протеза.

В основе разработанной методики лежит дополнительное влияние на процесс остеогенеза в лунке удаленного зуба, с предварительным внесением тромбоцитарной массы *PRF* и реплантации выделенного фрагмента корня удаленного зуба в пределах мягких тканей.

Для динамического наблюдения были выделены периоды исследования. *Доимплантационный период* (ДП) – 90 дней после проведенной хирургической подготовки; *послеимплантационный период* (ПП) – 90 дней после проведенной имплантации.

Основным критерием клинического осмотра был сбор жалоб, осмотр с оценкой состояния послеоперационной раны, уровень гигиены полости рта, наличие воспалительных процессов в зоне вмешательства, стабильность и интеграция припасованного фрагмента, влияние непосредственного протеза на послеоперационную рану.

Для оценки субъективных ощущений пациентов и сопоставления их с объективными данными клинических осмотров, пациенты на каждом этапе проходили социологический опрос. Ключевыми вопросами были влияние отсутствующего зуба на психологическое состояние, и качество приема пищи, а также наличие болезненных ощущений в области удаленного зуба.

Рентгенологическое и денситометрическое исследование, проводилось в каждом периоде с использованием конусно-лучевого томографа *Planmeca Pro-Max3D*. Оценивалось изменение параметров альвеолярной костной ткани по ширине и высоте, а так же динамическое изменение качества костной ткани в области вмешательства.

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенного исследования, показали следующее.

В 1-й группе пациентов, куда входило 26 человек, в результате сбора жалоб было выявлено, что 73% (19) пациентов отмечали психологический дискомфорт в связи с отсутствием зуба, в частности во время общения с людьми. Так же по результатам анкетирования, было выявлено, что 46% (12 пациентов) отмечали болезненность после удаления зуба, и в период заживления после проведенного хирургического лечения. 58% (15 пациентов) отметили ухудшение эффективности жевания во время приема пищи.

У 15% (4 пациента), во время клинического осмотра в доимплантационном периоде, на 7 сутки после проведенной хирургической подготовки, отмечалось ухудшение уровня гигиены полости рта, а также наличие участков гиперемии в области реплантата. Участникам данной группы, было проведено

дополнительное обучение по коррекции индивидуальной гигиены полости рта и повторный осмотр спустя 7 дней. Повторный осмотр выявил, улучшение уровня гигиены и отсутствие воспалительного компонента в области фиксированного реплантата.

Во 2-й группе пациенты (15 человек), во время клинического осмотра, сбора жалоб, и по результатам анкетирования, отметили отсутствие изменения социальной активности и дискомфорта в связи с удалением причинного зуба. 20% (3 пациента) предъявили жалобы на чувство дискомфорта и наличие болезненных ощущений в области прилегания непосредственного протеза. Была проведена коррекция и дополнительная клиническая перебазировка малого съемного протеза, после чего пациенты более жалоб не предъявляли. Пациенты данной группы отметили отсутствие болезненных ощущений после удаления зубов, а также в послеоперационный период. 40% (6 пациентов) отметили трудности во время разговора, в связи с наличием съемного протеза в полости рта, но спустя 2 недели, после проведенной коррекции и последующей адаптации, данные жалобы более не предъявлялись. В связи с трудностям во время использования непосредственного малого съемного протеза, у пациентов данной группы, так же отмечалось ухудшение гигиенического состояния полости рта. Повторные клинические осмотры и обучение индивидуальной гигиене полости рта, в дальнейшем продемонстрировали отсутствие данной проблемы.

Рентгенологическая диагностика, с использованием конусно-лучевого томографа, проводилась спустя 90 дней в доимплантационном и послеимплантационном периодах. Целью данного исследования, явилось оценка полученных результатов в зоне вмешательства по сравнению с исходными данными в доимплантационном периоде, и динамика сохранения результата после проведенной имплантации. Основными критериями были оценка ширины и высоты альвеолярной кости в области причинного зуба и в последующем альвеолярной кости в области удаленного зуба после хирургической подготовки.

Результаты полученных данных рентгенологической диагностики представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты полученных данных компьютерной томографии в исследуемой области после проведенной хирургической подготовки

№ группы	Исходный объем альвеолярной кости до удаления зуба		Объем альвеолярной кости ДП*	
	Ширина (мм)	Высота (мм)	Ширина (мм)	Высота (мм)
1 группа	7.07±0.15	8.76±0.34	6.45±0.16	8.18±0.34
2 группа	7.34 ±0.21	8.99±0.49	6.88±0.22	8.51±0.46

Примечание: достоверность различий в группах $p \leq 0,001$;
* – ДП – доимплантационный период

Для оценки изменения качества костной ткани в

области причинного зуба после проведенной хирургической подготовки, было проведено денситометрическое исследование с анализом снимков, полученных на конусно-лучевом компьютерном томографе *PlanmecaProMax3D*. Уровень минеральной плотности определялся в зоне проекции апекса исследуемого зуба и в последующем альвеолярной кости. Единицей измерения плотности костной ткани является *-Hu* (Хаунсфил). Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты исследования минеральной плотности костной ткани после проведенной хирургической подготовки

№ группы	ИЗ *	ДП**
3	790,808 ±94,803	269 ±35,047
4	792,6 ±84,265	277,067 ±38,815

Примечание: достоверность различий в группах $p \leq 0,001$;

* – ИЗ – исходные значения;

** – ДП – доимплантационный период

Анализ полученных данных методом КЛКТ в доимплантационном периоде, продемонстрировал, что, благодаря восполнению лунки удаленного зуба тромбоцитарной массой и защите содержимого лунки выделенным фрагментом удаленного зуба, были достигнуты положительные результаты по оптимальному сохранению геометрии лунки удаленного зуба. Уменьшение костной ткани, в 1 группе пациентов, по ширине было отмечено на 9%, уменьшение высоты – на 6%, относительно первоначальных параметров.

Дополнительное применение непосредственного малого съемного протеза, во второй группе пациентов, способствовало уменьшению ширины альвеолярной костной ткани по ширине составило 6% и по высоте 5% в сравнении с исходными данными.

Результаты денситометрии, позволили отметить улучшение качества костной ткани, в лунке удаленного зуба, спустя 90 дней на 34% в первой группе и 35% во второй группе исследуемых.

После достижения оптимального объема костной ткани в зоне удаленного зуба, всем пациентам исследуемых групп, была проведена имплантация. Спустя 3 месяца, проведен анализ рентгенологических снимков, полученных методом компьютерной томографии, а также денситометрического исследования. Оценивались изменения качества и количества костной ткани в области установленного имплантата, а также динамика полученных результатов.

Результаты полученных данных компьютерной томографии после проведенной имплантации (постимплантационный период) представлены в табл. 3.

Результаты динамики изменений качества костной ткани в исследуемой области после имплантации представлены в табл. 4.

Таблица 3

Результаты полученных данных компьютерной томографии в исследуемой области после проведенной имплантации

№ группы	Объем альвеолярной кости ДП*		Объем альвеолярной кости ПП**	
	Ширина (мм)	Высота (мм)	Ширина (мм)	Высота (мм)
1 группа	6.45±0.16	8.18±0.34	5.87±0.26	7.69±0.37
2 группа	6.88±0.22	8.51±0.46	6.33±0.18	8.00±0.34

Примечание: достоверность различий в группах $p \leq 0,001$;

* – ДП – послеимплантационный период;

** – ПП – послеимплантационный период

Таблица 4

Результаты исследования минеральной плотности костной ткани после проведенной имплантации

№ группы	ДП*	ПП**
1	269±35,047	781,769±100,622
2	277,067±38,815	775,6±77,339

Примечание: достоверность различий в группах $p \leq 0,001$;

* – ДП – доимплантационный период;

** – ПП – послеимплантационный период

В результате анализа данных рентгенологического и денситометрического исследования после проведенной имплантации (послеимплантационный период) были получены следующие результаты. В обеих исследуемых группах отмечалась естественная физиологическая убыль в области установленных имплантатов.

В 1 группе пациентов убыль по ширине альвеолярной костной ткани составили 9% по ширине и 6% по высоте в сравнении с данными полученными в доимплантационном периоде.

Во 2 группе пациентов, ширина альвеолярной костной ткани в области установленного имплантата уменьшилась на 8%, а высота на 6% в сравнении со значениями полученными, после проведенной хирургической подготовки.

Плотность костной ткани в обеих исследуемых группах достигла исходных значений, зафиксированных до удаления причинного зуба.

Закключение. Разработанный малоинвазивный способ хирургической подготовки альвеолярной костной ткани с применением собственных тканей зуба, в сочетании с непосредственным протезированием, позволил предотвратить максимально возможную физиологическую убыль костной ткани, характерную для традиционных способов. Дополнительное применение непосредственного малого съемного протеза после проведенного хирургического вмешательства позволяет защитить поверхность послеоперационной раны, адаптировать пациента в психоэмоциональном плане и снизить дискомфорт в связи с проведенной операцией, а также вероятность присоединения воспалительного процесса. Пациенты данной группы отмечали отсутствие бо-

лезненности после проведенных хирургических вмешательств, лучшую адаптацию к последующему ортопедическому лечению, а также отсутствие дискомфорта во время приема пищи, общения с людьми.

Основным преимуществом дополнительного применения непосредственного малого съемного протеза является социальная адаптация и комфорт пациента в течении всего периода проведенного исследования, что позволило снизить уровень стресса в период проведенного лечения.

Литература / References

1. Власова Т.И., Арсентьева Е.В., Худайберенова Г.Д., Полякова Д.И. Современный взгляд на использование костных заменителей и возможность усиления их остеогенности клеточными технологиями // Медицинский вестник Башкортостана. 2020. Т. 15, № 2. С. 53–58 / Vlasova TI, Arsent'eva EV, Khudayberanova GD, Polyakova DI. Sovremennyy vzglyad na ispol'zovanie kostnykh zameniteley i vozmozhnost' usileniya ikh osteogennosti kletochnymi tekhnologiyami [A modern view on the use of bone substitutes and the possibility of enhancing their osteogenicity by cellular technologies]. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2020;15(2):53-8. Russian.
2. Гветадзе П.Ш. Немедленная нагрузка при ортопедическом лечении с применением дентальных имплантатов // Клиническая стоматология. 2015. № 4 (76). С. 50–54 / Gvetadze PSh. Nemedlennaya nagruzka pri ortopedicheskom lechenii s primeneniem dental'nykh implantatov [Immediate loading in orthopedic treatment with dental implants]. Klinicheskaya stomatologiya. 2015;4(76):50-4. Russian.
3. Музыкин М.И., Иорданишвили А.К. Модель саногенеза постэкстракционной регенерации костной ткани челюстей // Экология человека. 2020. № 8. С. 40–48 / Muzykin MI, Iordanishvili AK. Model' sanogeneza postekstraktsionnoy regeneratsii kostnoy tkani chelyustey [Model of sanogenesis of post-extraction regeneration of jaw bone tissue]. Ekologiya cheloveka. 2020;8:40-8. Russian.
4. Наумович С.А., Хомич А.Ф., Шаранда В.А. Технологии зубного протезирования на дентальных имплантатах: учеб-метод. пособие. 2-е изд., доп. Минск: БГМУ, 2017. 56 с. / Naumovich SA, Khomich AF, Sharanda VA. Tekhnologii zubnogo protezirovaniya na dental'nykh implantatakh: ucheb-metod. posobie. 2-e izd., dop. [Technologies of dental prosthetics on dental implants: study method. allowance. 2nd ed., supplement]. Minsk: BG MU; 2017. Russian.
5. Рыжова И.П., Погосян Н.М. Современные подходы к восстановлению костной ткани при различных видах атрофии костной ткани челюстей // Евразийское научное объединение. 2018. № 12. С. 177–179 / Ryzhova IP, Pogosyan NM. Sovremennye podkhody k vostanovleniyu kostnoy tkani pri razlichnykh vidakh atrofii kostnoy tkani chelyustey [Modern approaches to the restoration of bone tissue in various types of atrophy of the bone tissue of the jaws]. Evraziyskoe nauchnoe ob'edinenie. 2018;12:177-9. Russian.
6. Рыжова И.П., Денисова В.Ю., Погосян Н.М. Диагностика воспалительно-аллергических реакций в стоматологической практике // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20, № 1. С. 150–154 / Ryzhova IP, Denisova VYu, Pogosyan NM. Diagnostika vospalitel'no-allergicheskikh reaktsiy v stomatologicheskoy praktike [Diagnosis of inflammatory-allergic reactions in dental practice]. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2018;20(1):150-4. Russian.
7. Рыжова И.П., Новожилова М.С., Погосян Н.М., Габов Р.С. Разработка малоинвазивного способа подготовки костной ткани перед имплантацией с использованием биологического потенциала собственного организма // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. 2019. Т. 42, № 4. С. 470–477 / Ryzhova IP, Novozhilova MS, Pogosyan NM, Gabov RS. Razrabotka maloinvazivnogo sposoba podgotovki kostnoy tkani pered implantatsiyey s ispol'zovaniem biologicheskogo potentsiala sobstvennogo organizma [Development of a minimally invasive method for preparing bone tissue before implantation using the biological potential of one's own body]. Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Meditsina. Farmatsiya. 2019;42(4):470-7. Russian.
8. Рыжова И.П., Погосян Н.М., Ефимова А.С. Способ подготовки костной альвеолы к имплантации. Патент на изобретение № 2680797 / Ryzhova IP, Pogosyan NM, Efimova AS; inventors. Sposob podgotovki kostnoy al'veoly k implantatsii [Method for preparing bone alveoli for implantation]. Russian Federation patent RU 2680797. Russian.

9. Рыжова И.П., Погосян Н.М., Чуев В.В., Плугатырь А.А., Новожилова М.С., Авдеев Е.Н., Иванов С.Ю. Результаты клинических исследований методики сохранения костной ткани перед имплантацией // Клиническая стоматология. 2021. Т. 24, № 2. С. 37–42 / Ryzhova IP, Pogosyan NM, Chuev VV, Plugatyr' AA, Novozhilova MS, Avdeev EN, Ivanov SYu. Rezul'taty klinicheskikh issledovaniy metodiki sokhraneniya kostnoy tkani pered implantatsiyey [The results of clinical studies of the technique of preserving bone tissue before implantation]. Klinicheskaya stomatologiya. 2021;24(2):37-42. Russian.

10. Тарасенко С.В., Ершова А.М. Применение синтетических остеопластических материалов для увеличения параметров альвеолярной кости челюстей перед дентальной имплантацией // Стоматология. 2017. Т. 96, № 2. С. 70–74 / Tarasenko SV, Ershova AM. Primenenie sinteticheskikh osteoplasticheskikh materialov dlya uvelicheniya parametrov al'veolyarnoy kosti chelyustey pered dental'noy implantatsiyey [The use of synthetic osteoplastic materials to increase the parameters of the alveolar bone of the jaws before dental implantation]. Stomatologiya. 2017;96(2):70-4. Russian.

11. Трезубов В.Н., Булычева Е.А., Азарин Г.С., Волкова О.А. Оптимизация исходов непосредственного имплантационного протезирования протяженными замещающими конструкциями // Вестник КазНМУ (Казахстан). 2017. №1. С. 224–229 / Trezubov VN, Bulychева EA, Azarin GS, Volkova OA. Optimizatsiya iskhodov neposredstvennogo implantatsionnogo protezirovaniya protyazhennymi zameshchayushchimi konstruksiyami [Optimization of the outcomes of direct implant prosthetics with extended replacement structures]. Vestnik KazNMU (Kazakhstan). 2017;1:224-9. Russian.

12. Abbott F.B., Abbott N. Esthetics and Psychology // Esthetic Dentistry (Third Edition). 2015. P. 532–542. DOI: 10.1016/B978-0-323-09176-3.00037-1 / Abbott FB, Abbott N. Esthetics and Psychology. Esthetic Dentistry (Third Edition). 2015:532-42. DOI: 10.1016/B978-0-323-09176-3.00037-1.

13. Chan M.H., Nudell Y.A. All-on-4 concept update // Dent. Clin. North Am. 2021. Vol. 65, № 1. P. 211–227 / Chan MH, Nudell YA. All-on-4 concept update. Dent. Clin. North Am. 2021;65(1):211-27.

14. Dwivedi A., Kour M. A neoteric procedure for alveolar ridge preservation using autogenous fresh mineralized tooth graft prepared at chair side // J. Oral Biol. Craniofac. Res. 2020. Vol. 10, № 4. P. 535–541 / Dwivedi A, Kour M. A neoteric procedure for alveolar ridge preservation using autogenous fresh mineralized tooth graft prepared at chair side. J. Oral Biol. Craniofac. Res. 2020;10(4):535-41.

15. Hassani A., Hassani M., Bitaraf T. Immediate vs delayed restorations of immediately placed single implants in the anterior maxilla: a nonrandomized clinical study // Int. J. Oral. Maxillofac. Implants. 2021. Vol. 36, № 6. P. 1159–1164 / Hassani A, Hassani M, Bitaraf T. Immediate vs delayed restorations of immediately placed single implants in the anterior maxilla: a nonrandomized clinical study. Int. J. Oral. Maxillofac. Implants. 2021;36(6):1159-64.

16. Jeng M.D., Chiang C.P. Autogenous bone grafts and titanium mesh-guided alveolar ridge augmentation for dental implantation // J. Dent. Sci. 2020. Vol. 15, № 3. P. 243–248 / Jeng MD, Chiang CP. Autogenous bone grafts and titanium mesh-guided alveolar ridge augmentation for dental implantation. J. Dent. Sci. 2020;15(3):243-8.

17. Khoury F., Hanser T. Mandibular bone block harvesting from the retromolar region: a 10-year prospective clinical study // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. 2015. Vol. 30, № 3. P. 688–697 / Khoury F, Hanser T. Mandibular bone block harvesting from the retromolar region: a 10-year prospective clinical study. Int. J. Oral Maxillofac. Implants. 2015;30(3):688-97.

18. Smielak B., Andruch I. Multistage implantology-orthodontic-prosthetic treatment // The Journal of the American Dental Association. 2018. Vol. 149, № 9. P. 781–793. DOI: 10.1016/j.adaj.2018.10.007 / Smielak B, Andruch I. Multistage implantology-orthodontic-prosthetic treatment. The Journal of the American Dental Association. 2018;149(9):781-93. DOI: 10.1016/j.adaj.2018.10.007

19. Yang Z., Wu C., Shi H. Advances in barrier membranes for guided bone regeneration techniques // Front. Bioeng. Biotechnol. 2022. Vol. 10. Art. 921576 / Yang Z, Wu C, Shi H. Advances in barrier membranes for guided bone regeneration techniques. Front. Bioeng. Biotechnol. 2022;10:921576.

Библиографическая ссылка:

Рыжова И.П., Погосян Н.М., Гонтарев С.Н., Чуев В.В., Гонтарева И.С., Новожилова М.С., Денисова В.Ю. Роль непосредственного протезирования в процессе хирургической подготовки альвеолярной костной ткани к имплантации // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 57–61. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-57-61. EDN RLZTUD.

Bibliographic reference:

Ryzhova IP, Poghosyan NM, Gontarev SN, Chuev VV, Gontareva IS, Novozhilova MS, Denisova VYu. Rol' neposredstvennogo protezirovaniya v protsesse khirurgicheskoy podgotovki al'veolyarnoy kostnoy tkani k implantatsii [The role of direct prosthetics in the process of bone augmentation for implantation]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:57-61. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-57-61. EDN RLZTUD. Russian.



КОНСТИТУЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭРОЗИВНОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ

Д.В. ХАРИТОНОВ^{*,**}^{*}ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», пр-т Ленина, д. 92, Тула, 300012, Россия^{**}ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница», ул. Бондаренко, д. 39, г. Тула, 300010, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить некоторые особенности хронического эрозивного гастродуоденита у детей в зависимости от типа конституции. **Материалы и методы.** Исследовано 54 ребенка в возрасте от 12 до 18 лет (34 мальчика, 20 девочек) с хроническим эрозивным гастродуоденитом в зависимости от типа конституции, выявляемого с помощью определения индекса Пинье по методике М. В. Черноруцкого. Всем больным проводилась эзофагогастродуоденоскопия с забором биопсийного материала с последующим патогистологическим исследованием, аэротест на *Helicobacter pylori* (Hp), серологическое исследование на выявление Ig G и M к Hp, объективное обследование больных. **Результаты и их обсуждение.** Проведенные обследования на Hp и путем гистологической верификации биопсийного материала из стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, взятого при эндоскопии этих органов и путем определения аммиачного аэротеста показало, во-первых, высочайшую степень выявления Hp у детей с хроническим эрозивным гастродуоденитом в стадии обострения (до 94,4% всех обследованных), во-вторых, подтвердило при применении различных методов определения Hp, что хеликобактер-ассоциированная форма хронического эрозивного гастродуоденита у детей-астеников (97,3%) выявлялась статистически достоверно чаще, чем у детей-гиперстеников (90%) и нормостеников (85,7%). **Заключение.** Слизистая желудка, двенадцатиперстной кишки у детей-астеников по сравнению с нормостениками и гиперстениками оказываются более подверженной к оседанию, размножению Hp в верхних этажах полых органов пищеварения создают условия для развития эрозивного процесса на слизистой.

Ключевые слова: дети, тип конституции, эрозивный гастродуоденит.

CONSTITUTIONAL FEATURES OF CHRONIC EROSIIVE GASTRODUODENITIS IN CHILDREN

D.V. KHARITONOV^{*,**}^{*}Tula State University, Lenin Ave., 92, Tula, 300012, Russia^{**}GUZ "Tula Children's Regional Clinical Hospital", st. Bondarenko, 39, Tula, 300010, Russia

Abstract. Goal of research is to study some features of chronic erosive gastroduodenitis in children, depending on the somatotype. **Materials and methods.** We studied 54 children aged 12 to 18 years (34 boys, 20 girls) with chronic erosive gastroduodenitis, depending on the somatotype, identified by determining the Pinier index according to the method of M. V. Chernorutsky. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy with biopsy sampling followed by histopathological examination, an aerotest for *Helicobacter pylori* (Hp), a serological test for the detection of Ig G and M to Hp, and an objective examination of patients. **Results and discussion.** Conducted examinations for Hp and by histological verification of biopsy material from the wall of the stomach and duodenum taken during endoscopy of these organs and by determining the ammonia aerotest showed, firstly, the highest degree of Hp detection in children with HEHD in the acute stage (up to 94.4% all examined), secondly, it confirmed, using various methods for determining Hp, that *Helicobacter*-associated form of chronic erosive gastroduodenitis in asthenic children (97.3%) was detected statistically significantly more often than in hypersthenic children (90%) and normosthenics (85.7%). **Conclusion.** The mucous membrane of the stomach, duodenum in asthenic children, compared with normosthenics and hypersthenics, is more prone to subsidence, Hp reproduction in the upper floors of the hollow digestive organs creates conditions for the development of an erosive process on the mucosa.

Key words: children, somatotype, erosive gastroduodenitis.

Введение. Каждый 3-4 ребенок, обращающийся в поликлинику, жалуется на боли в животе [6].

В 78% случаев у больных в возрасте 12-18 лет основным диагнозом является хронический гастродуоденит – хроническое, имеющее склонность к рецидивированию, воспалительное заболевание стенки желудка и двенадцатиперстной кишки с развитием в ней различных патоморфологических изменений, в стадии обострения сопровождающееся гиперацидностью желудочного содержимого [6].

В доступной нам литературе [2,3,7] широко дискутируется значение нарушений сбалансированности в пищеварительном тракте, желудке ребенка агрессивных и защитных факторов при возникновении хронического гастродуоденита.

Открытие австралийских лауреатов Нобелевской премии Р. Уоррена и Б. Маршала об этиопатогенетической роли *Helicobacter pylori* (Hp) в возникновении хронических воспалительных заболеваний верхних этажей пищеварительного тракта перевернуло наши представления на этот счет. На сегодня доказана ведущая роль Hp в развитии большинства хронических гастродуоденитов, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка у детей [6,7].

У подавляющего числа больных детей с хроническим эрозивным гастродуоденитом [6] – в более чем 84% случаев при исследовании гастробиопсии выявлялось наличие Hp. На наш взгляд, актуальным является изучение влияния типа конституции ребенка на частоту и клинические проявления хронического эрозивного гастродуоденита (ХЭГД).

Цель исследования – изучить некоторые особенности хронического эрозивного гастродуоденита у детей в зависимости от типа конституции.

Материалы и методы исследования. Нами было обследовано 54 ребенка в возрасте от 12 до 18 лет (34 мальчика, 20 девочек), находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница», а также в дальнейшем наблюдавшихся амбулаторно с ХЭГД.

Диагноз ХЭГД выставлялся на основании общеклинического лабораторного (серологическое исследование крови с целью определения *Ig G, M к Hp*), инструментального обследования (эндоскопическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки аппаратами «Olimpus» моделей *GIF XPE, GIF XP* с забором биопсийного материала из 4–5 участков слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с дальнейшим патогистологическим исследованием с окраской срезов гематоксилин-эозином, импрегнацией азотнокислым серебром по Вартину-Старри, Куприянову, Кампосу в том числе с целью верификации *Hp*). Кроме этого всем обследованным проводился аммиачный дыхательный тест с помощью компьютеризированного индикатора ХЕЛИК®-аппарата (производитель ООО «АМА») для выявления *Hp*. Чувствительность данного метода выявления *Hp* составляет 95%, специфичность – 92%.

Эндоскопическое исследование верхних этажей пищеварительного тракта проводилось обследованным детям при поступлении в стационар в стадии обострения ХЭГД, через 9–10 суток после начала этиопатогенетической, в том числе антихеликобактерной эридикационной терапии, и на 21 сутки от начала лечения.

Для установления типа конституции всем больным детям с ХЭГД при поступлении в стационар определялся индекс *Пинье* (ИП) по методике М.В. Черноруцкого [4,5].

Для статистической обработки результатов исследования применяли программу *STATISTICA 10.0* (фирма-производитель *Stat-Soft® Inc., USA*).

Результаты и их обсуждение. Среди обследованных нами 54 детей с ХЭГД в возрасте от 12 до 18 лет было 34 мальчика (63%) и 20 девочек (37%).

Для определения типа конституции [3–5] нами был применен метод М. В. Черноруцкого. При данной методике для оценки типа конституции используются следующие показатели: масса тела, рост, окружность грудной клетки. На основании этих параметров рассчитывали ИП по формуле: $ИП = \frac{\text{длина тела, кг}}{\text{масса тела, кг} \times \text{объем грудной клетки в покое, см}}$. При астении ИП был >30 , при гиперстении – <10 , в случае нормостении – 10–30 [9].

Как было установлено (табл. 1), среди пациентов с ХЭГД явно преобладали дети с астеническим типом конституции (68,5%), реже встречались гиперстеники

(18,5%) и нормостеники (13%). Гендерных статистических достоверных различий в частоте встречаемости различных типов конституции среди больных с ХЭГД установлено не было.

Таблица 1

Распространение детей с ХЭГД в зависимости от типа конституции

Тип телосложения	ИП	Число больных, %
Астенический (А)	>30	37 (68,5%)
Нормостенический (Н)	10–30	7 (13%)
Гиперстенический (Г)	<10	10 (18,5%)

Таким образом, этот факт свидетельствует о том, что дети с астеническим типом телосложения в силу выявленных особенностей функционирования и реагирования на неблагоприятные внешние факторы их центральной, периферической нервной системы, эндокринных органов, всех звеньев иммунитета, кислотообразование в желудке при прочих равных условиях гораздо чаще, чем гиперстеники и нормостеники склонны к развитию в их желудке и двенадцатиперстной кишке воспалительных изменений (рис.) в виде точечных деструктивных очагов на слизистой, именуемых эрозиями.

Таблица 2

Частота выявления *Hp* при гистологическом исследовании биоптатов стенки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с ХЭГД в зависимости от типа конституции

Тип телосложения (общее число обследованных – 54 ребенка)	Количество больных с выявленным <i>Hp</i> при гистологическом исследовании (в абсолютных цифрах и в % к числу детей с данным типом конституции)
Астенический (А) – 37	34 (92%)
Нормостенический (Н) – 7	5 (71,4%)
Гиперстенический (Г) – 10	8 (80%)

В результате обследования пациентов с ХЭГД на *Hp* путем выявления этих патогенных бактерий при гистологическом исследовании препаратов из биоптатов стенки желудка и двенадцатиперстной кишки (в очагах желудочной метаплазии) методом световой микроскопии при максимальном увеличении (600–900 раз) было установлено (табл. 2), что у больных-астеников *Hp* выявлялось в 92% случаев, у нормостеников – в 71,4%, у гиперстеников – в 80% случаев.

То есть, чаще обсеменение *Hp* стенки желудка и двенадцатиперстной кишки при гистологическом исследовании взятых эндоскопически биопатов выявлялось статистически достоверно у детей с астеническим типом конституции по сравнению с гиперстениками и нормостениками. В целом у всех 54 обследованных больных с ХЭГД в стадии обострения наличие *Hp* при исследовании биопсийного материала установлено у 47 пациентов (87% от общего числа больных). В результате проведенного исследования

* Рисунок данной статьи представлен на обложке 4

на выявление *Нр* у всех пациентов с ХЭГД в стадии обострения аммиачным азототестом (табл. 3) установлен положительный результат тестирования у 97,3% детей-астеников. Среди детей с ХЭГД со всеми типами конституции аммиачный азототест на *Нр* оказался положительным у 94,4% больных.

Таблица 3

Частота выявления *Нр* аммиачным азототестом у детей с ХЭГД в стадии обострения в зависимости от типа конституции

Тип конституции (общее число обследованных – 54 человека)	Число положительных результатов аммиачного азототеста на <i>Нр</i> (в абсолютных цифрах и в % к числу детей с данным типом конституции)
Астенический (А) – 37	36 (97,3%)
Нормостенический (Н) – 7	6 (85,7%)
Гиперстенический (Г) – 10	9 (90%)

Проведенные обследования на *Нр* и путем гистологической верификации биопсийного материала из стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, взятого при эндоскопии этих органов и путем определения аммиачного азототеста показало, во-первых, высочайшую степень выявления *Нр* у детей с ХЭГД в стадии обострения (до 94,4% всех обследованных), во-вторых, подтвердило при применении различных методов определения *Нр*, что хеликобактер-ассоциированная форма хронического эрозивного гастродуоденита у детей-астеников (97,3%) выявлялась статистически достоверно чаще, чем у детей-гиперстеников (90%) и нормостеников (85,7%).

Заключение. Полученные результаты исследования можно объяснить тем, что слизистая желудка, двенадцатиперстной кишки у детей-астеников по сравнению с нормостениками и гиперстениками оказывается более подверженной к оседанию, размножению *Нр* в верхних этажах полых органов пищеварения, что создает условия для развития эрозивного процесса на слизистой.

Литература / References

1. Бунак В.В. Нормальные конституциональные типы в свете данных о корреляциях отдельных признаков. Ученые записки МГУ. Антропология. М.: Изд-во МГУ, 1940. 59 с. / Bunak VV. Normal'nye konstitutsional'nye tipy v svete dannykh o korrelyatsiyakh ot del'nykh priznakov. Uchenye zapiski MGU. Antropologiya [Normal constitutional types in the light of data on correlations of individual traits. Scientists reserve MSU. Anthropology]. Moscow: Izd-vo MGU; 1940. Russian.
2. Дронова О.Б., Третьяков А.А., Мищенко А.Н. Клинико-эндоскопические и морфологические проявления гастроэзофагиальной рефлюксной болезни у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 149, №1. С. 56–60 / Dronova OB, Tretyakov AA, Mishchenko AN. Kliniko-endoskopicheskie i morfologicheskie proyavleniya gastroezofagial'noy reflyuksnoy bolezni u detey [Clinical, endoscopic and morphological manifestations of gastroesophageal reflux disease in children]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2018;149(1):56-60. Russian.
3. Лечение и рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения у детей / Под редакцией А. М. Запруднова. М.: Миклош, 2010. 320 с. / Lechenie i ratsional'naya farmakoterapiya zaboлевaniy organov pishchevareniya u detey. Pod redaktsiey AM Zaprudnova [Treatment and rational pharmacotherapy of diseases of the digestive system in children. Edited by AM Zaprudnov]. Moscow: Miklosh; 2010. Russian.
4. Никитюк Б.А., Козлов А.И. Новости спортивной и медицинской антрологии. М.: Спортинформ, 1990 / Nikityuk BA, Kozlov AI. Novosti sportivnoi i meditsinskoj antropologii [Sports and medical anthropology news]. Moscow: Sportinform; 1990. Russian.
5. Николаев В.Г., Прохоренков В.И., Винник Ю.Ю. Оценка соматического типа как predisposing фактора к развитию хронического простатита. Сб. мат-лов конф. «Биомедиц. и биосоц. пробл. интерпат. антропол». СПб, 1999. С. 237–240 / Nikolaev VG, Prokhorenkov VI, Vinnik YuYu. Otsenka somatotipa kak predispolagayushchego faktora k razvitiyu khronicheskogo prostatita. Sb. mat-lov. konf. «Biomedits. i biosots. probl. Integral antropol.» [Assessment of somatic type as a predisposing factor to the development of chronic prostatitis. Sat. mat-lov conf. "Biomedical and biosocial prob. integrat. anthropol"]. SPb; 1999. Russian.
6. Сапожников В.Г., Харитонов Д.В. Взгляд на этиопатогенез хронического гастродуоденита и язвенной болезни у детей (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №2. С. 23–26. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-23-26. EDN NBLKTK / Sapozhnikov VG, Kharitonov DV. Vzgl'yad na etiopatogenez khronicheskogo gastroduodenita i yazvennoy bolezni u detey (kratkiy obzor literatury) [A view on the etiopatogenesis of chronic gastroduodenitis and peptic ulcers in children (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2022;2:23-6. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-23-6. EDN NBLKTK. Russian.
7. Сапожников В.Г. Некоторые разделы детских болезней. Тула: Изд-во ТулГУ, 2021. С. 217–225 / Sapozhnikov VG. Nekotorye razdely detskikh bolezney [Some sections of childhood diseases]. Tula: Izd-vo TulGU; 2021. Russian.

Библиографическая ссылка:

Харитонов Д.В. Конституционные особенности хронического эрозивного гастродуоденита у детей // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 62–64. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-62-64. EDN TPCAOZ.

Bibliographic reference:

Kharitonov DV. Konstitutsionnye osobennosti khronicheskogo erozivnogo gastroduodenita u detey [Constitutional features of chronic erosive gastroduodenitis in children]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:62-64. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-62-64. EDN TPCAOZ. Russian.

УДК: 616.34-002.4.616.34-008.6. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-65-68 EDN UUYWB



ЗНАЧЕНИЕ КЛАУДИНА-2 В ДИАГНОСТИКЕ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У ДЕТЕЙ (краткий обзор)

А.А. БЕРДНИКОВ*, И.А. БАВЫКИНА**

*Воронежская областная детская клиническая больница № 1 БУЗ ВО «ВОДКБ № 1»,
ул. Ломоносова, д. 114, г. Воронеж, 394087, Россия

**Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. Некротизирующий энтероколит все чаще диагностируется у новорожденных, в большей степени это связано с эффективным выхаживанием недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела. Возросшее число пациентов, страдающих некротизирующим энтероколитом, требует оптимизации путей диагностики, лечения и профилактики патологии. С учетом возраста пациентов, физиологических особенностей организма и патофизиологией заболевания имеется высокая потребность во введении неинвазивного, точного маркера, определение которого возможно на любом сроке патологии или до её возникновения за кратчайшие сроки для быстрого старта лечения или проведения профилактики. Статья посвящена анализу имеющейся на сегодняшний день литературы в мире о потенциальной возможности использования клаудина-2 в диагностике развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Приводится краткая биохимическая, физиологическая и гистологическая характеристика белка плотного соединения. Дана характеристика ряду экспериментальных работ с использованием моделирования некротизирующего энтероколита у животных, которые показывают высокую диагностическую ценность клаудинов в качестве маркера повышенной проницаемости тонкой кишки. Также рассмотрены, имеющиеся на сегодняшний день исследования, которые доказывают значимость маркера при проведении изучений гистологических образцов у пациентов с некротизирующим энтероколитом.

Ключевые слова: белки плотных соединений, проницаемость тонкой кишки, клаудин-2, новорожденные, недоношенные.

THE IMPORTANCE OF CLAUDINE-2 IN THE DIAGNOSIS OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN CHILDREN (short review)

A.A.BERDNIKOV*, I.A.BAVYKINA**

*Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1 "VODKB No. 1", 114 Lomonosova str., Voronezh, 394087, Russia

**Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, N.N. Burdenko VSMU of the Ministry of Health of Russia,
Studentskaya Street, 10, Voronezh, 394036, Russia

Abstract. Necrotizing enterocolitis is increasingly diagnosed in newborns, largely this is due to the effective care of premature infants with low and extremely low body weight. The increased number of patients suffering from necrotizing enterocolitis requires optimization of the ways of diagnosis, treatment and prevention of pathology. Taking into account the age of patients, the physiological characteristics of the body and the pathophysiology of the disease, there is a high need for the introduction of a non-invasive, accurate marker, the determination of which is possible at any time of pathology or before its occurrence in the shortest possible time for a quick start of treatment or prevention. The article is devoted to the analysis of the literature available today in the world about the potential use of claudin-2 in the diagnosis of necrotizing enterocolitis in newborns. A brief biochemical, physiological and histological characteristics of a dense compound protein are given. A number of experimental studies using modeling of necrotizing enterocolitis in animals are characterized, which show the high diagnostic value of claudins as a marker of increased permeability of the small intestine. There are also studies available to date that prove the significance of the marker when studying histological samples in patients with necrotizing enterocolitis.

Keywords: proteins of dense compounds, permeability of the small intestine, claudin-2, newborns, premature infants.

Современные достижения в области неонатологии и реаниматологии позволяют повысить выживаемость недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела при рождении, что, безусловно, является значимым успехом здравоохранения страны. В тоже время в этой связи в последние 20 лет возрастает актуальность патологий, характерных для данного контингента детей, в частности, некротического энтероколита (НЭК) [3]. В настоящее время областью интересов является разработка нового неинвазивного биомаркера для выявления НЭК у новорожденных, подверженных риску развития этого заболевания, с целью снижения заболеваемости и смертности за счет более раннего вмешательства, и способов

терапии и профилактики нозологии [4].

Повышенная проницаемость кишечника является важной особенностью НЭК, которая способствует перемещению патогенных бактерий и повреждению кишечника. Существуют исследования, которые показывают, что барьерная функция кишечника нарушается при НЭК, а её восстановление возможно при введении стволовых клеток, полученных из амниотической жидкости посредством активации пути стресса эндоплазматического ретикулума [12]. Это дает представление не только о патогенезе НЭК, но и выдвигает на первый план потенциальные терапевтические мишени для лечения заболевания.

Но для проведения предупреждающего лечения, или выбора тактики при уже состоявшейся патологии – необходимо, прежде всего, своевременно оценить риски развития заболевания. При этом немаловажную роль играет неинвазивность, точность методики, снижение объема трудозатрат и времени при проведении диагностики. Одними из активно изучающихся маркеров изменения кишечной стенки при НЭК являются *клаудины* – важные регуляторные компоненты проницаемости плотных соединений. При изменении количества или молекулярной структуры *клаудинов* возникают следующие эффекты: 1) снижение всасывания; 2) увеличение секреторного выделения мелких растворенных веществ и воды, вызывающих диарею; 3) увеличение всасывания макромолекул, которые могут вызывать воспалительные процессы [7]. Существует целый ряд исследований, которые показывают высокую диагностическую ценность *клаудинов* в диагностике гастроэнтерологических заболеваний, в том числе, онкологической патологии [1,2,5,6,13,15,18]. Существуют исследования, которые доказывают, что искусственное вскармливание способствует возникновению воспалительного процесса в кишечнике, в то время как грудное вскармливание способствуют уменьшению воспаления, что подтверждается изменениями экспрессии белка *клаудина*. Раннее грудное вскармливание снижает риск возникновения НЭК [4], в этой связи можно предположить, что изменения концентрации *клаудинов* и, соответственно, проницаемости кишечника, при НЭК являются звеньями одной цепи. Изменения в белках *клаудина* могут отражать изменения, наблюдаемые в проницаемости кишечника и воспалении в контексте НЭК. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять значимость белков *клаудина* в патофизиологии НЭК и их использование в качестве биомаркера.

Доказано, что экспрессия белков плотного соединения и кодирующих их генов значительно изменяется при НЭК [9,17]. Особенное внимание уделяется *клаудину-2*, который имеет способность создавать катионселективные поры и увеличивать проницаемость кишечного эпителия [14,20]. *Клаудин-2* обнаруживается как в клетках крипт, так и в ворсинках тонкой кишки, но ограничен недифференцированными клетками крипт в толстой кишке. Установлено, что оптимальная экспрессия *клаудина-2* в кишечнике зависит от присутствия *GATA-4*, что указывает на роль этого фактора в регионализации кишечника [14]. Установлено, что нарушение регуляции *клаудина-2* может способствовать возникновению, поддержанию и/или прогрессированию заболеваний как через зависимые от проницаемости, так и независимые механизмы [21]. Повышенная экспрессия *клаудина-2* и пониженная экспрессия *клаудина-1*, *-3* и *-4* определяются в экспериментальном исследовании при моделировании НЭК у крыс, при этом повышенная проницаемость кишечного барьера наблюдалась в соответствии с изменениями экспрессии *клаудина*

[8]. Также в экспериментальном исследовании доказано, что повышение экспрессии *клаудина-2* и интернализация *клаудина-4* предшествуют началу повышенной проницаемости кишечника [10]. При проведении морфологического исследования препаратов, полученных после хирургического вмешательства у детей с НЭК, выявлена аналогичная тенденция повышения экспрессии *клаудина-2* в криптах эпителия толстой и тонкой кишки [10]. В очередной раз взаимосвязь между характером питания в период новорожденности, повышением проницаемости тонкой кишки и возникновением НЭК показывает научная работа *Gunasekaran A.* с соавт. (2019 г.), которые показали, что компоненты грудного молока могут играть роль в физиологической стабилизации кишечного барьера посредством изменений в экспрессии белков *клаудина*. Повышенная экспрессия *клаудина-2*, *-3* и *-4* в подвздошной кишке при воссоздании модели НЭК у мышей, получавших *гиалуронан (НА)-35*, была связана с увеличением выживаемости и повреждением нижней части кишечника [16]. Кроме того, существуют данные, которые демонстрируют наличие корреляции концентрации *клаудина-1*, *-2*, *-3*, *-4* и *-8* в плотных соединениях сайт-специфичных областей нефрона с клиническим прогрессированием НЭК у людей и на животных моделях. При этом в экспериментальном исследовании животные (мыши) находились на искусственном вскармливании и подвергались гипоксии и холодовому стрессу [19]. При проведении иммунофлуоресцентного анализа ткани кишечника новорожденных *Blackwood B.P.* с соавт. (2015 г.) показали, что в гистологических препаратах кишечника, взятых у новорожденных с запущенным хирургическим некрозом, отмечается пониженная концентрация *клаудина-2*. Кроме того, авторами отмечено, что уровни *клаудина-2* в моче повышены у новорожденных с НЭК по сравнению со здоровыми новорожденными. Из трех пациентов, у которых был НЭК, у двух было значительное повышение уровня *клаудина-2* в моче ($p < 0,001$). Также у 2 из 3 пациентов повышения уровня *клаудина-2* в моче напрямую совпадали с периодами активного периода заболевания, а уровень *клаудина-2* в моче был почти удвоен при сравнении периодов активного течения заболевания с периодами без НЭК ($p < 0,000$) [11].

Клаудины и другие белки плотного соединения, по-видимому, играют существенную роль в патогенезе НЭК в качестве маркера проницаемости кишечника. Изменения в белках *клаудина* в образцах тканей могут быть полезным клиническим маркером для выявления НЭК на ранних стадиях, чтобы обеспечить адекватное вмешательство или профилактику у недоношенных новорожденных с риском развития этого заболевания. Проанализированные источники литературы сосредоточены в основном на животных моделях и небольших исследованиях на недоношенных новорожденных людях. Недавние исследования подтверждают, что изменения экспрессии белка *кла-*

удина могут быть измеримы неинвазивным способом, при этом корреляции между изменениями клаудина в кишечнике и моче являются возможным биомаркером для выявления НЭК у новорожденных из группы риска. Исследователи сходятся во мнении, что клаудин-2 может являться перспективным маркером НЭК, необходимо дальнейшее изучение маркера с целью определения его прогностического и диагностического потенциала.

Литература / References

1. Вялов С.С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции // Consilium Medicum. 2018. Т. 20, № 2. С. 99–104. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180062 / Vyalov SS. Narushenie pronitsaemosti slizistoy obolochki kak faktor patogeneza funktsional'nykh narusheniy zheludочно-kishechnogo trakta: obosnovanie i vozmozhnosti korektsii [Violation of the permeability of the mucous membrane as a factor in the pathogenesis of functional disorders of the gastrointestinal tract: justification and possibilities of correction]. Consilium Medicum. 2018;20(2):99-104. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180062. Russian.
2. Данилова Н.В., Аникина К.А., Олейникова Н.А., Вычужанин Д.В., Мальков П.Г. Экспрессия клаудина-3 в раке желудка // Архив патологии. 2020. Т. 82, № 2. С. 5–11. DOI: 10.17116/patol2020820215 / Danilova NV, Anikina KA, Oleynikova NA, Vychuzhanin DV, Mal'kov PG. Ekspressiya klaudina-3 v rake zheludka [Claudin-3 expression in gastric cancer]. Arkhiv Patologii. 2020;82(2):5-11. DOI: 10.17116/patol2020820215. Russian.
3. Иванов Д.О., Федосеева Т.А., Воронцова Л.В. Некротический энтероколит (эпидемиология, этиология, патогенез и патоморфология) // Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 15, № 4. С. 28–36. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-4-28-36 / Ivanov DO, Fedoseeva TA, Vorontsova LV. Nekroticheskiy enterokolit (epidemiologiya, etiologiya, patogenez i patomorfologiya) [Necrotizing enterocolitis (epidemiology, etiology, pathogenesis and pathomorphology)]. Voprosy detskoj dietologii. 2017;15(4):28-36. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-4-28-36. Russian.
4. Карпова И.Ю., Молчанова Д.В., Ладыгина Т.М. Экспериментальное моделирование некротизирующего энтероколита: патогенез, предикторы заболевания, профилактика // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2020. Т. 13, № 3. С. 293–300. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-293-300 / Karpova IYu, Molchanova DV, Ladygina TM. Eksperimental'noe modelirovanie nekrotiziruyushchego enterokolita: patogenez, prediktory zabolevaniya, profilaktika [Experimental modeling of necrotizing enterocolitis: pathogenesis, disease predictors, prevention]. Vestnik eksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii. 2020;13(3):293-300. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-293-300. Russian.
5. Матошина И.В., Федорин М.М., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Резистентность слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ: диалог клинициста и морфолога // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17, № 4. С. 34–39. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-34-39 / Matyushina IV, Fedorin MM, Livzan MA, Mozgovoy CI. Rezi-stentnost' slizistoy obolochki pishchevoda u bol'nykh GERB: dialog klinitsista i morfologa [Resistance of the esophageal mucosa in GERD patients: a dialogue between a clinician and a morphologist]. Effektivnaya farmakoterapiya. 2021;17(4):34-39. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-34-39. Russian.
6. Олейникова Н.А., Харлова О.А., Мальков П.Г. Особенности экспрессии клаудинов в новообразованиях толстой кишки // Архив патологии. 2017. Т. 79, №1. С. 28–35. DOI: 10.17116/patol201779128-35 / Oleynikova NA, Kharlova OA, Mal'kov PG, Danilova NV. Osobennosti ekspressii klaudinov v novoobrazovaniyakh tolstoy kishki [The expression of claudins in colonic neoplasms]. Arkhiv Patologii. 2017;79(1):28-35. DOI: 10.17116/patol201779128-35. Russian.
7. Тарасова Г.Н., Яковлев А.А., Зубова А.Д. Механизмы нарушения проницаемости эпителиального барьера при воспалительных заболеваниях кишечника // Фарматека. 2021. № 2. С. 30–35. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.2.30-35 / Tarasova GN, Yakovlev AA, Zubova AD. Mekhanizmy narusheniya pronitsaemosti epitelial'nogo bar'era pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishechnika [Mechanisms of violation of the permeability of the epithelial barrier in inflammatory

- bowel diseases]. Farmateka. 2021;2:30-5. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.2.30-35. Russian.
8. Ares G., Buonpane C., Sincavage J. Caveolin 1 is Associated with Upregulated Claudin 2 in Necrotizing Enterocolitis // Sci Rep. 2019. № 9. P. 4982. DOI: 10.1038/s41598-019-41442-4 / Ares G, Buonpane C, Sincavage J. Caveolin 1 is Associated with Upregulated Claudin 2 in Necrotizing Enterocolitis. Sci Rep. 2019;9:4982. DOI: 10.1038/s41598-019-41442-4.
9. Bein A., Eventov-Friedman S., Arbelle D. Intestinal tight junctions are severely altered in NEC preterm neonates // Pediatr Neonatol. 2018. Vol. 59, №5. P. 464–473. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.11.018 / Bein A, Eventov-Friedman S, Arbelle D. Intestinal tight junctions are severely altered in NEC preterm neonates. Pediatr Neonatol. 2018;59(5):464-73. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.11.018.
10. Bergmann K.R., Liu S.X., Tian R. Bifidobacteria Stabilize Claudins at Tight Junctions and Prevent Intestinal Barrier Dysfunction in Mouse Necrotizing Enterocolitis // The American Journal of Pathology. 2013. Vol. 182, № 5. P. 1595–1606. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.01.013 / Bergmann KR, Liu SX, Tian R. Bifidobacteria Stabilize Claudins at Tight Junctions and Prevent Intestinal Barrier Dysfunction in Mouse Necrotizing Enterocolitis. The American Journal of Pathology. 2013;182(5):1595-1606. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.01.013.
11. Blackwood M.D., Wood B.S., Yuan B.S. Urinary Claudin-2 Measurements as a Predictor of Necrotizing Enterocolitis: A Pilot Study // J Neonatal Surg. 2015. Vol. 4, №4. P. 43 / Blackwood MD, Wood BS, Yuan BS. Urinary Claudin-2 Measurements as a Predictor of Necrotizing Enterocolitis: A Pilot Study. J Neonatal Surg. 2015;4(4):43.
12. Bo Li, Carol Lee, Sinobol Chuslip. Intestinal epithelial tight junctions and permeability can be rescued through the regulation of endoplasmic reticulum stress by amniotic fluid stem cells during necrotizing enterocolitis // FASEB J. 2021. Vol. 35, № 1. P. e21265. DOI: 10.1096/fj.202001426R / Bo Li, Carol Lee, Sinobol Chuslip et al. Intestinal epithelial tight junctions and permeability can be rescued through the regulation of endoplasmic reticulum stress by amniotic fluid stem cells during necrotizing enterocolitis. FASEB J. 2021;35(1) e21265. DOI: 10.1096/fj.202001426R.
13. Dhawan P., Ahmad R., Chaturvedi R., Smith J.J., Midha R. Claudin-2 expression increases tumorigenicity of colon cancer cells: role of epidermal growth factor receptor activation // Oncogene. 2011 Vol. 30, №29. P. 3234–3247. DOI: 10.1038/ncr.2011.43 / Dhawan P, Ahmad R, Chaturvedi R, Smith JJ, Midha R. Claudin-2 expression increases tumorigenicity of colon cancer cells: role of epidermal growth factor receptor activation. Oncogene. 2011;30(29):3234-47. DOI: 10.1038/ncr.2011.43.
14. Escafit F., Boudreau F., Beaulieu J.-F. Differential expression of claudin-2 along the human intestine: Implication of GATA-4 in the maintenance of claudin-2 in differentiating cells // J Cell Physiol. 2005. Vol. 203, №1. P. 15–26. DOI: 10.1002/jcp.20189 / Escafit F, Boudreau F, Beaulieu J-F. Differential expression of claudin-2 along the human intestine: Implication of GATA-4 in the maintenance of claudin-2 in differentiating cells. J Cell Physiol. 2005;203(1):15-26. DOI: 10.1002/jcp.20189.
15. Griffiths V., Niaz A.I. Assaf, Khan R. Review of claudin proteins as potential biomarkers for necrotizing enterocolitis // Irish Journal of Medical Science. 2021. Vol. 190. P. 1465–1472. DOI: 10.1007/s11845-020-02490-2 / Griffiths V, Niaz AI Assaf, Khan R. Review of claudin proteins as potential biomarkers for necrotizing enterocolitis. Irish Journal of Medical Science. 2021;190:1465-72. DOI: 10.1007/s11845-020-02490-2
16. Gunasekaran A., Eckert J., Burge K. Hyaluronan 35 kDa enhances epithelial barrier function and protects against the development of murine necrotizing enterocolitis // Pediatr Res. 2019. №87. P. 1177–1184. DOI: 10.1038/s41390-019-0563-9 / Gunasekaran A, Eckert J, Burge K. Hyaluronan 35 kDa enhances epithelial barrier function and protects against the development of murine necrotizing enterocolitis. Pediatr Res. 2019;87:1177-84. DOI: 10.1038/s41390-019-0563-9.
17. Liu D., Xu Y., Feng J. Mucins and Tight Junctions are Severely Altered in Necrotizing Enterocolitis Neonates // Am J Perinatol. 2021. Vol. 38, №11. P. 1174–1180. DOI: 10.1055/s-0040-1710558 / Liu D, Xu Y, Feng J. Mucins and Tight Junctions are Severely Altered in Necrotizing Enterocolitis Neonates. Am J Perinatol. 2021;38(11):1174-80. DOI: 10.1055/s-0040-1710558
18. M Lora D.M. Ong, Sunil Yeruva, Anne Sailer. Differential regulation of claudin-2 and claudin-15 expression in children and adults with malabsorptive disease // Lab Invest. 2020. Vol. 100, № 3. P. 483–490. DOI: 10.1038/s41374-019-0324-8 / M Lora D M Ong, Sunil Yeruva, Anne Sailer. Differential regulation of claudin-2 and claudin-15 expression in children and adults with malabsorptive disease. Lab Invest. 2020;100(3):483-90. DOI: 10.1038/s41374-019-0324-8.

19. Parvesh M. Garg, Rodney Tatum, Srikanth Ravisankar. Necrotizing enterocolitis in a mouse model leads to widespread renal inflammation, acute kidney injury, and disruption of renal tight junction proteins // *Pediatric Research*. 2015. Vol. 78. P. 527–532. DOI: 10.1038/pr.2015.146 / Parvesh M Garg, Rodney Tatum, Srikanth Ravisankar. Necrotizing enterocolitis in a mouse model leads to widespread renal inflammation, acute kidney injury, and disruption of renal tight junction proteins. *Pediatric Research*. 2015;78:527–32. DOI: 10.1038/pr.2015.146.

20. Srikanth R., Rodney T., Parvesh M.G. Necrotizing enterocolitis leads to disruption of tight junctions and increase in gut permeability in

a mouse model // *BMC Pediatrics*. 2018. № 18. P. 372. DOI: 10.1186/s12887-018-1346-x / Srikanth R, Rodney T, Parvesh MG. Necrotizing enterocolitis leads to disruption of tight junctions and increase in gut permeability in a mouse model. *BMC Pediatrics*. 2018;18:372. DOI: 10.1186/s12887-018-1346-x.

21. Venugopal S., Anwer S., Szász K. Claudin-2: Roles beyond Permeability Functions // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, № 22. P. 5655. DOI: 10.3390/ijms20225655 / Venugopal S, Anwer S, Szász K. Claudin-2: Roles beyond Permeability Functions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5655. DOI: 10.3390/ijms20225655.

Библиографическая ссылка:

Бердников А.А., Бавыкина И.А. Значение клаудина-2 в диагностике некротизирующего энтероколита у детей (краткий обзор) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. №4. С. 65–68. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-65-68. EDN UUYWBJ.

Bibliographic reference:

Berdnikov AA, Bavykina IA. Znachenie kladina-2 v diagnostike nekrotiziruyushchego enterokolita u detey (kratkiy obzor) [The importance of claudine-2 in the diagnosis of necrotizing enterocolitis in children (short review)]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;4:65-68. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-65-68. EDN UUYWBJ. Russian.



МЕТОД НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ РАЗВИТИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ЛАБОРАТОРНЫХ ГРЫЗУНОВ

С.В. СКУПНЕВСКИЙ, Е.Г. ПУХАЕВА, А.К. БАДТИЕВ, Ф.К. РУРУА, Ф.Э. БАТАГОВА, Ж.Г. ФАРНИЕВА

Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федерального научного центра
«Владикавказский научный центр Российской академии наук», ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, 362025, Россия

Аннотация. Введение. Высокая заболеваемость (до 1% населения Земли) и полиэтиологический патогенез ревматоидного артрита обуславливает необходимость экспериментального поиска причин и доступных методов терапии и профилактики патологии соединительной ткани, поэтому разработка эффективных неинвазивных способов оценки течения заболевания является актуальной. **Цель исследования:** обосновать эффективность использования модели «открытое поле» в качестве оценочного критерия развития адъювант-индуцированного ревматоидного артрита у крыс. **Материалы и методы исследования.** У крыс опытной группы формировали модель ревматоидного артрита однократным введением полного адъюванта Фрейнда, подкожно в правую заднюю конечность в объеме 0,1 мл на 200 г массы тела. Крысам контрольной группы вводили растворители по той же схеме. Животных тестировали в модели «открытое поле» на 3-й и 7-й неделях. По окончании эксперимента (7 недель) животных усыпляли и подвергали рентгенографии. Нормальность распределения проверяли в Excel по критерию Шапиро-Уилка. Сравнение гипотез осуществляли по парному *t*-критерию Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Нарастание дегенеративно-дистрофического суставного синдрома обуславливало скованность движений в пораженных суставах, что к третьей неделе эксперимента (соответствует 2-3-ей стадиям ревматоидного артрита у людей) выразилось в статистически значимом снижении количества пересекаемых секторов животными опытной группы на 43% (относительно контрольной), количества стоек с опорой на стенку на 70%, без опоры на 49%. Изменения в эмоциональной реактивности сравниваемых групп животных к третьей неделе достоверно не различались, становясь более оформленными к седьмой 7-й неделе (3-я неделя – тенденция к снижению уровня тревожности: груминг – на 18%, число болюсов дефекации на 22%, актов дефекации – на 28%; 7-я неделя – увеличение актов груминга на 46,9 %, количества болюсов на 30 %, уменьшение актов дефекации на 22,5%). Результаты рентгенографии зафиксировали соответствие наблюдаемых показателей физиологических исследований развитию структурно-дегенеративных изменений в суставном аппарате опытных животных. **Заключение.** Процесс формирования адъювант-индуцированного ревматоидного артрита в развернутой стадии у животных сопровождается планомерным снижением двигательной активности – в 2,3 раза горизонтальной и в 3,0 раз вертикальной, нарушением эмоционального статуса (увеличение актов груминга в 1,8 раза), ввиду чего использование классической в нейробиологии неинвазивной модели «открытого поля» в практике оценки ревматоидного артрита является информативным и способствует изучению механизмов заболевания и поиску средств его терапии и профилактики.

Ключевые слова: аутоиммунные патологии, лабораторный эксперимент, модель «открытое поле», ревматоидный артрит, способ диагностики артрита.

METHOD FOR NON-INVASIVE ASSESSMENT OF THE DEVELOPMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN LABORATORY RODENTS

S.V. SKUPNEVSKIY, E.G. PUKHAEVA, A.K. BADTIEV, F.K. RURUA, F.E. BATAGOVA, Zh.G. FARNIEVA

Institute for Biomedical Research – branch of the Federal State Budget Scientific Institution of the Federal Scientific Center
"Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", st. Pushkinskaya, 47, Vladikavkaz, 362025, Russia

Abstract. Introduction. The high incidence (up to 1% of the world's population) and the polyetiological pathogenesis of rheumatoid arthritis determine importance of development of effective methods for assessing the course of the disease. **The aim:** to substantiate the effectiveness of using the "open field" model as an evaluation criterion for the development of adjuvant-induced rheumatoid arthritis in rats. **Materials and methods.** In rats of the experimental group, a model of rheumatoid arthritis was formed by a single injection of complete Freund's adjuvant, subcutaneously into the right hind limb in a volume of 0.1 ml per 200 g of body weight. Rats of the control group were injected with solvents according to the same scheme. Animals were tested in the open field model at 3 and 7 weeks. At the end of the experiment (7 weeks), the animals were euthanized and X-ray performed. The normality of the distribution was checked in Excel using the Shapiro-Wilk test. Hypotheses were compared using paired Student's *t*-test. Differences were considered significant at $P < 0.05$. **Results and discussion.** The increase in degenerative-dystrophic articular syndrome caused stiffness of movements in the affected joints, which by the third week of the experiment (corresponding to stages 2-3 of rheumatoid arthritis in humans) resulted in a statistically significant decrease in the number of crossed sectors by the animals of the experimental group by 43% (relative to the control group), the rear frequency with support on the wall by 70%, without support by 49%. Changes in the emotional reactivity of the compared animals by the 3rd week did not differ significantly, becoming more expressed by 7th week (3rd week - a tendency to reduce the level of anxiety: grooming - by 18%, the number of defecation boluses by 22%, defecation acts - by 28%; 7th week - an increase in acts of grooming by 46.9%, the number of boluses by 30%, a decrease in acts of defecation by 22.5%). The results of radiography find out the compliance of the observed indicators of physiological studies with the development of structural-degenerative changes in the articular apparatus of experimental animals. **Conclusions.** The formation of adjuvant-induced rheumatoid arthritis in the advanced stage in animals is accompanied by a systematic decrease in motor activity - 2.3 times horizontal and 3.0 times vertical, a violation of the emotional status

(an increase in acts of grooming by 1.8 times), which allows to use the classical non-invasive model "open field" in the practice of assessing RA for study of the mechanisms search for methods for therapy and prevention of disease.

Key words: arthritis diagnostic method, autoimmune pathologies, laboratory experiment, open field model, rheumatoid arthritis..

Введение. Относительно высокая распространенность *ревматоидного артрита* – РА (460 случаев на 100 000 населения [4]), неясная этиология заболевания, характеризующегося развитием хронического эрозивного артрита, системными нарушениями внутренних органов, и, как следствие, ранней инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни пациентов [1], определяют актуальность всестороннего изучения данной патологии. Для углубления знаний о патогенезе и при поиске новых средств лечения и профилактики РА широко используется лабораторный эксперимент [3,7]. При этом классической моделью является адьювант-индуцированный РА, формируемый за счет введения животным водно-масляной суспензии *термически инактивированных микобактерий туберкулеза* (ПАФ) [6]. *Noh ASM* и соавт. отмечают, что уже к 20 дню с момента введения ПАФ у животных развиваются признаки полиартрита, а для изучения картины заболевания применялись методы клинко-лабораторной диагностики и часть животных выводилась для проведения гистологических исследований суставов. Поэтому развитие чувствительных неинвазивных диагностических методов, позволяющих в ходе эксперимента отслеживать развитие патологии у животных в практике лабораторных исследований, востребовано.

Цель исследования – научно обосновать эффективность модели «открытое поле» для оценки развития адьювант-индуцированного *ревматоидного артрита* у крыс.

Материалы и методы исследования.

Исследования проведены на самцах крыс линии *Wistar* с исходной массой 370–400 г, разделенных на контрольную и опытную группы (по 7 особей в каждой). Крысам контрольной группы вводили растворители по той же схеме и в тех же объемах, что и в опытной группе. Крысам опытной группы вводили ПАФ, п/к в правую заднюю конечность в объеме 0,1 мл на 200 г массы тела. На 3-й и 7-й неделях животных тестировали в стандартной модели «открытое поле» (ООО «НПК Открытая наука») в течение 3 мин с видеорегистрацией двигательных актов. По окончании эксперимента (7 недель) животных усыпляли в CO₂-затравочном боксе и подвергали рентгенографии на стационарном ветеринарном аппарате (*Ecoray Ultra 300V*). Статистическую обработку проводили в программе *Excel*, рассчитывая сумму показателей (Σ), среднее значение и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Нормальность распределения проверяли по критерию Шапиро-Уилка, рассчитывая W и p (уровень значимости принимали $\alpha=0,05$). Сравнение гипотез осуществляли по парному t -критерию Стьюдента. Значимыми считали различия при $P < 0,05$. При

работе с грызунами придерживались правил и этических норм, описанных в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 18 марта 1986 года) и с разрешения этического комитета при Институте биомедицинских исследований ВНИЦ РАН.

Результаты и их обсуждение. Результатом введения животным ПАФ явилось развитие модельного РА, что сказалось на характере и объеме двигательных актов (табл.).

Таблица

Результаты изучения двигательной активности и эмоционального статуса крыс с модельным РА

Регистрируемый параметр	Стат. показатель	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
		3 нед.		7 нед.	
Горизонтальная двигательная активность	$\Sigma (W(7); p)$	113 (0,916; 0,500)	65 (0,888; 0,295)	122 (0,913; 0,469)	52 (0,814; 0,067)
	$M \pm m$	16,14 $\pm$ 3,56	9,29 $\pm$ 2,02	17,43 $\pm$ 2,80	7,43 $\pm$ 2,03
	P	0,011		0,009	
Вертикальная двигательная активность (с опорой)	$\Sigma (W(7); p)$	39 (0,846; 0,127)	12 (0,664; 0,004)	46 (0,787; 0,040)	17 (0,737; 0,015)
	$M \pm m$	5,57 $\pm$ 2,05	1,71 $\pm$ 1,08	6,14 $\pm$ 1,42	2,43 $\pm$ 1,36
	P	0,025		0,000	
Вертикальная двигательная активность (б./опоры)	$\Sigma (W(7); p)$	26 (0,762; 0,025)	14 (0,885; 0,277)	30 (0,963; 0,942)	8 (0,816; 0,070)
	$M \pm m$	3,71 $\pm$ 1,84	2,00 $\pm$ 0,76	4,29 $\pm$ 1,19	1,14 $\pm$ 0,55
	P	0,398		0,038	
Груминг	$\Sigma (W(7); p)$	22 (0,840; 0,114)	18 (0,775; 0,031)	17 (0,844; 0,122)	25 (0,873; 0,219)
	$M \pm m$	3,14 $\pm$ 0,96	2,57 $\pm$ 0,65	2,43 $\pm$ 0,57	3,57 $\pm$ 1,43
	P	0,356		0,291	
Число актов дефекации	$\Sigma (W(7); p)$	14 (0,855; 0,153)	10 (0,887; 0,288)	9 (0,869; 0,204)	7 (0,855; 0,153)
	$M \pm m$	2,00 $\pm$ 0,87	1,43 $\pm$ 0,43	1,29 $\pm$ 0,36	1,00 $\pm$ 0,44
	P	0,596		0,522	
Число болюсов	$\Sigma (W(7); p)$	18 (0,847; 0,129)	14 (0,927; 0,602)	10 (0,782; 0,036)	13 (0,842; 0,117)
	$M \pm m$	2,57 $\pm$ 1,11	2,00 $\pm$ 0,69	1,43 $\pm$ 0,65	1,86 $\pm$ 0,83
	P	0,689		0,407	

Развитие индуцированного РА у животных сопровождалось неуклонным снижением количественных показателей, характеризующих горизонтальную и вертикальную активность на фоне стабильно сохраняющихся эмоционально-стрессовых реакций. Животные контрольной группы характеризовались незначительным относительным приростом количественных показателей, выявляющих поведение здорового организма на фоне снижения общего уровня тревожности в повторяющихся условиях экспериментальной установки. Так, по мере прогрессирования адьювантного артрита у крыс опытной группы значительным образом снизились показатели горизонтальной двигательной активности. К окончанию третьей недели с момента интоксикации ПАФ, количество пересеченных секторов животными опытной

группы статистически значимо снизилось на 43%, количество стоек с упором на стенку уменьшилось на 70%, без упора на 49% (относительно контроля). Все это свидетельствует о развитии дегенеративно-дистрофического суставного синдрома, приводящего к скованности в движениях пораженных суставов, что также может сопровождаться болевыми ощущениями при перемещении крыс по арене «открытого поля». При этом изменения в эмоциональной реактивности сравниваемых групп достоверно не различаются; у животных опытной группы отмечается лишь тенденция к снижению относительного уровня тревожности (груминг на 18%, число болюсов дефекации на 22%, а самих актов дефекации – на 28%). Отмеченные наблюдения могут отражать сосредоточенность животных на болевом синдроме, который, как известно, характерен и для пациентов начиная со второй стадии заболевания. Согласно результатам физикального обследования, а также расчетам, проводимым в пересчете на временную шкалу животных начиная от момента индуцированной патологии, у грызунов к моменту первого тестирования сформированы нарушения, соответствующие 2-3-ей стадиям РА, в результате чего у крыс ограничена двигательная и исследовательская активность, что опосредует ослабление мотивации инстинктивной программы по исследованию нового пространства, потенцирующей минимизацию возможных угроз со стороны такового.

К окончанию эксперимента заболевание перешло в развернутую стадию, что еще более усилило различия между сравниваемыми группами. У крыс с модельным аутоиммунным РА наблюдалась статистически значимая 58% редукция горизонтальной двигательной активности, и на 60 и 73% с опорой и без опоры на арену (соответственно) – вертикальной. Важно подчеркнуть, что стойки без опоры, сопровождаемые более выраженными болевыми ощущениями на фоне остеоартроза, сократились в большей степени. При этом оценка эмоционального статуса крыс контрольной группы в динамике позволила выявить, что повторное помещение животных в условия открытой арены является для них менее стрессогенным (снижение частотности груминга, актов и болюсов дефекации). В опыте тенденция носила прямо противоположный характер: общее количество актов груминга возросло на 39% (сравнение опыт 3 и 7 недель) при незначительном колебании актов дефекации. Нарастание эмоционального напряжения опытных крыс на фоне контрольной группы (7 неделя) сопровождалось увеличением актов груминга на 46,9%, количества болюсов на 30%, при уменьшении самих актов дефекации на 22,5%. Изменение эмоционального поведения может быть связано с негативным воздействием процессов аутоиммунитета на центральную нервную систему, способствуя демиелинизации нервных волокон [5], и, как следствие, нарушению проводимости сигналов.

Результаты рентгенографии, выполненной по завершении эксперимента, подтверждают выводы

физиологических исследований и свидетельствуют о развитии глубоких структурно-дегенеративных изменений в суставном аппарате опытных животных (рис.).

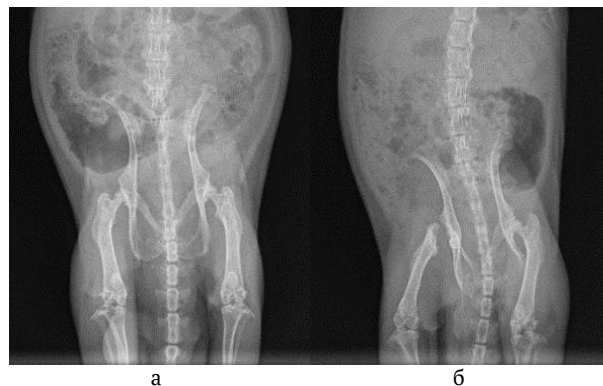


Рис. Результаты радиографических исследований лабораторных животных (а – контроль; б – опыт)

У животных контрольной группы патологических изменений в костно-мышечной структуре не выявлено. Для животных опытной группы оказалось характерным неравномерное сужение суставных щелей, перестройка костной структуры в межvertebralной области, где обнаруживаются участки кистовидных просветлений и остеосклероза. Суставные поверхности в коленных суставах уплощены. В ряде случаев контуры для вертлужной впадины не определяются. Выявлен единичный случай резорбции головки и шейки бедренной кости у крысы (рис. 1, б – справа) [2].

Заключение. Развитие модельного адъювант-индуцированного ревматоидного артрита в развернутой стадии у животных сопровождается планомерным снижением двигательной активности – в 2,3 раза горизонтальной и в 3,0 раз вертикальной, а также нарушением эмоционального статуса. Использование классической в нейробиологии модели «открытого поля» может быть с успехом применено в практике моделирования РА в целях изучения механизмов заболевания и поиска средств его лечения и профилактики.

Литература / References

1. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, вып. 5. С. 4–7. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000259 / Nasonov EL, Lila AM. Revmatoidnyi artrit: dostizheniya i nereshennye problem. [Rheumatoid arthritis: achievements and unsolved problems]. Terapevticheskii arkhiv. 2019;91(5):4-7. Russian
2. Скупневский С.В., Бадтиев А.К., Пухаева Е.Г., Руря Ф.К., Батагова Ф.Э., Фарниева Ж.Г. Способ неинвазивного тестирования развития модельной патологии опорно - двигательного аппарата у лабораторных животных: пат. 2771256 Рос. Федерация N 2021119269; патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный научный центр ВНИИ РАН; заявл. 30.06.2021; опубл. 29.04.2022, Бюл. № 13. 10 с. (RU) / Skupnevskii SV, Badtiev AK, Pukhaeva EG, Rurua FK, Batagova FE, Farnieva ZhG.; inventors. Sposob neinvaziinogo testirovaniya razvitiya model'noi patologii oporno - dvigatel'nogo apparata u laboratornykh zhivotnykh [A method for non-invasive testing of the development of a model pathology of the

musculoskeletal system in laboratory animals]. Russian Federation patent RU 2771256. Russian.

3. Abdel El-Gaphar O.A.M., Abo-Youssef A.M., Abo-Saif A.A. Effect of Losartan in Complete Freund's Adjuvant -Induced Arthritis in Rats // Iran J Pharm Res. 2018. Vol. 17, N4. P. 1420–1430 / Abdel El-Gaphar OAM, Abo-Youssef AM, Abo-Saif AA. Effect of Losartan in Complete Freund's Adjuvant -Induced Arthritis in Rats. Iran J Pharm Res. 2018;17(4):1420-30.

4. Almutairi K., Nossent J., Preen D., Keen H., Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review // Rheumatol Int. 2021. Vol. 41, N5. P. 863–877. DOI: 10.1007/s00296-020-04731-0 / Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. Rheumatol Int. 2021;41(5):863-77. DOI: 10.1007/s00296-020-04731-0.

5. Lopez J.A., Denkova M., Ramanathan S., Dale R.C., Brilot F. Pathogenesis of autoimmune demyelination: from multiple sclerosis to neuromyelitis optica spectrum disorders and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease // Clin Transl Immunology. 2021. Vol. 10, N7. P. 1316. DOI: 10.1002/cti2.1316 / Lopez JA, Denkova M, Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Pathogenesis of autoimmune demye-

lination: from multiple sclerosis to neuromyelitis optica spectrum disorders and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. Clin Transl Immunology. 2021;10(7):1316. DOI: 10.1002/cti2.1316.

6. Noh A.S.M., Chuan T.D., Khir N.A.M., Zin A.A.M., Ghazali A.K., Long I., Ab Aziz C.B., Ismail C.A.N. Effects of different doses of complete Freund's adjuvant on nociceptive behaviour and inflammatory parameters in polyarthritic rat model mimicking rheumatoid arthritis // PLoS One. 2021. Vol. 16, N12. P. 0260423. DOI: 10.1371/journal.pone.0260423 / Noh ASM, Chuan TD, Khir NAM, Zin AAM, Ghazali AK, Long I, Ab Aziz CB, Ismail CAN. Effects of different doses of complete Freund's adjuvant on nociceptive behaviour and inflammatory parameters in polyarthritic rat model mimicking rheumatoid arthritis. PLoS One. 2021;16(12):0260423. DOI: 10.1371/journal.pone.0260423.

7. Sun S., Du Y., Li S., Gao B., Xia R., Cao W., Zhang C., Zhu E. Anti-inflammatory activity of different isolated sites of Chloranthus serratus in complete Freund's adjuvant-induced arthritic rats // Exp Ther Med. 2021. Vol. 22, N2. P. 848. DOI: 10.3892/etm.2021.10280 / Sun S, Du Y, Li S, Gao B, Xia R, Cao W, Zhang C, Zhu E. Anti-inflammatory activity of different isolated sites of Chloranthus serratus in complete Freund's adjuvant-induced arthritic rats. Exp Ther Med. 2021;22(2):848. DOI: 10.3892/etm.2021.10280.

Библиографическая ссылка:

Скупневский С.В., Пухаева Е.Г., Бадтиев А.К., Руруа Ф.К., Батагова Ф.Э., Фарниева Ж.Г. Метод неинвазивной оценки развития ревматоидного артрита у лабораторных грызунов // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 69–72. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-69-72. EDN WIAWMK.

Bibliographic reference:

Skupnevskiy SV, Pukhaeva EG, Badtiev AK, Rurua FK, Batagova FE, Farnieva ZhG. Metod neinvazivnoy otsenki razvitiya revmatoidnogo artrita u laboratornykh gryzunov [Method for non-invasive assessment of the development of rheumatoid arthritis in laboratory rodents]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:69-72. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-69-72. EDN WIAWMK. Russian.

УДК: 616.98 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-73-78 EDN MRJKCG

СЛУЧАЙ НЕОНАТАЛЬНОГО ЛИСТЕРИОЗА НА ТЕРРИТОРИИ ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ
(клинический случай)

Т.В. ЧЕСТНОВА*, А.Н. ПРОТАСЕНЯ**, М.В. НОВИЧКОВ*

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет, медицинский институт»,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия**Государственное учреждение здравоохранения «Тульский областной перинатальный центр
имени В.С. Гумилевской», ул. Вильямса, д. 1Д, г. Тула, 300053, Россия

Аннотация. Актуальность проблемы. Листериоз – это инфекционное зооантропонозное заболевание, проблема которого является актуальной ввиду повсеместного распространения возбудителя, различных механизмов и путей передачи инфекции, разнообразной клинической картины, особенностей патогенеза заболевания и иммунного ответа инфицированного организма. Неонатальный листериоз, наряду с особенно тяжелым течением, высокой летальностью – в настоящее время характеризуется низкой выявляемостью и сниженной настороженностью со стороны медицинского сообщества. **Цель исследования.** Обнаружение и выделение основных диагностических маркеров, которые помогли бы выявлять листериозную инфекцию на ранних этапах и проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями. **Материалы и методы исследования:** В данном исследовании был проанализирован клинический случай неонатального листериоза с учётом данных, полученных при изучении всех случаев в прошлом. Исследование является наблюдательным и относится к типу случай-контроль. Статистического анализа данных не было произведено ввиду незначительного объёма выборки. В исследовании использовались данные о диагностических признаках, которые были получены с использованием интеллектуальной системы при обработке массива данных о случаях листериоза. **Результаты, их обсуждение и выводы.** Среди всех важнейших диагностических признаков, характерных для листериоза, при описании настоящего клинического случая листериозной инфекции новорожденных были выявлены лимфоцитоз, моноцитоз, нормальный уровень гемоглобина, повышение СОЭ, возраст до 2-х лет. Недостаточно изученными в очередном исследовании оказались данные коагулограммы, что требует особого учета со стороны медицинских работников из-за высокой вероятности возникновения тромботических осложнений при листериозе.

Ключевые слова: листериоз, неонатальный листериоз, листериозная инфекция, дифференциальная диагностика.

A CASE OF NEONATAL LISTERIOSIS IN THE TULA REGION
(practical case)

T.V. CHESTNOVA*, A.N. PROTASENYA**, M.V. NOVICHKOV*

*Tula State University, Medical Institute, Lenin av., 92, Tula, 300012, Russia

**State Healthcare Institution "Tula Regional Perinatal Center named after V.S. Gumilyevskaya",
Williams str., house 1D, Tula, 300053, Russia

Abstract. Relevance of the problem. listeriosis is an infectious zoonanthropoctic disease, the problem of which is relevant due to the ubiquity of the pathogen, various mechanisms and ways of transmission of infection, a diverse clinical picture, features of the pathogenesis of the disease and the immune response of the infected organism. Neonatal listeriosis, along with a particularly severe course, high mortality, is currently characterized by low detectability and reduced alertness on the part of the medical community. **The purpose of the study:** the study is aimed at detecting and identifying the main diagnostic markers that would help identify listeriosis infection at an early stage and conduct differential diagnosis with other diseases. **Materials and methods of the research:** In this study, a clinical case of neonatal listeriosis was analyzed taking into account the data obtained from the study of all cases in the past. The study is observational and belongs to the case-control type. No statistical analysis of the data was performed due to the small sample size. The study used data on diagnostic signs that were obtained using an intelligent system when processing an array of data on cases of listeriosis. **Results and their discussion and conclusions.** Among all the most important diagnostic signs characteristic of listeriosis, when describing this clinical case of listeriosis infection of newborns, lymphocytosis, monocytosis, normal hemoglobin level, increased ESR, age up to 2 years were revealed. The coagulogram data were insufficiently studied in the next study, which requires special consideration by medical professionals due to the high probability of thrombotic complications in listeriosis.

Key words: listeriosis, neonatal listeriosis, listeriosis infection, differential diagnosis..

Актуальность. Листериоз (листереллез, болезнь Тигр, нейреллез, гранулематоз новорожденных) – это зооантропонозное инфекционное заболевание, возбудителями которого являются листерии, характеризующееся множеством источников возбудителя инфекции, разнообразием путей и факторов его передачи, полиморфизмом клинических проявлений, высокой летальностью. Микроорганизмы, вызывающие листериоз, относятся к семейству *Listeriaceae*, роду *Listeria*.

Типовым патогенным для человека и теплокровных животных видом является *Listeria monocytogenes* – грамположительная бактерия, имеет форму палочки, спор и капсул не образует, является факультативным анаэробом [13]. Основной резервуар инфекции при листериозе представлен грызунами, однако листерии можно обнаружить и у лисиц, норок, песцов, диких копытных, птиц, в рыбе и морепродуктах (креветках).

Кроме того, листериоз поражает домашних и сельскохозяйственных животных (свиней, мелкий и крупный рогатый скот, лошадей, кроликов, реже кошек и собак), а также домашнюю и декоративную птицу. Переносчиком *листериоза* могут быть кровососущие членистоногие (иксодовые и гамазовые клещи), а также различные виды блох и вшей [4].

Данное инфекционное заболевание и вызывающие его микроорганизмы представляют особый интерес как для микробиологов, врачей инфекционистов, так и для медицинских работников других специальностей, таких как терапевты, пульмонологи, акушеры-гинекологи, педиатры, хирурги, оториноларингологи, офтальмологи и т.д. Такая высокая актуальность связана с характерными особенностями данной нозологии.

Во-первых, это способность листерий существовать в широком диапазоне экологических условий, которая осуществляется за счет особой пластичности метаболизма бактерий. Они выживают при температуре от +1 до +45°C и разнице *pH* от 4 до 10. При нагревании до +70°C листерии прекращают свою жизнедеятельность в течение получаса. При 100°C – гибнут в течение 5 минут. Наиболее часто листерии обнаруживают в разнообразных продуктах питания (кисломолочные продукты, мясные изделия, сыры и др.), так как условия бытового холодильника для них являются довольно благоприятными. Также листерии размножаются в воде, почве, растениях, трупном материале диких и сельскохозяйственных животных. Также периодически выявляется циркуляция возбудителя листериозной инфекции непосредственно на пищевых предприятиях. Данный факт требует ужесточения санитарно-гигиенических требований к производству и хранению сырья и продуктов. С этой целью должен быть регламентирован и налажен контроль присутствия *L. monocytogenes* не только в сырье и готовой продукции, но и на ключевых участках технологического процесса, так называемых критических контрольных точках. Принятие и внедрение в производство процедур, основанных на принципах ХАССП (Международные стандарты на пищевые продукты 2007) имеют решающее значение в осуществлении безопасности пищевой продукции [8,13]. Необходимо четко следовать всем основным принципам, которые регламентированы в Федеральном законе N52-ФЗ о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения, включая соблюдение необходимых гигиенических нормативов, санитарно-эпидемиологических требований, периодическое проведение социально-гигиенического мониторинга и при необходимости социально-противоэпидемических (профилактических) и ограничительных мероприятия [9].

Во-вторых, *листериоз* характеризуется большим разнообразием клинических вариантов течения заболевания, может протекать как в хронической бессимптомной, так и в острой форме, имеющей тенденцию к генерализованному течению. Выделяют анги-

нозно-железистую, глазожелезистую, гастроэнтеритическую, нервную и септическую формы инфекции. Также обособленно выделяют *листериоз* беременных и неонатальный *листериоз*. Данная особенность связана с большим разнообразием путей передачи инфекции: пищевой, контактный непрямо – раневой и контактный прямой – половой. Передача листерий также возможна вертикальным путем от инфицированной матери к плоду. Данный механизм осуществляется либо во время беременности через плаценту, либо при родовом акте – интранатально. Самым распространенным механизмом передачи при *листериозе* является фекально-оральный. Он осуществляется при использовании в пищу продуктов, которые контаминированы листериями. Чаще всего к таковым относятся овощи, полуфабрикаты из мяса и птицы, различные сорта мягких сыров [5,13].

В-третьих, активное изучение мировым научным сообществом механизма клеточного иммунитета, с которым напрямую связан патогенез *листериоза*. Листерии поражают систему мононуклеарных фагоцитов, способны к образованию *L*-форм, являются внутриклеточными паразитами, преимущественно локализуясь в *T*-лимфоцитах. Все это осуществляется благодаря наличию у *L. monocytogenes* таких факторов патогенности, как интерналин *A*, интерналин *B*, *O*-листериолизин, белок *ActA*, фосфатидилинозитол и др. [12,13].

Согласно учету заболеваемости, в 2002 г. был осуществлен анализ ретроспективно собранной базы данных о больных листериозом. Всего, на основании исследований, проведенных в регионе, на территории Тульской области в период с 1995 по 2001 год было выявлено 224 случая листериозной инфекции. В результате были выделены наиболее часто выявляемые маркеры, которые встречались у пациентов с лабораторно-подтвержденным листериозом. Определили, что чаще всего болеют люди с *O*(*I*) группой крови и отрицательным *Rh*(-) и в большинстве случаев происходят нарушения в свертывающей системе крови (АЧТВ, фибриноген, МНО, протромбин). При кишечной форме листериоза у детей мальчики заболевают на 15% чаще, чем девочки, а культуры патогенных листерий чаще выделяются от больных с первой группой крови и отрицательным резус фактором. Также было установлено, что чем выше содержание железа в крови, тем выше уровень вирулентности листерий. Так у 85% больных листериозом был отмечен высокий уровень гемоглобина (от 140 до 150 г/л). С 2006 по 2018 год был выявлен 1 случай *листериоза* в 2017 году. В 2019 году было выявлено 2 случая, в одном из которых инфекционное заболевание было выявлено у новорожденного. Последний лабораторно подтвержденный эпизод неонатального *листериоза* выявлен в сентябре 2022 г. и описан ниже. Такое падение заболеваемости можно объяснить как хорошо разработанной и организованной профилактикой этого заболевания, а именно обезвреживанием или устранением источника инфекции, разрывом путей

передачи и повышением невосприимчивости населения к возбудителю заболевания, так и недостатком лабораторной диагностики в связи с чем большая часть случаев просто не выявляется [1,4,11].

Несмотря на то, что многие пищевые продукты контаминированы листериями, и в течение жизни человека многократно происходит инфицирование, заболевают листериозом сравнительно редко. Переход инфекционного процесса в инфекционную болезнь зависит от таких факторов, как вирулентность листерий и состояние иммунной системы организма человека. Особенно актуальна проблема листериоза у лиц пожилого возраста, беременных женщин, людей со сниженным *T*-клеточным иммунитетом и у новорожденных детей.

Отдельную клиническую форму заболевания, вызываемого *L. monocytogenes*, представляет неонатальный листериоз. Данная патология является особо опасным инфекционным заболеванием, как правило, протекает в генерализованной форме, сопровождается высоким уровнем летальности вплоть до 50%. Представляет весомую угрозу демографической ситуации Российской Федерации. Удельный вес листериоза в перинатальной смертности достигает 25% [3,13].

Неонатальный листериоз характеризуется разнообразной клинической картиной, включая врожденные госпитальные пневмонии, менингиты, энцефалиты, септические формы инфекции, в основе которых лежит гранулематозный характер воспаления. Даже при условии проведения комплексной антибактериальной пневмонии летальность при данной патологии может достигать 90-100%. Показательными являются данные *McLauchlin*, проанализировавшего 248 случаев (34 % от общего количества больных) листериоза в Великобритании с 1967 по 1985 год: 4% включали материнскую бактериемию с инфекцией плода, 19% – внутриутробную смерть. 54% случаев неонатальной инфекции были диагностированы в течение 2 дней после родов и 23% диагностировались позже, что позволяет отнести листериоз к опасным внутрибольничным инфекциям [2,14].

Несмотря на тяжелое течение и высокую летальность, присущие неонатальному листериозу, в настоящее время в работе акушерско-гинекологической службы настороженность по поводу данного инфекционного заболевания заметно уменьшилась. При описании *TORCH*-синдрома все реже и реже упоминается влияние возбудителя листериоза, даже при характерных клинических проявлениях заболевания. Скорее всего данные изменения можно объяснить сложившимися стереотипами о группе зоонозов, когда основным эпидемиологическим фактором риска заражения *L. monocytogenes* считали проживание в сельской местности, контакт с дикими и сельскохозяйственными животными. Данная закономерность четко прослеживается в Российской Федерации и, в частности, в Тульском регионе, наряду с оптимиза-

цией здравоохранения, централизацией перинатальных центров в наиболее крупных населенных пунктах и закрытием роддомов в районных больницах области. Вместе с тем, заражение *L. Monocytogenes* может произойти и в городских условиях при употреблении инфицированных продуктов питания [5,6].

Цель исследования – описать частный клинический случай неонатального листериоза в Тульской области, зарегистрированный в 2022 году. Подтвердить эпидемиологическую актуальность данной нозологии, существующей и выявляемой ежегодно вплоть до настоящего времени. Сравнить основные клинические и параклинические маркеры заболевания с выявленными закономерностями в аналогичном обзоре, который был основан на клинических эпизодах листериозной инфекции на территории Тульского региона в 2019 году.

Материалы и методы исследования. Для настоящей работы был использован ретроспективный метод изучения клинического эпизода неонатального листериоза в ГУЗ «Тульский областной перинатальный центр» в 2022 году. Также произведено сопоставление ключевых признаков неонатальной диссеминированной листериозной инфекции у новорожденных в 2022 и 2019 гг. для подтверждения общих тенденций в изучении листериозной инфекции и информирования медицинского сообщества об необходимости использования данных принципов в клинической практике. Настоящая работа относится к группе обсервационных исследований типа случай – контроль. Основной задачей является обнаружение определяющих маркеров листериозной инфекции, которые служат инструментами для проведения дифференциальной диагностики с другими инфекционными и неинфекционными заболеваниями в клинической практике.

Критерии включения в исследование: положительные результаты бактериологических исследований на наличие в посевах биологических материалов *L. monocytogenes*.

Критерии исключения: отрицательные результаты бактериологического исследования на *L. monocytogenes*.

Материалом для изучения и анализа послужили данные из медицинской карты стационарного больного (форма учёта № 003/у). Внимание было уделено клиническим проявлениям инфекционного процесса, методам лабораторной диагностики, лечению и исходу заболевания в представленном случае. Статистическая обработка данных не была выполнена в связи с малым объёмом выборки.

Результаты и их обсуждение. Для анализа информации, полученной из клинических протоколов, было использовано программное обеспечение, которое осуществляет поиск связей по алгоритму *алгебраической модели конструктивной логики* (АМКЛ). С помощью данного инструмента появляется возможность выделять основные специфические признаки конкретных заболеваний, которые были получены в

наибольшем количестве клинических случаев. Результаты подобных вычислений имеют огромную актуальность и практическую важность при проведении дифференциальной диагностики. В результате анализа массива данных, загруженного в данную интеллектуальную систему (ИС), получен результат о том, что наибольшее значение имеют: время начала заболевания, группа крови и резус фактор, возраст, пол, показатели гемодинамики (*Hb*, АЧТВ, фибриноген, МНО, ПТИ); данные клинического и эпидемиологического анамнеза. Именно эта информация из медицинской документации необходима программе для того, чтобы построить наиболее точные прогностические модели, а значит сбор и накопление этой информации имеет большую ценность. Важность перечисленных групп факторов подтверждается и другими исследованиями [10].

Клинический случай: Новорожденный *N.* 08.09.2022 непосредственно после рождения переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где находился в тяжелом состоянии за счет дыхательной недостаточности (ДН) II степени на фоне врожденной неонатальной пневмонии. Околоплодные воды темно-коричневые, объемом 1000 мл.

Ребенок находился в сознании, был расположен в кувезе. Оценка по шкале Апгар составила: 6/7 баллов. Продолжена респираторная терапия – наружная искусственная вентиляция легких (НАИВЛ) в режиме CPAP (Continuous Positive Airway Pressure). Дыхание самостоятельное эффективное с НАИВЛ, с умеренным участием вспомогательной мускулатуры, аускультативно шум потока проводится равномерно с двух сторон. Хрипов нет. По шкале Сильвермана 2-3 балла. Тоны сердца ритмичные, звучные. Шум не выслушивается. Гемодинамика стабильна. Периферическая пульсация достаточная. Живот мягкий, не вздут, доступен глубокой пальпации. Перистальтика активная. Печень, селезенка не увеличены. Стул меконий. Диуреза не было.

В отделении сразу была начато лечение: инфузионная терапия – Глюкоза 40%, Глюкоза 10%, KCL 4%, Глюконат кальция 10%. Антибактериальная терапия: Ампициллин 100 мг/кг/сут. с 08.09.2022 по 17.09.2022, Гентамицин 5 мг/кг/сут. с 08.09.2022 по 14.09.2022. Гемостатическая терапия – Викасол в/м 1мг/кг однократно 08.09.2022.

Больной был переведен на частичное парентеральное питание. Аминовен 10% (белок до 2 г/кг/сутки, углеводы (до 9 мг/кг/мин)). Энтеральное питание получал с первых суток жизни с постепенным расширением объема кормления, пища усваивалась полностью. Энтеральное питание – Молозиво/НАН по 5 мл. с 18:00.

За время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии состояние новорожденного улучшалось с положительной динамикой за счет уменьшения дыхательной недостаточности.

15.09.2022 в связи с положительной динамикой клинической картины и отсутствием необходимости

в реанимационной помощи новорожденный переводится на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных (ОПН) для дальнейшего обследования и лечения. При переводе состояние ребенка тяжелое за счет дыхательной недостаточности (ДН) 0-I степени на фоне врожденной пневмонии с положительной динамикой. Рефлексы новорожденных ослаблены. Кожа и видимые слизистые субиктеричные, чистые. Тоны сердца звучные, ритмичные. Гемодинамика стабильная. Оценка по шкале Сильвермана 2 балла. Дыхание самостоятельное, эффективное, с незначительным участием вспомогательной мускулатуры, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий. Печень увеличена на 1 см. Селезенка не поддается пальпации. Перистальтика активная. Стул переходный, самостоятельный, регулярный. Диурез самостоятельный, умеренный.

Параклинические методы исследования. В общем анализе крови у пациента при рождении 08.09.2022 наблюдался лейкоцитоз – 17,5. В лейкоцитарной формуле преобладал лимфоцитоз – 36% и незначительный моноцитоз – 12%.

В динамике: 10.09.2022: лейкоцитоз – 21. Лимфоциты – 30%, моноциты – 11%;

15.09.2022: лейкоциты – 21. Лимфоциты – 40%. Моноциты – 8%;

18.09.2022: лейкоциты – 12,5. Лимфоциты – 56%. Моноциты – 9%;

21.09.2022: лейкоциты – 10,9. Лимфоциты – 48%. Моноциты – 12%.

Уровень гемоглобина (*Hb*) находился в пределах нормы – равномерно снижался от 187 г/л до 141 г/л с 08.09.2022 по 21.09.2022.

В биохимическом анализе крови уровень общего белка находился в границах нормы:

08.09.2022 – 49,4 г/л;

10.09.2022 – 47 г/л;

15.09.2022 – 50,9 г/л.

Выявлено повышение уровня общего билирубина:

08.09.2022 – 58 мкмоль/л;

10.09.2022 – 143 мкмоль/л;

15.09.2022 – 87,71 мкмоль/л.

Уровень СРБ: 08.09.2022 – 29 мг/л. Позднее не выявлялся.

Обзорная рентгенография грудной клетки от 09.09.2022 г. Легочные поля: прозрачность обычная. Легочный рисунок сгущен в прикорневых отделах, сгущен в медиальных отделах и над куполом диафрагмы.

Анализ крови на стерильность от 09.09.2022. Выделена *L. monocytogenes*. 10⁹ КОЕ. Выделенная культура обладает чувствительностью к гентамицину, ампициллину, ванкомицину, меропенему, клиндамицину, бензилпенициллину 10 ЕД.

Состояние при выписке удовлетворительное.

Выводы. Выявленный случай заражения *L. monocytogenes* связан с одной из наиболее частых кли-

нических форм листериоза – *листериоз* новорожденных. В данной возрастной группе наблюдается повышенный риск заражения листериозом в связи с недоразвитием клеточного звена иммунного ответа, который имеет решающее значение в патогенезе микроорганизмов, поражающих тканевые макрофаги и моноциты с последующей внутриклеточной персистенцией, образованием *L*-форм бактерий. Данный факт подтверждают данные лабораторных исследований – наличие лейкоцитоза, лимфоцитоза и моноцитоза в лейкоцитарной формуле. Повышение в лейкоцитарной формуле общего анализа крови показателей моноцитов – моноцитоз, является одним из определяющих маркеров листериозной инфекции. Значения гемоглобина находились в физиологических границах нормы, что характерно для инфекционных заболеваний.

В 2020 г. было опубликовано аналогичное описание редкого случая неонатального *листериоза* в Тульском регионе [11]. В данном исследовании были проанализированы эпизоды всех инфекционных заболеваний, вызванных *L. monocytogenes* за 2019 год на территории Тульской области. В выводах научной работы на основании результатов описания эпидемиологического анамнеза, клинических, лабораторных методов исследования были определены наиболее значимые диагностические критерии листериоза. Ввиду того, что появление каждого нового случая листериозной инфекции резко меняет эпидемиологическую ситуацию в регионе, необходимо уделять особое внимание всем возникающим эпизодам заболевания, описывать и учитывать их характерные особенности. Данная скрупулезная тактика, применяемая в изучении такого редкого и многогранного инфекционного заболевания, как листериоз, неизбежно будет способствовать расширению представлений и конкретизации основных алгоритмов диагностики и лечения листериозной инфекции в каждом определенном регионе Российской Федерации.

В работе «Редкие случаи листериоза на территории Тульской области» 2020 г. одними из основных особенностей листериоза были определены данные параклинических лабораторных методов исследования: в *общем анализе крови* (ОАК) – лимфоцитоз и моноцитоз, нормальный уровень или увеличение гемоглобина, повышение СОЭ; в коагулограмме – повышение показателей фибриногена, удлинение *активированного частичного тромбoplastинового времени* (АЧТВ), увеличение *протромбинового индекса* (ПТИ) и *международного нормализованного отношения* (МНО). Из эпидемиологических данных важными маркерами являются ослабление или нестойкость иммунитета у пациентов. В зоне риска находятся возрастные группы людей до 2 лет, в частности дети периода новорожденности, дети раннего возраста (до 2 месяцев), и пожилые пациенты, люди старческого возраста [11]. При изучении настоящего клинического случая неонатального *листериоза* в сентябре 2022

года в Тульском регионе – основные маркеры заболевания в основном были аналогичны, выделенным в обзоре 2020 года.

Стоит отметить, что наряду с достаточно большим спектром лабораторных и инструментальных исследований, в описываемом клиническом случае остается, как и в обзоре 2020 г., недостаточно изученной картина коагулограммы. Причиной этому может служить отсутствие рекомендаций по проведению лабораторного исследования свертывающей системы крови у больных неонатальным *листериозом* в стандартах оказания медицинской помощи [7]. Однако в связи с тем, что при листериозной инфекции часто нарушается функционирование свертывающей системы крови, что может приводить к гиперкоагуляции, тромботическим осложнениям вплоть до летального исхода во всех периодах заболевания, рекомендуется проводить лабораторный скрининг показателей коагулограммы у новорожденных при неонатальном листериозе.

Заключение. Описанный выше клинический случай неонатального *листериоза*, выявленный в Тульском областном перинатальном центре в сентябре 2022 г., подтверждает актуальность группы основных диагностических маркеров, которые были обнаружены и определены в результатах исследования, проведенного с использованием специальной интеллектуальной системы и данных о 224 пациентов с лабораторно-подтвержденным листериозом, зарегистрированных в период с 1995 по 2001 гг.

В Тульской области в течение прошедшего десятилетия выявлено стремительное снижение заболеваемости листериозом. Это может быть напрямую связано с его низкой выявляемостью, в первую очередь из-за недостатка лабораторного скрининга в лечебных учреждениях области. Данная ситуация опасна тем, что база данных не пополняется новыми клиническими случаями в полноценном объеме. В итоге это приводит к тому, что произвести достоверную оценку эпидемиологической обстановки по заболеваемости листериозом в области достаточно затруднительно.

Литература / References

1. Григорьев Ю.И., Честнова Т.В. Эпидемиологические аспекты изучения факторов, влияющих на вирулентность бактерий рода *Listeria* // Вестник новых медицинских технологий. 2002. № 1. С. 79–80 / Grigor'ev YuI, Chestnova TV. Epidemiologicheskie aspekty izucheniya faktorov, vliyayushchikh na virulentnost' bakteriy roda *Listeria* [Epidemiological aspects of studying factors that affect the virulence of *Listeria* bacteria]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2002. №1:79–80 Russian.
2. Домашенко О.Н., Гридасов В.А., Слюсарь Е.А., Матиско М.А. Листерии в патологии человека // Университетская клиника. 2017. № 4-1 (25). С. 51–54 / Domashenko ON, Gridasov VA, Slyusar' EA, Matisko MA. *Listeria* v patologii cheloveka [Listeria in Human Pathology University Hospital]. Universitetskaya klinika. 2017;4-1(25);51-4. Russian.
3. Ибрагимова М.А. Современные аспекты листериозной инфекции (обзор литературы) // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2016. № 1. С. 84–91 / Ibragimova M.A. Sovremennyye aspekty listerioznoy infekcii (obzor literatury) [Modern Aspects of *Listeria* Infection (Literature Review)]. Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachej. 2016;1:84-91. Russian.

4. Кладова О.В., Анджель А.Е., Компаниец Ю.В., Гришкевич Н.Л. К вопросу дифференциальной диагностики листериоза // Детские инфекции. 2019. Т. 18, №3. С. 61–66 / Kladova OV, Andzhel' AE, Kompaniec YUV, Grishkevich NL. K voprosu differencial'noj diagnostiki listerioza [On the issue of differential diagnosis of listeriosis]. Detskie infekcii. 2019;18(3):61–6. Russian.

5. Ковалев В.А., Филатов Н.Н., Алешина Е.Н., Симонова Е.Г. Заболеваемость листериозом в Российской Федерации // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №4. С. 509–517. DOI: 10.23888/HMJ201974509-517 / Kovalev VA, Filatov NN, Alechina EN, Simonova EG. Zabolevaemost' listeriozom v Rossijskoj Federacii [The incidence of listeriosis in the Russian Federation]. Nauka molodyh (Eruditio Juvenium). 2019;7(4):509-17. DOI: 10.23888/HMJ201974509-517. Russian.

6. Марданлы С.Г., Симонова Е.Г., Симонов В.В. Инфекции ToRCH-группы: клиническая лабораторная диагностика, эпидемиологический надзор и контроль. Москва, 2018. 239 с. / Mardanly SG, Simonova EG, Simonov VV. Infektsii ToRCH-gruppy: klinicheskaya laboratornaya diagnostika, epidemiologicheskij nadzor i kontrol' [ToRCH-group infections: clinical laboratory diagnostics, epidemiological surveillance and control]. Moscow; 2018. Russian.

7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. N 1560н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при листериозе тяжелой степени тяжести". / Prikaz Ministerstva zdravooxraneniya RF ot 24 dekabrya 2012 g. N 1560n "Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshchi detyam pri listerioze tyazhelej stepeni tyazhesti". Russian.

8. Солдатова С.Ю., Филатова Г.Л., Куликовская Т.С. Листериоз – эмерджентная инфекция с пищевым путем передачи // Вестник Нижневартковского государственного университета. 2019. № 2. С. 110–117 / Soldatova SYU, Filatova GL, Kulikovskaya TS. Listerioz – emerdzhentnaya infekciya s pishchevym putem peredachi [Listeriosis is an emerging foodborne infection.]. Vestnik Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo universiteta. 2019;2:110-7. Russian.

9. Федеральный закон от 30.03.1999 N 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» / Federal'nyj zakon ot 30.03.1999 N 52-FZ «O sanitarno-epidemiologicheskom blagopoluchii

naseleniya». Russian.

10. Хромущин В.А., Китанина К.Ю., Хромущин О.В. Алгебраическая модель конструктивной логики: монография. Тула: Изд-во ТулГУ, 2017. 245 с. / Hromushin VA, Kitagina KYU, Hromushin OV. Algebracheskaya model' konstruktivnoj logiki: monografiya [Algebraic model of constructive logic: monograph]. Tula: Izd-vo TulGU; 2017. Russian.

11. Честнова Т.В., Останин М.А., Марийко А.В., Карлова Л.Р., Руднева А.А., Хромущин В.А. Редкие случаи листериоза на территории Тульской области (клинический случай) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 87–91. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16612. / Chestnova TV, Ostanin MA, Mariyko AV, Karlova LR, Rudneva AA, Hromushin VA. Redkie sluchai listerioza na territorii Tul'skoy oblasti (klinicheskij sluchay) [Rare cases of listeriosis in the tula region (practical case)]. Journal of New Medical Technologies. 2020. №1:87-91. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16612. Russian.

12. Честнова Т. В. Системный анализ и управление микробиологическим мониторингом при листериозе. Дис. ... д.б.н. Тула, 2003. 289 с. / Chestnova TV. Sistemnyj analiz i upravlenie mikrobiologicheskim monitoringom pri listerioze [System analysis and management of microbiological monitoring in listeriosis] [dissertation]. Tula; 2003. Russian.

13. Честнова Т.В., Смольянинова О.Л., Игнаткова А.С. Возбудители зоонозных инфекций: современная этиологическая, эпидемиологическая, клиническая характеристика и микробиологическая диагностика: учеб. Пособие. Тула: Изд-во ТулГУ, 2019. 161с. / Chestnova TV, Smol'yaninova OL, Ignat'kova AS. Vozbuditeli zoonoznyh infekcij: sovremennaya etiologicheskaya, epidemiologicheskaya, klinicheskaya harakteristika i mikrobiologicheskaya diagnostika: ucheb. Posobie [Causative agents of zoonotic infections: modern etiological, epidemiological, clinical characteristics and microbiological diagnostics: textbook. Benefit]. Tula: Izd-vo TulGU; 2019. Russian.

14. McLauchlin J., Mitchell R.T., Smerdon W.J., Jewell K. Listeria monocytogenes and listeriosis: a review of hazard characterisation for use in microbiological risk assessment of foods // Int J Food Microbiol. 2004. Vol. 92, N1. P. 15–33 / McLauchlin J, Mitchell RT, Smerdon WJ, Jewell K. Listeria monocytogenes and listeriosis: a review of hazard characterisation for use in microbiological risk assessment of foods. Int J Food Microbiol. 2004;92(1):15-33.

Библиографическая ссылка:

Честнова Т.В., Протасеня А.Н., Новичков М.В. Случай неонатального листериоза на территории Тульской области (клинический случай) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 73–78. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-73-78. EDN MRJCKG.

Bibliographic reference:

Chestnova TV, Protaseniya AN, Novichkov MV. Sluchay neonatal'nogo listerioza na territorii Tul'skoy oblasti (klinicheskij sluchay) [A case of neonatal listeriosis in the Tula region (practical case)]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:73-78. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-73-78. EDN MRJCKG. Russian.

УДК: 616.94 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-79-83 EDN UXJYHO



СЕПСИС В СОВРЕМЕННОМ МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Ф.В. ИВАНОВ*, А.А. ЗАВРАЖНОВ**, И.А. РЕУТСКИЙ*, Б.Ю. ГУМИЛЕВСКИЙ*, Б.Н. КОТИВ*

*Военно-медицинская академия, ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, 194044, Россия

**Городская Мариинская больница, Литейный проспект, д. 56, г. Санкт-Петербург, 194014, Россия

Аннотация. Научных исследований в области клинической эпидемиологии сепсиса немного, зачастую они посвящены частным вопросам диагностики и лечения или выполнены на специфических группах пациентов и требуют систематического обновления. **Цель исследования.** Провести клинко-эпидемиологический анализ сепсиса в современной многопрофильной медицинской организации. **Материалы и методы исследования.** Истории болезни 93 пациентов с сепсисом, проходивших лечение в крупной многопрофильной больнице Санкт-Петербурга в 2021 году. **Результаты и их обсуждение.** Пациенты обследованного стационара – это люди преимущественно пожилого и старческого возраста (65,5%) примерно в равном половом соотношении. Как следствие высокого возраста, у трети пациентов встречались тяжелые сопутствующие заболевания. В подавляющем большинстве случаев сепсис являлся осложнением (93,5%) какого-либо другого заболевания. Внебольничные случаи сепсиса (73,2%) преобладали над внутрибольничными формами заболевания (26,8%). Чаще причиной сепсиса являлись легочные (33,3%) и урологические заболевания (23,7%), реже встречался абдоминальный сепсис (18,3%). Летальность при сепсисе составила 58%. Основной причиной смерти пациентов был синдром полиорганной недостаточности (29,6%). В структуре проявлений этого синдрома преобладали нарушения функционирования почек (67,7%) и легких (50,5%). Установлено, что шкала APACHE II является значимым прогностическим инструментом у пациентов с хирургическими и ангиогенными формами сепсиса. Применение шкалы SOFA у этой категории пациентов позволяет прогнозировать значительное увеличение вероятности летального исхода при оценке более 8 баллов. **Заключение.** Клинко-эпидемиологическая характеристика сепсиса в современной многопрофильной медицинской организации свидетельствует о высоком приоритете этой проблемы, диктует необходимость каждой медицинской организации вести свой регистр сепсиса и применять шкалы APACHE II и SOFA для оценки прогноза исхода у этой тяжелой категории больных.

Ключевые слова: сепсис, септический очаг, полиорганная недостаточность, оценка тяжести состояния, полиморбидность, регистр сепсиса.

SEPSIS IN A MODERN MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

F.V. IVANOV*, A.A. ZAVRAZHNOV**, I.A. REUTSKY*, B.Y. GUMILEVSKY*, B.N. KOTIV*

*Military Medical Academy, Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russia

**City Mariinsky Hospital, Liteyny Prospekt, 56, Saint Petersburg, 194014, Russia

Abstract. There are few scientific studies in the field of clinical epidemiology of sepsis, they are often devoted to specific issues of diagnosis and treatment or performed on specific groups of patients and require systematic updating. **Goal.** To conduct a clinical and epidemiological analysis of sepsis in a modern multidisciplinary medical organization. **Materials and methods of research.** Case histories of 93 patients with sepsis treated at a large multidisciplinary hospital in St. Petersburg in 2021. **Results.** The patients of the examined hospital are mainly elderly and senile people (65.5%) in approximately equal sex ratio. As a consequence of high age, one third of patients had severe concomitant diseases. In the vast majority of cases, sepsis was a complication (93.5%) of some other disease. Community-acquired cases of sepsis (73.2%) prevailed over nosocomial forms of the disease (26.8%). More often the cause of sepsis was pulmonary (33.3%) and urological diseases (23.7%), abdominal sepsis was less common (18.3%). Mortality in sepsis was 58%. The main cause of death of patients was multiple organ failure syndrome (29.6%). The structure of manifestations of this syndrome was dominated by impaired functioning of the kidneys (67.7%) and lungs (50.5%). It has been established that the APACHE II scale is a significant prognostic tool in patients with surgical and angiogenic forms of sepsis. The use of the SOFA scale in this category of patients makes it possible to predict a significant increase in the probability of a fatal outcome with an assessment of more than 8 points. **Conclusion.** The clinical and epidemiological characteristics of sepsis in a modern multidisciplinary medical organization indicates the high priority of this problem, dictates the need for each medical organization to maintain its own sepsis register and use the APACHE II and SOFA scales to assess the prognosis of outcome in this severe category of patients.

Keywords: sepsis, septic focus, multiple organ failure, assessment of the severity of the condition, polymorbidity, sepsis registry.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения в мире ежегодно сепсисом болеют до 30 млн человек, а около 8 млн больных ежегодно от него умирают [11]. Между тем, большинство научных исследований по проблеме сепсиса посвящены преимущественно частным вопросам диагностики и лечения либо проведены на специфических группах пациентов [5–8]. В то время как работ эпидемиологической направленности недостаточно, и они требуют

практически ежегодного обновления [2]. В связи с чем, и возникла необходимость проведения настоящего клинко-эпидемиологического исследования.

Цель исследования – провести клинко-эпидемиологический анализ сепсиса в современной многопрофильной медицинской организации.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 93 историй болезни пациентов, которые находились на лечении в Городской

Мариинской больницы (Санкт-Петербург) в 2021 г. Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие 2-х и более признаков синдрома системного воспалительного ответа; наличие 2-х и более баллов по шкале SOFA; превышение уровней прокальцитонина или С-реактивного белка в крови выше верхней границы нормы минимум в 2 раза. При статистической обработке данных использовались методы описательной статистики (точный критерий Фишера, критерий Вилкоксона, среднее, ошибка среднего, медиана, 1 квартиль, 3 квартиль) с помощью программы Statistica 12.0.

Результаты и их обсуждение. Проведен анализ лечения пациентов с сепсисом в Городской Мариинской больнице, которая является многопрофильным центром, оказывающей экстренную и неотложную медицинскую помощь жителям центральной части и других районов Санкт-Петербурга (более 500 000 человек). Ежегодно в больнице проходят лечение более 80 000 пациентов. В хирургических отделениях, насчитывающих более 600 коек, ежегодно выполняется около 25 000 операций.

Подавляющее большинство пациентов Мариинской больницы составляют пациенты пожилого и старческого возраста в приблизительно равном соотношении полов (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов с сепсисом по полу и возрасту

Возраст	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
до 50 лет	7 (14,3)	8 (18,2)	15 (16,1)
51-60 лет	13 (26,5)	4 (9,1)	17 (18,3)
61-70 лет	16 (32,6)	10 (22,7)	26 (27,9)
71-80 лет	10 (20,4)	11 (25)	21 (22,6)
старше 80 лет	3 (6,2)	11 (25)	14 (15,1)
Итого	49 (100)	44 (100)	93 (100)

В исследуемой группе преобладали пациенты пожилого и старческого возраста (65,5%). Соотношение пациентов по полу составило 52,7% мужчин и 47,3% женщин. Среди мужчин преобладали пациенты в возрасте от 51 до 80 лет, а среди женщин пациенты в возрасте от 61 года и старше.

В обследованной группе больных у 6 (6,5%) пациентов сепсис являлся первичным заболеванием, а у остальных 87 (93,5%) пациентов он являлся осложнением разнообразной острой соматической патологии. Обследованные пациенты оказались разнородными по клиническим формам и происхождению сепсиса. Распределение пациентов с сепсисом в зависимости от клинической формы и источника заболевания представлено в табл. 2.

Внебольничные случаи сепсиса преобладали над внутрибольничными формами, их количество составило: 68 (73,2%) и 25 (26,8%) случаев соответственно. В изученной группе пациентов преобладала легочная (33,3%) и урологическая (23,7%) патология. Реже

встречался абдоминальный сепсис (18,3%), среди которого самыми часто встречающимися оказались перитонеальные формы острых и хронических заболеваний живота (64,7%). Несмотря на обилие инвазивных диагностических и лечебных методик в современном многопрофильном стационаре, ангиогенный сепсис оказался самым редким и выявлен только в 7,5%. Среди внебольничных видов сепсиса преобладали легочный (32,3%), урологический (30,8) и хирургические формы (19,1%) заболевания. Это обусловлено госпитализацией пациентов с внебольничной пневмонией, обострением хронических заболеваний почек и инфекцией мягких тканей. В то время как среди внутрибольничных видов сепсиса чаще всего встречались абдоминальные (44%) и легочные (36%) формы при операциях на груди и животе.

Таблица 2

Частота встречаемости сепсиса в соответствии с классификацией М.В. Гринева (2001)

Вид сепсиса	Число пациентов, n (%)		
	Внебольничный сепсис	Внутрибольничный сепсис	Всего
Легочный	22 (32,4)	9 (36)	31 (33,3)
Урологический	21 (30,9)	1 (4)	22 (23,7)
Абдоминальный:	6 (8,8):	11 (44):	17 (18,3)
а) перитонеальный	5 (83,4)	6 (54,5)	11 (64,7)
б) интестинальный	–	3 (27,3)	3 (17,6)
с) билиарный	–	2 (18,2)	2 (11,8)
д) панкреатогенный	1 (16,6)	–	1 (5,9)
Общехирургический*	13 (19,1)	3 (12)	16 (17,2)
Ангиогенный	6 (8,8)	1 (4)	7 (7,5)
Итого	68 (100)	25 (100)	93 (100)

Примечание: * – подразумеваются септические осложнения абсцессов и флегмон мягких тканей [1]

Из 93 изученных в исследовании случаев сепсиса течение 11 (11,8%) осложнилось септическим шоком. Зависимость тяжести сепсиса от локализации источника сепсиса представлена ниже (табл. 3).

Таблица 3

Локализация источников сепсиса

Локализация источника	Число пациентов, n (%)		
	Сепсис, n (%)	Септический шок, n (%)	Всего
Грудная полость	29 (35,4)	2 (18,2)	31 (33,3)
Мочевая система	21 (25,6)	1 (9,1)	22 (23,7)
Брюшная полость	11 (13,4)	6 (54,5)	17 (18,3):
Мягкие ткани	14 (17,1)	2 (18,2)	16 (17,2)
Сосудистая система	7 (8,5)	–	7 (7,5)
Итого	82 (100)	11 (100)	93 (100)

Чаще всего септический шок возникал у пациентов с абдоминальными формами сепсиса (54,5%) и одинаково часто при локализации источника в грудной полости или мягких тканях (18,2%). Несмотря на

обилие урологического сепсиса в общей структуре заболеваемости септическим шоком осложнилась состояние только у одного пациента (9%).

Обследованным пациентам проведена оценка тяжести состояния по шкале *APACHE II* в день выявления сепсиса. При сопоставлении тяжести состояния пациентов с летальностью получены следующие данные (табл. 4).

Таблица 4

Распределение пациентов с сепсисом в зависимости от тяжести состояния и летальности

Градация тяжести	Число больных		<i>APACHE II</i> , баллы	Летальность, %
	Абсолютное число	%		
Сепсис	82	88,2	15 (12; 20)	56
Септический шок	11	11,8	17 (12,5; 24)	72,7
Итого	93	100	15 (12; 20)	58

Относительная небольшая доля пациентов с септическим шоком, при которой средний балл по шкале *APACHE II* составил 17 (12,5; 24) единиц, характеризовалась высоким уровнем летальности (72,7%). Средняя выявленная летальность при сепсисе в 58% существенно не отличалась от данных других авторов, указывающих на её размах от 30,6 до 80,4% [3].

Анализ летальности при сепсисе в зависимости от локализации септического очага в сравнении с данными литературы приведен в табл. 5.

Таблица 5

Летальность при сепсисе в зависимости от локализации септического очага

Локализация источника сепсиса	Оценка тяжести состояния и летальности				
	Фактические данные			Данные литературы [4]	
	<i>APACHE II</i> , баллы (выжившие) <i>Me</i> (1Q; 3Q)	<i>APACHE II</i> , баллы (умершие) <i>Me</i> (1Q; 3Q)	Летальность, %	<i>APACHE II</i> , баллы (<i>M±m</i>)	Летальность, %
Грудная полость	13 (11; 18)	15 (12; 21)	67,7	19,1±1,3	60,0
Мочевая система	17 (15,5; 20)	17 (13; 18,5)	45,4	14,4±1,05	31,6
Брюшная полость	17 (12; 20)	17 (13; 18,5)	82,3	13,5±0,8	54,1
Мягкие ткани	11,5 (10; 13,5)	17 (13; 20)*	37,5	12,8±1,5	33,3
Сосудистое русло	11 (7,8; 14)	22 (18; 24,5)*	42,8	н/д	н/д

Примечание: * – значимые различия между группами по точному критерию Фишера

Оценка тяжести состояния и летальности показала, что оценка состояния пациентов в первые сутки после выявления септического состояния по шкале *APACHE II* является хорошим прогностическим инструментом для пациентов с хирургическими и ангиогенными формами сепсиса. Так, межквартильный раз-

мах баллов в группе выживших пациентов с хирургическим сепсисом находился в диапазоне (10-13,5), в то время как у пациентов с летальным исходом от 13 до 20. Не пересекались и межгрупповые диапазоны у выживших и умерших при развитии ангиогенного сепсиса. Между тем, при прогнозировании исхода у пациентов с полостными формами сепсиса шкала *APACHE II* оказалась неинформативной, что вероятно обусловлено высоким уровнем летальности в этих группах при непродолжительных сроках лечения до определившегося исхода в среднем от 1 до 5 суток.

Максимальная летальность выявлена при локализации септического очага в брюшной полости (82,3%), несколько меньшей она была при локализации очага в грудной полости (67,7%). Расхождение в уровне летальности по сравнению с данными Руднова В.А. (1995) вероятно можно объяснить увеличением сложности и продолжительности оперативных вмешательств за последние 25 лет, что привело к росту частоты сепсиса и, как следствие, летальности при нем.

Была проведена диагностика органических расстройств и их тяжесть по шкале *SOFA* и сопоставлена с летальным исходом (табл. 6).

Таблица 6

Летальность пациентов с сепсисом в зависимости от оценки по шкале *SOFA*

Баллы по <i>SOFA</i>	Число пациентов, n (%)	Летальность, %	
		Фактическая, %	Данные литературы, % [9]
0-2	24 (25,8)	45,8	до 9
3-5	29 (31,1)	48,2	до 22
6-8	17 (18,2)	53	до 38
9-12	19 (20,4)	84,2	до 69
13-20	4 (4,3)	100	более 83

Установлено, что при оценке степени тяжести органических расстройств до 8 баллов летальность составляла около 50%, а при достижении тяжести состояния по шкале *SOFA* в 9 баллов она существенно возрастала (84,2%) и достигала максимального уровня при 13 баллах и выше. Расхождение вычисленных уровней летальности с данными *Akim A.* (2017) можно объяснить высокой степенью тяжести пациентов на момент госпитализации: в группе пациентов с тяжестью органических расстройств от 0 до 2 баллов по шкале *SOFA* средняя оценка по шкале *APACHE II* составила от 11 до 19 баллов.

По данным результатов патологоанатомических исследований проанализированы причины гибели пациентов с сепсисом. Частота отдельных патологических синдромов у изучаемой группы больных представлена в табл. 7. Анализ связи причины смерти от уровня *SOFA* позволил установить, что при количестве баллов от 0 до 8 неблагоприятный исход от интоксикации и тромбозомболии легочной артерии наступал чаще, 64,3% против 35,7% ($p<0,05$) и 100% против 0% ($p<0,05$) соответственно.

Таблица 7

Причины смерти пациентов с сепсисом

Причина гибели	Число больных, n (%)	Оценка степени тяжести по шкале SOFA	
		0-8 баллов	9-20 баллов
Полиорганная недостаточность	16 (29,6)	9 (56,3)	7 (43,7)
Интоксикация	14 (25,9)	9 (64,3)*	5 (35,7)
Острая сердечная недостаточность	8 (14,8)	4 (50)	4 (50)
Отек головного мозга	7 (13)	4 (57)	3 (43)
Тромбоз легочной артерии	5 (9,2)	5 (100)*	0 (0)
Отек легких	2 (3,7)	1 (50)	1 (50)
Гипостатическая пневмония	2 (3,7)	2 (100)	0 (0)

Примечание: * – значимые различия между группами по точному критерию Фишера

Из 11 пациентов с септическим шоком 8 человек погибли (72,7%). Причинами гибели пациентов с септическим шоком являлись: интоксикация – 3 (37,5%); полиорганная недостаточность – 2 (25%); острая сердечная недостаточность, пневмония и отек легких по 1 (12,5%) больному. Учитывая первостепенную роль полиорганной недостаточности среди причин гибели пациентов с сепсисом, её структура была детализирована (табл. 8). Выявленное преобладание в обследуемой выборке пациентов урологических и легочных форм сепсиса соотносится с наибольшей частотой встречаемости острой почечной недостаточности (67,7%) и острой дыхательной недостаточности (50,5%) в структуре полиорганной недостаточности.

Таблица 8

Структура синдрома полиорганной недостаточности у пациентов с сепсисом

Патологический синдром	Частота развития, %
Острая почечная недостаточность	67,7
Острая дыхательная недостаточность	50,5
Мозговая недостаточность	46,2
ДВС-синдром	37,6
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	36,5
Острая печеночная недостаточность	27,9

Учитывая преобладание в обследуемой выборке пациентов пожилого и старческого возраста, необходимо рассмотреть структуру сопутствующей патологии, которая выявлена у 86 (92,4%) пациентов. Средний балл индекса коморбидности Чарлсона составил $5,25 \pm 0,22$ единиц. Частота встречаемости и структура коморбидной патологии представлена в табл. 9.

Наибольшая смертность отмечена среди лиц, имеющих сопутствующую патологию органов брюшной полости, хронический панкреатит (77,4%), хронический холецистит (66,6%). Среднее время нахождения больных сепсисом в отделении реанимации и интенсивной терапии составило $7,4 \pm 0,7$ дня, но у пациентов с внутрибольничным сепсисом этот показатель достоверно возрастал до $10,7 \pm 2$ дня ($p < 0,05$), в то

время как длительность лечения пациентов с внебольничным сепсисом составила $6,1 \pm 0,6$ дня.

Таблица 9

Структура и частота коморбидной патологии у пациентов с сепсисом

Коморбидная патология	Число случаев, n (%)	Летальность, n (%)
Ишемическая болезнь сердца	38 (40,8)	22 (57,9)
Пиелонефрит	34 (36,5)	20 (58,8)
Хронический панкреатит	31 (33,3)	24 (77,4)
Цереброваскулярная болезнь	27 (29)	13 (48,1)
Хронический холецистит	18 (19,3)	12 (66,6)
Сахарный диабет	11 (11,8)	5 (45,4)
Онкологические болезни	7 (7,5)	7 (100)

Заключение. Пациенты, вошедшие в исследование – это люди преимущественно пожилого и старческого возраста примерно в равном половом соотношении. Практически у трети пациентов встречались сопутствующие заболевания, такие как, ишемическая болезнь сердца (40,8%), пиелонефрит (36,5%) и хронический панкреатит (33,3%). В подавляющем большинстве случаев сепсис являлся осложнением какого-либо другого заболевания. Внебольничные случаи сепсиса преобладали над внутрибольничными формами заболевания. Чаще встречались легочные и урологические формы заболевания, реже встречался абдоминальный сепсис, среди которого наиболее часто наблюдалась перитонеальная форма. Основными местами локализации септического очага являлись грудная полость и мочеполовая система. Выявленная летальность при сепсисе в 58% существенно не отличалась от данных других авторов [3,10,12]. Установлено, что шкала APACHE II является высокоточным прогностическим инструментом при работе с пациентами с хирургическими и ангиогенными формами сепсиса. При оценке степени тяжести органических расстройств по шкале SOFA в пределах 8 баллов летальность составляла около 50%, а при достижении тяжести состояния в 9 баллов она существенно возрастала (84,2%). Основной причиной гибели пациентов был синдром полиорганной недостаточности (29,6%). В структуре проявлений этого синдрома преобладали нарушения функционирования почек и легких.

Несмотря на высокий уровень развития современных технологий проведения эпидемиологических исследований, глобальная задача по регистрации сепсиса в мире по-прежнему не решена [2,3,10,12]. Проведенное эпидемиологическое исследование вновь подтвердило сделанный ранее вывод о необходимости каждой медицинской организации в силу напряжённой эпидемиологической обстановкой, микробиологических особенностей, обилия клинической информации, необходимой для постановки диагноза и оценки тяжести состояния, длительного наблюдения пациентов, перенёсших сепсис создать и

вести свой регистр сепсиса [2].

Литература / References

1. Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. СПб.-М., 2001. 315 с. / Grinev MV, Gromov MI, Komrakov VE. Khirurgicheskiy sepsis [Surgical sepsis]. SPb.-M.; 2001. Russian.
2. Гумилевский Б.Ю., Иванов Ф.В. Обоснование формы и необходимости создания и ведения регистра сепсиса // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020. № 2(70). С. 217–221 / Gumilevskiy BYu, Ivanov FV. Obosnovanie formy i neobkhodimosti sozdaniya i vedeniya registra sepsisa [Justification of the form and the need to create and maintain a sepsis registry]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. 2020;2(70):217–21. Russian.
3. Носкова О.А., Анганова Е.В., Гвак Г.В., Савилов Е.Д. Эпидемиологические аспекты сепсиса // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. № 5. С. 121–126 / Noskova OA, Anganova EV, Gvak GV, Savilov ED. Epidemiologicheskie aspekty sepsisa [Epidemiological aspects of sepsis]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2018;5:121–6. Russian.
4. Руднов В.А. Оценка тяжести состояния при сепсисе и септическом шоке // Анестезиол. и реаниматол. 1995. №6. С. 9–12 / Rudnov VA. Otsenka tyazhesti sostoyaniya pri sepsise i septichestkom shoke [Assessment of the severity of the condition in sepsis and septic shock]. Anesteziol. i reanimatol. 1995;6:9–12. Russian.
5. Чирский В.С., Юзвинкевич А.К., Андреева Е.А. Критерии морфологической диагностики сепсиса // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018. № 4(64). С. 66–71 / Chirskiy VS, Yuzvinkevich AK, Andreeva EA. Kriterii morfologicheskoy diagnostiki sepsisa [Criteria for the morphological diagnosis of sepsis]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. 2018;4(64):66–71. Russian.
6. Чирский В.С., Юзвинкевич А.К., Андреева Е.А. Особенности патологоанатомической диагностики граммотрицательного и грамположительного сепсиса // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 4(68). С. 17–21 / Chirskiy VS, Yuzvinkevich AK, Andreeva EA. Osobennosti patologo-anatomicheskoy diagnostiki gramotritsatel'nogo i grampolozhitel'nogo sepsisa [Features of pathoanatomical diagnosis of gram-negative and gram-positive sepsis]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. 2019;4(68):17–21. Russian.
7. Юркин А.К. Наиболее вероятные причины летального исхода при различных неотложных состояниях у иммунокомпрометированных больных гемобластозами, осложненными сепсисом после проведения полихимиотерапии // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 1(65). С. 84–90 / Yurkin AK. Naibolee

veroyatnye prichiny letal'nogo iskhoda pri razlichnykh neotlozhnykh sostoyaniyakh u immunokomprometirovannykh bol'nykh gemoblastozami, oslozhnennymi sepsisom posle provedeniya polikhimioterapii [The most probable causes of death in various emergency conditions in immunocompromised patients with hemoblastoses complicated by sepsis after polychemotherapy]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. 2019;1(65):84–90. Russian.

8. Юркин А.К. Оценка показателей клеточного и гуморального иммунитета при лечении различных видов сепсиса у иммунокомпрометированных больных гемобластозами // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 2(66). С. 43–47 / Yurkin AK. Otsenka pokazateley kletochnogo i gumoral'nogo immuniteta pri lechenii razlichnykh vidov sepsisa u immunokomprometirovannykh bol'nykh gemoblastozami [Evaluation of indicators of cellular and humoral immunity in the treatment of various types of sepsis in immunocompromised patients with hemoblastoses]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii. 2019;2(66):43–7. Russian.

9. Akim A. Low rates of rapid SOFA (qSOFA) in predicting severe sepsis and mortality – a prospective study of patients admitted to the emergency Department with an infection // Scand. J. Trauma Resusc Emerg Med. 2017. Vol. 25, N1. P. 56 / Akim A. Low rates of rapid SOFA (qSOFA) in predicting severe sepsis and mortality – a prospective study of patients admitted to the emergency Department with an infection. Scand. J. Trauma Resusc Emerg Med. 2017;25(1):56.

10. Redkin I.V., Lopatin A.F., Yavorovskiy A.G., Likhvantsev V.V. Supplementation therapy with Antithrombin Drugs in the Combined Treatment of Sepsis // General Reanimatology. 2019. Vol. 15, No 5. P. 34–43 / Redkin IV, Lopatin AF, Yavorovskiy AG, Likhvantsev VV. Supplementation therapy with Antithrombin Drugs in the Combined Treatment of Sepsis. General Reanimatology. 2019;15(5):34–43. Russian.

11. Rhodes A. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // Intensive Care Med. 2017. Vol. 43. P. 304–377 / Rhodes A. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43:304–77.

12. Tyurin I.N., Avdeikin S.N., Protchenko D.N. Epidemiology of Sepsis in Patients Admitted to the Intensive Care Unit of a Multi-Specialty Hospital (Experimental Study) // General Reanimatology. 2019. Vol. 15, № 4. P. 42–57 / Tyurin IN, Avdeikin SN, Protchenko DN. Epidemiology of Sepsis in Patients Admitted to the Intensive Care Unit of a Multi-Specialty Hospital (Experimental Study). General Reanimatology. 2019;15(4):42–57.

Библиографическая ссылка:

Иванов Ф.В., Завражнов А.А., Реутский И.А., Гумилевский Б.Ю., Котив Б.Н. Сепсис в современном многопрофильном стационаре // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 79–83. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-79-83. EDN UXJYHO.

Bibliographic reference:

Ivanov FV, Zavrazhnov AA, Reutsky IA, Gumilevskiy BY, Kotiv BN. Sepsis v sovremennom mnogoprofil'nom statsionare [Sepsis in a modern multidisciplinary hospital]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:79–83. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-79-83. EDN UXJYHO. Russian.

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

УДК: 612.117.7 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-84-88 EDN PDQYSI



ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ НА ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКУЮ ПОДВИЖНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ СТРЕССЕ РАЗЛИЧНОЙ МОДАЛЬНОСТИ

О.И. БУЛАНОВА, С.Б. ЕГОРКИНА, А.А. СОЛОВЬЕВ, В.А. КУЗЕЛИН

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
ул. Коммунаров, д. 281, г. Ижевск, 426034, Россия

Аннотация. *Цель исследования* – изучить влияния динамической электронеуростимуляции на электрофоретическую подвижность эритроцитов при стрессе различной модальности (иммобилизационный, оксидативный и их сочетание). *Материалы и методы исследования.* Эксперименты проводились на половозрелых беспородных крысах – самках. Иммунизацию осуществляли двух часовой фиксацией животных к лабораторным станкам ежедневно в течение 30 дней. Оксидативный стресс моделировали внутрибрюшинным введением аллоксана в дозе 170 мг/кг массы тела однократно. Сочетанное воздействие осуществляли аллоксаниндуцированной гипергликемией с иммобилизацией животных. До начала экспериментов крыс делили на опытную и контрольную группы по 11 животных в каждой. Опытной группе животных ежедневно проводили динамическую электронеуростимуляцию (аппаратом ДиаДЭНС-ПКМ), плотно прикладывая электроды прибора на хвост животного на 10 минут с частотой 77 Гц. Контрольной группе животных в аналогичных условиях накладывали не включенный прибор. *Результаты и их обсуждение.* При определении электрофоретической подвижности эритроцитов в этих условиях была выявлена однонаправленность изменений, а именно, снижение этого показателя в крови крыс контрольной группы по сравнению со значениями у интактных животных. *Заключение.* Применение динамической электронеуростимуляции (у животных опытной группы) во всех сериях опытов, сопровождалось повышением активности эритроцитов.

Ключевые слова: электрофоретическая подвижность, динамическая электронеуростимуляция, стресс различной модальности.

EVALUATION OF THE EFFECT OF DYNAMIC ELECTRONEUROSTIMULATION ON THE ELECTROPHORETIC MOBILITY OF ERYTHROCYTES UNDER STRESS OF VARIOUS MODALITIES

O.I. BULANOVA, S.B. YEGORKINA, A.A. SOLOVIEV, V.A. KUZELIN

Izhevsk State Medical Academy, Kommunarov Str., 281, Izhevsk, 426034, Russia

Abstract. *The research purpose* is to study the effects of dynamic electroneurostimulation on the electrophoretic mobility of erythrocytes under stress of various modalities (immobilization, oxidative and their combination). *Materials and methods of research.* The experiments were carried out on sexually mature mongrel female rats. Immobilization was carried out by two-hour fixation of animals to laboratory machines daily for 30 days. Oxidative stress was modeled by intraperitoneal administration of alloxan at a dose of 170 mg/kg of body weight once. The combined effect was carried out by alloxan-induced hyperglycemia with immobilization of animals. Prior to the experiments, the rats were divided into experimental and control groups of 11 animals each. The experimental group of animals underwent dynamic electroneurostimulation daily (with the DiaDENS-PCM apparatus), tightly applying the electrodes of the device to the tail of the animal for 10 minutes at a frequency of 77 HZ. The control group of animals under similar conditions was given an unplugged device. *Results and its discussion.* When determining the electrophoretic mobility of erythrocytes under these conditions, unidirectional changes were revealed, namely, a decrease in this indicator in the blood of control group rats compared with the values in intact animals. *Conclusion.* The use of dynamic electroneurostimulation (in animals of the experimental group) in all series of experiments was accompanied by an increase in the activity of red blood cells.

Keywords: electrophoretic mobility, dynamic electroneurostimulation, stress of various modality.

Стресс является одной из наиболее распространенных проблем в жизни человека и может рассматриваться как преморбидный фактор риска формирования психосоматических болезней, к которым относятся современные «болезни цивилизации» [15,16,22,26]. Известно, что стресс-реакция формируется за счет активации гипоталамо-гипофизарно-

надпочечникового комплекса и сопровождается разнообразными гуморально-гормональными ответами, направленность которых определяется видом стрессора и длительностью действия (физ. стрессоры, психологические, иммобилизационные, окислительные, острые, хронические и др.) [4,8,12,14]. На реализацию стрессовых реакций, несмотря на схо-

жесть нейроэндокринных механизмов, может влиять как модальность стрессора, так и особенности реактивности организма, связанные в основном с индивидуальной устойчивостью к стрессу [1-3,10,29].

Развитие стресс-индуцированной реакции сопровождается сдвигом ряда гомеостатических констант: изменением газового состава крови (гипоксия), уровня энергетических субстратов (гипогликемия) и др. [18-20,22]. К этой категории относится сахарный диабет, который по современным представлениям представляет собой хронический гипергликемический и метаболический (оксидативный) стресс [2,3,6,19,26].

Одним из серьезных нарушений, возникающих при стресс-реакциях, является изменение гемореологического состояния [23,30,31]. В работах Дерюгиной А.В., Корягина А.С., Копылова С.В., Таламанова М.Н. показано, что через мембранные системы клеток, в частности через мембраны эритроцитов опосредованно реализуются отрицательные эффекты стресса [17,24,25]. Биологическое состояние клеточной мембраны связано напрямую с поверхностным зарядом, о наличии которого можно характеризовать *электрофоретическую подвижность* (ЭФП) [13,14]. Анализ электрофоретической подвижности эритроцитов позволяет проследить влияние стрессовых факторов на организм от начала воздействия до их окончания [26].

Поиск новых подходов к уменьшению тяжести или предотвращению негативных последствий стрессовых воздействий является актуальной задачей медицины [9,21,27,28]. На сегодняшний день перспективным в этом направлении является разработка новых, неинвазивных, доступных и эффективных медицинских технологий, одной из которых может быть *динамическая электронейроадаптивная стимуляция* (ДЭНАС) [5-7].

Метод электронейроадаптивной стимуляции – это воздействие на определенные участки тела через кожу. Нейроадаптивная стимуляция основана на многоуровневых рефлекторных и нейрохимических реакциях, запускающих каскад регуляторно-приспособительных механизмов в организме.

Динамическая электронейроадаптивная стимуляция – официально одобрена Министерством здравоохранения (регистрационное удостоверение № ФС-2005/004 от 04 марта 2005 года).

Цель исследования – оценить влияние динамической электронейростимуляции на электрофоретическую подвижность эритроцитов крыс при иммобилизационном стрессе, аллоксан-индуцированной гипергликемии и при сочетании иммобилизации с аллоксановой гипергликемией.

Материалы и методы исследования. В эксперимент брали половозрелых беспородных крыс – самок, которые в результате тестирования методом «открытое поле» (Коплик Е.В. и др., 2002 г.) были классифицированы как стресс – пассивные животные [11,12]. Содержание, уход за животными и вывод их из эксперимента осуществляли в соответствии с «Международными рекомендациями по про-

ведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» (1985), 11-ой статьёй Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199. Легитивность работы подтверждена комитетом по биомедицинской этике Ижевской государственной медицинской академии, № 732 от 08.02.2022 г.

В рамках данной работы были выполнены следующие серии: В 1-й серии иммобилизационный стресс моделировали 2хчасовой фиксацией животных к лабораторным планшетам брюшком кверху на протяжении 30 суток.

Для моделирования оксидативного стресса однократно вводили внутривенно аллоксан в дозе 170 мг/кг массы тела животного по методике Н.А. Пальчиковой и соавт., 1987 г. (2 серия опытов)

3-я серия эксперимента проводилась при сочетанном воздействии оксидативного стресса с иммобилизацией животных.

Крыс делили на опытную и контрольную группы по 11 животных в каждой перед началом экспериментов. Для сравнения результатов в каждой серии использовали группу интактных, которых не подвергали воздействию. Крысам опытной группы прикладывали аппарат ДЭНАС на хвост в течение 10 минут при частоте 77 Гц. У контрольной группы животных использовали невключенный прибор в одинаковых условиях.

Анализ электрофоретической подвижности эритроцитов проводили во всех сериях опытов, который измеряли микроэлектрофорезом по методике А.А. Соловьева (Патент РФ № 2168176 «Способ микроэлектрофореза клеток крови и клеток эпителия и устройство для его осуществления» от 07.05.2001). С помощью комплекса «Цитоэксперт» (свидетельство РФ от 14.06.05 № ФС 022-2005/174405) определяли активность клеток [19]. У интактных крыс электрофоретическую подвижность исследовали в фосфатном буфере без инкубации (фон).

После окончания опытов в крови крыс каждой серии определяли количество *11-гидрокортикостероидов* (11-ОКС) по методу А.Г. Резникова, содержание глюкозы определяли глюкозооксидантным способом («Vital Diagnostics», Санкт-Петербург, Россия), с помощью наборов БиоЛА-Тест (PLIVA, Чехия) оценивали уровень гликозилированного гемоглобина. Активность процессов *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) в плазме крови устанавливали по содержанию продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой, определяемым с помощью тест-набора (ЗАО «АГАТ», Россия). Об уровне антиоксидантной защиты в плазме крови судили по содержанию каталазы в крови по методу М.А. Королюка и др.

Статистическое исследование осуществляли с помощью статистического пакета R версии 4.0.2. (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Для анализа полученных результатов использовали методы описательной статистики переменных, в которых применяли среднее и стандартное отклонение ($M \pm Sd$). С помощью теста Шапиро-Уилка оце-

нивали нормальность распределения. *U*-критерий Манна-Уитни применяли для сравнения групп. При значениях $p \leq 0,05$ результаты считались статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение. Первая серия опытов проводилась в модели хронического иммобилизационного стресса, состоятельность которой подтверждалось повышением количества 11-ОКС в сыворотке крови экспериментальных животных контрольной до $671,8 \pm 19,09$ мкг/л и опытной групп до $352,6 \pm 23,1$ ($p < 0,0001$) по сравнению с интактной. Хроническая изолированная иммобилизация вызывала снижение электрофоретической подвижности эритроцитов на 56% в контрольной группе крыс, по сравнению с интактной ($1,4 \pm 0,07$ мкм/с). Применение динамической электростимуляции в этих условиях сопровождалось повышением этого показателя на 208% по сравнению с интактной группой и на 69% – с контрольной (рис. 1).

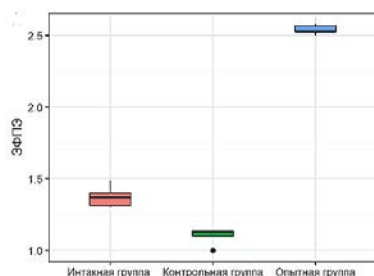


Рис. 1. Электрофоретическая подвижность эритроцитов при иммобилизационном стрессе

Вторая серия опытов проводилась в модели оксидативного стресса, состоятельность которой свидетельствовало повышение 11-ОКС до $252,8 \pm 25,13$ мкг/л по сравнению с интактными ($p < 0,0001$), изменение содержания молекулярных продуктов перекисного окисления липидов в крови экспериментальных животных, а именно повышение ТБК – активных продуктов в 4 раза по сравнению с интактной группой. Исследование активности компонентов антиоксидантной системы при этом показало уменьшение каталазы у этих животных на 30,4% ($p \leq 0,05$).

Внутрибрюшинное введение аллоксана сопровождалось развитием гипергликемии – уровень глюкозы увеличивался до $14,8 \pm 0,26$ ммоль/л и повышение гликозилированного гемоглобина до $10,3 \pm 0,16$ мкмоль /фруктозы/г Hb по сравнению с животными интактной группы $5,1 \pm 0,01$ ммоль/л и $4,8 \pm 0,01$ мкмоль /фруктозы/г Hb соответственно. При этом у животных наблюдались клинические проявления сахарного диабета: снижение массы тела, полиурия, полидипсия и др. (4).

ЭФПЭ в серии опытов с введением аллоксана изменялось следующим образом – в контрольной группы на 30% снижалось по сравнению с интактной ($1,5 \pm 0,07$ мкм/с), динамическая электростимуляция (опытная группа) приводила к повышению на 93% по сравнению с интактной группой и на 57, 1% – с контрольной (рис. 2).

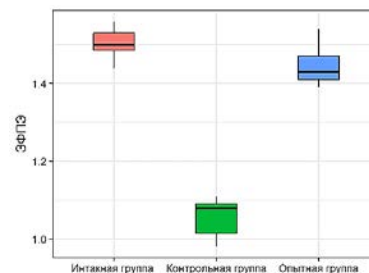


Рис. 2. Электрофоретическая подвижность эритроцитов при оксидативном стрессе

В третьей серии опытов – при сочетанном воздействии оксидативного стресса с иммобилизацией животных наблюдались однонаправленные изменения показателей в сыворотке крови, полученные в предыдущих сериях, а именно увеличение гормонов стресса 11-ОКС на 49% в контрольной группе, повышение глюкозы на 43,9%, гликированного гемоглобина на 35,6%, ТБК – активные продукты на 64,4% и снижение каталазы – на 26,1% по сравнению с соответствующими данными у интактных животных.

В серии сочетанного воздействия ЭФПЭ в контрольной группе снизилась на 34% по сравнению с интактной группой. Применение ДЭНС приближало величину этого показателя к уровню интактных животных, увеличивая его на 99,9% и на 60% по сравнению с группой контроля (рис. 3).

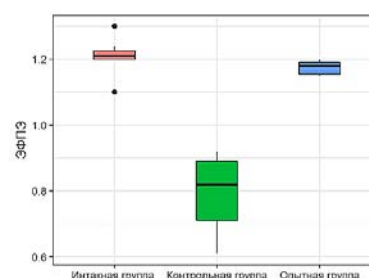


Рис. 3. Электрофоретическая подвижность эритроцитов при сочетанном воздействии оксидативного стресса с иммобилизацией

Заключение. При анализе полученных показателей электрофоретической подвижности эритроцитов в моделях стресса различной модальности (иммобилизационный, оксидативный и их сочетании) была выявлена однонаправленность изменений, а именно, снижение этого показателя в крови крыс контрольной группы по сравнению со значениями у интактных животных. Применение динамической электростимуляции (у животных опытной группы) во всех сериях опытов, сопровождалось повышением активности эритроцитов. Этот показатель постепенно нормализовался и становился выше не только в сравнении с контрольной группой, но и приближался к показателям интактной группы животных. На основании полученных результатов можно предположить, что ДЭНС обладает стресс-лимитирующим эффектом, а также гипогликемическим действием и антирадикальной активностью, повышает синтез ферментов антиоксидантной си-

стемы, что способствует запуску защитно-адаптивных реакций организма.

Литература / References

1. Абрамова А.Ю., Козлов А.Ю., Перцов А.Ю. Динамика изменений ноцицептивных порогов у крыс при многократных стрессорных воздействиях // Академический журнал Западной Сибири. 2015. Т. 11, № 1. С. 61–62 / Abramova AYU, Kozlov AYU, Pertsov SS. Dinamika izmeneniy notsitseptivnykh porogov u krysv pri mnogokratnykh stressornykh vozddeystviyakh [Dynamics of changes in nociceptive thresholds in rats under repeated stress effects]. Academic Journal of Western Siberia. 2015;11(1):61-2. Russian.

2. Абрамова А.Ю., Никенина Е.В., Козлов А.Ю., Перцов С.С. Ноцицептивные реакции у крыс после однократной длительной стрессорной нагрузки // Российский журнал боли. 2018. №2. С. 3–4 / Abramova AYU, Nikenina EV, Kozlov AYU, Pertsov SS. Notsitseptivnye reaksii u krysv posle odnokratnoy dlitel'noy stressornoй nagruzki [Nociceptive reactions in rats after a single prolonged stress load]. Russian Journal of Pain. 2018;2:3-4. Russian.

3. Балабекова М.К., Нурмухамбетов А.Н., Жукешева М.К., Рысбекова Н.Н., Аканов А.А. Влияние разных стрессорных раздражителей на поведенческие реакции крыс // Современные наукоемкие технологии. 2014. № 6. С. 44–48 / Balabekova MK, Nurmukhambetov AN, Zhukeshcheva MK, Rysbekova NN, Akanov AA. Vliyaniye raznykh stressornykh razdrazhiteley na povedencheskie reaksii krysv [Influence of various stress stimuli on behavioral reactions of rats]. Modern science-intensive technologies. 2014;6:44-8. Russian.

4. Булавинцева Т.С., Юшков Б.Г., Соколова К.В., Данилова И.Г. Особенности развития компенсаторных инсулинсинтезирующей системе при аллоксановом диабете // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 2018. Т. 104, № 11. С. 1291–1300 / Bulavintseva TS, Yushkov BG, Sokolova KV, Danilova IG. Osobennosti razvitiya kompensatornykh insulinsinteziruyushchey sistemy pri alloxanovom diabete [Features of the development of compensatory insulin-synthesizing system in alloxan diabetes]. I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology. 2018;104(11):1291-300. Russian.

5. Буланова О.И., Егоркина С.Б. Система «перекисное окисление и антиокислительная активность» у экспериментальных животных при стрессе различной модальности. Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием, 2017. С. 427–429 / Bulanova OI, Yegorkina SB. Sistema «perekisnoye okislennye i antiokislitel'naya aktivnost'» u eksperimental'nykh zhivotnykh pri stressе razlich'noy modal'nosti [The system "peroxidation and antioxidant activity" in experimental animals under stress of various modalities]. Materials of the XXIII Congress of the I.P. Pavlov Physiological Society with international participation; 2017. Russian.

6. Буланова О.И., Егоркина С.Б. Воздействие динамической электростимуляции на течение оксидативного стресса в условиях аллоксан-индуцированной гипергликемии // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2015. № 4. С. 17–18 / Bulanova OI, Yegorkina SB. Vozdeystvie dinamicheskoy elektroneurostimulyatsii na techeniye oksidativnogo stressa v usloviyakh alloxan-indutsirovannoy giperglikemii [The effect of dynamic electroneurostimulation on the course of oxidative stress in conditions of alloxan-induced hyperglycemia]. Health, demography, ecology of Fino-Ugric peoples. 2015;4:17-8. Russian.

7. Буланова О.И., Минаева Е.В., Егоркина С.Б. Влияние динамической электростимуляции на электрофоретическую подвижность эритроцитов крыс в условиях иммобилизационного стресса. XVII международный междисциплинарный конгресс «НЕЙРОНАУКА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И ПСИХОЛОГИИ». Стрессы и неврозы, эффективные подходы к профилактике и терапии. Судак, 2021. С. 90–91 / Bulanova OI, Minaeva EV, Yegorkina SB. Vliyanie dinamicheskoy elektroneurostimulyatsii na elektroforeticheskuyu podvizhnost' eritrotsitov krysv v usloviyakh immobi-lizatsionnogo stressa. XVII mezhduнародnyy mezhdistsiplinarnyy kongress «NEYRONAUKA DLYA MEDITSINY I PSIKHOLOGII». Stressy i nevrozy, effektivnyye podkhody k profilaktike i terapii [The influence of dynamic electroneurostimulation on the electrophoretic mobility of rat erythrocytes under conditions of immobilization stress. XVII International Interdisciplinary Congress "NEUROSCIENCE FOR MEDICINE and PSYCHOLOGY". Stresses and neuroses, effective approaches to prevention and therapy]. Sudak; 2021. Russian.

8. Бяловский Ю.Ю., Булатецкий С.В., Глушкова Е.П. Системная организация неспецифических механизмов адаптации в восстановительной медицине. Воронеж: Изд-во РИТМ, 2017. 406 с. / Byalovsky YuYu, Bulatetsky SV, Glushkova EP. Sistemnaya organizatsiya nespetsificheskikh mekhanizmov adaptatsii v vosstanovitel'noy meditsine [System organization of nonspecific adaptation mechanisms in restorative medicine]. Voronezh: RHYTHM Publishing House; 2017. Russian.

9. Гринберг Я.З. Об одном эффекте СКЭНАР-воздействия // Известия ТРТУ. Тематический выпуск. Мат. научно-технической конференции «Медицинские информационные системы - МИС - 2004». 2004. № 6. С. 100–105 / Grinberg YaZ. About one effect of SCENAR exposure. Izvestia TRTU. Thematic issue. Mat. of the scientific and technical conference "Medical information systems - MIS - 2004". 2004;6:100-5. Russian.

10. Каде А.Х., Кравченко С.В., Трофименко А.И., Поляков П.П., Липатова А.С., Ананьева Е.И., Чаплыгина К.Ю., Уварова Е.А., Терещенко О.А. Современные методы оценки уровня тревожности грызунов в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25, №6. С. 171–176. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-171-176 / Kade AKh, Kravchenko SV, Trofimenko AI, Poliakov PP, Lipatova AS, Ananeva EI, Chaplygina Klu, Uvarova EA, Tereschenko OA. Sovremennyye metody otsenki urovnya trevozhnosti gryzunov v povedencheskikh testakh, osnovannykh na modelyakh bez predvaritel'nogo obuslovlivaniya [Modern methods of anxiety assessment of rodents by tests based on unconditional behavior models]. Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik. 2018;25(6):171-6. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-171-176. Russian.

11. Коплик Е.В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу // Вестник новых медицинских технологий. 2002. Т. 9, №1. С. 16–18 / Koplik EV. Metod opredeleniya kriteriya ustoychivosti krysv k emotsional'nomu stressu [Method for determining the criterion of resistance of rats to emotional stress]. Bulletin of New Medical Technologies. 2002;9(1):16-8. Russian.

12. Коплик Е.В., Бахмет А.А., Ключкова С.В. Роль медиальных структур миндалевидного комплекса мозга в пептидергических механизмах устойчивости к эмоциональному стрессу // Научный форум. Сибирь. 2018. Т. 4, №1. С. 69–73 / Koplik EV, Bakhmet AA, Klochkova SV. Rol' medial'nykh struktur mindalevidnogo kompleksa mozga v peptidergicheskikh mekhanizмах ustoychivosti k emotsional'nomu stressu [The role of medial structures of the amygdala complex of the brain in the peptidergic mechanisms of resistance to emotional stress]. Scientific Forum. Siberia. 2018;4(1):69-73. Russian.

13. Крылов В.Н., Дерюгина А.В., Константинова А.И. Электрофоретическая подвижность и активность Na, K - АТФазы эритроцитов у крыс при стрессе // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2014. Т. 100, №11. С. 1297–1302 / Krylov VN, Deryugina AV, Konstantinova AI. Elektroforeticheskaya podvizhnost' i aktivnost' Na, K - ATPfazy eritrotsitov u krysv pri stressе [Electrophoretic mobility and activity of Na, K - ATPase of erythrocytes in rats under stress]. Ross. physiol. I.M. Sechenov Magazine. 2014;100(11):1297-302. Russian.

14. Кузелин В.А., Егоркина С.Б., Соловьев А.А., Брындин В.В., Буланова О.И. Исследование функциональных возможностей игроков американского футбола методом оценки электрокинетических свойств клеток // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №3. С. 89–94. DOI: 10.12737/article_59c4a3e942a1e7.35775583 / Kuzelin VA, Yegorkina SB, Soloviev AA, Bryndin VV, Bulanova OI. Issledovanie funktsional'nykh vozmozhnostey igrokov amerikanskogo futbolа metodom otsenki elektrokineticheskikh svoystv kletok [Investigation of the functional capabilities of American football players by assessing the electrokinetic properties of cells]. Bulletin of New Medical Technologies. 2017;24(3):89-94. DOI: 10.12737/article_59c4a3e942a1e7.35775583. Russian.

15. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Гипоксия Медикал, 1993. 331 с. / Meerson FZ. Adaptatsionnaya meditsina: mekhanizmy i zashchitnye efekty adaptatsii [Adaptive medicine: mechanisms and protective effects of adaptation]. Moscow: Hypoxia Medical; 1993. Russian.

16. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 256 с. / Meerson FZ, Pshennikova MG. Adaptatsiya k stressornym situatsiyam i fizicheskim nagruzkam [Adaptation to stressful situations and physical exertion]. Moscow: Medicine; 1988. Russian.

17. Методы изучения стрессовых и адаптационных реакций организма по показателям системы крови / Дерюгина А.В., Корягин А.С. [и др.]. Нижний Новгород: Издательство Нижегородского государственного университета, 2010. 25 с. / Deryugina AV, Koryagin AS, et al. Methods of studying stress and adaptive reactions of the body by indicators of the blood system. Nizhny Novgorod: Publishing House of Nizhny Novgorod State University; 2010. Russian.

18. Перцов С.С., Беляева Е.В., Абрамова А.Ю. Динамика ноцицептивной чувствительности крыс после введения мелатонина в норме и при длительном стрессорном воздействии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017. Т. 61, №3. С. 10–16 / Pertsov SS, Belyaeva EV, Abramova AYU. Dinamika notsitseptivnoy chuvstvitel'nosti krysv posle vvedeniya melatonina v norme i pri dlitel'nom stressornom vozddeystvii [Dynamics of nociceptive sensitivity of rats after administration of melatonin in normal and prolonged stress exposure]. Pathological physiology and experimental therapy. 2017;61(3):10-6. Russian.

19. Перцов С.С., Григорчук О.С., Коплик Е.В., Абрамова А.Ю., Чекарцева Н.Ю., Чехлов В.В. Состояние органов-маркеров стресса у крыс с разной поведенческой активностью при многократных стрессорных воздействиях // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 160, №7. С. 25–29 / Pertsov SS, Grigorchuk OS, Kopli EV, Abramova AY, Chekmareva NY, Chekhov VV. Sostoyaniye organovmarkerov stressa u kryс s raznoy povedencheskoy aktivnost'yu pri mnogokratnykh stressornykh vozdeystviyakh [The state of stress marker organs in rats with different behavioral activity under repeated stressful influences]. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015;160(7):25-9. Russian.

20. Перцов С.С., Гурковский Б.В., Абрамова А.Ю., Трифонова Н.Ю., Симак А.Б., Журавлев Б.В. Динамика показателей метаболизма у крыс при многократном воздействии модулированным низкочастотным СВЧ излучением // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 165, №4. С. 404–408 / Pertsov SS, Gorkovsky BV, Abramova AY, Trifonova NY, Simakova AB, Zhuravlev BV. Dinamika pokazateley metabolizma u kryс pri mnogokratnom vozdeystvii modulirovannym nizkointensivnym SVCh izlucheniem [Dynamics of metabolic parameters in rats under repeated exposure to modulated low-intensity microwave radiation]. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2018;165(4):404-8. Russian.

21. Поляков П.П., Агумова А.А., Гусарук Л.Р., Липатова А.С., Цымбалов О.Б., Заболотских Н.В., Вчерашнюк С.П., Кравченко С.В., Каде А.Х. Коррекция Тес-терапией стресс-индуцированных нарушений экспрессии C-Fos мононуклеарными лейкоцитами крыс // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. №6. С. 106–109 / Polyakov PP, Agumava AA, Gusaruk LR, Lipatova AS, Tsymbalov OV, Zabolotskikh NV, Yesterday SP, Kravchenko SV, Kade AH. Korrektsiya Tes-terapiy stress-indutsirovannykh narusheniy ekspressii C-Fos mononuklearnymi leykotsitami kryс [Correction by Tes therapy of stress-induced disorders of C-Fos expression by mononuclear leukocytes of rats]. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2017;6:106-9. Russian.

22. Попов С.С., Пашков А.Н., Шульгин К.К. Воздействие мелатонина на активность аконитатгидратазы, содержание продуктов липопероксидации и некоторых неферментативных антиоксидантов в крови больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным стеатогепатитом // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78, №12. С. 6–10 / Popov SS, Pashkov AN, Shulgin KK. Vozdeystvie melatonina na aktivnost' akonitgidratazy, so-derzhanie produktov lipoperoksidatsii i nekotorykh nefermen-tativnykh antioksidantov v krovi bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa, oslozhnennym steatogepatitom [The effect of melatonin on aconitate hydratase activity, the content of lipoperoxidation products and some non-enzymatic antioxidants in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus complicated by steatohepatitis]. Experimental and clinical pharmacology. 2015;78(12):6-10. Russian.

23. Приймак А.Б., Корпачева О.В., Таран Н.И., Золотов А.Н. Реакция системы крови в остром посттравматическом периоде ушиба сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 1. / Priymak AB, Korpacheva OV, Taran NI, Zolotov AN. Reaktsiya sistemy krovi v ostrom posttravmaticheskom periode ushiba serdtsa u kryс s razlichnoy stressoustoychivost'yu [Reaction of the blood system in the acute post-traumatic period of heart injury in rats with different stress resistance]. Modern problems of science and education. 2022;1. Russian.

24. Рогова Л.Н., Поветкина В.Н., Шестернина Н.В., Тихаева К.Ю., Замечник Т.В., Фастова И.А., Старавойтов В.А., Дьячкова С.Ю., Панкова Г.В. Показатели групповой стресс-резистентности у интактных крыс при воздействии физиологического стрессора // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2021. №1. С. 25–28 / Rogova LN, Povetkina VN, Shesternina NV, Tikhayeva KY, Zametnik TV, Fastova IA, Staravoytov VA, Dyachkova SY, Pankova GV. Pokazатели gruppovoy stress-rezistentnosti u intaktnykh kryс pri vozdeystvii fiziologicheskogo stressora [Indicators of group stress resistance in intact rats under the influence of a physiological stressor]. Volgograd Scientific Medical Journal. 2021;1:25-8. Russian.

25. Селье Г. На уровне целого организма. М.: Наука, 1972. 122 с. / Sel'e G. Na urovne tselogo organizma [At the level of the whole organism]. Moscow: Nauka; 1972. Russian.

26. Соловьев А.А., Сухенко Е.П., Гоголев В.Л. Новые технологии, приборное обеспечение и методики диагностики на основе прижизненного исследования живых клеток // Российский фонд технического развития. 2007. №7. С. 29–38 / Solov'yov AA, Sukhenko EP, Gogolev VL. Novye tekhnologii, pribornoe obespechenie i metodiki diagnostiki na osnove prizhiznennogo issledovaniya zhivyykh kletok [New technologies, instrumentation and diagnostic techniques based on the lifetime study of living cells]. Russian Foundation for Technical Development. 2007;7:29-38. Russian.

27. Токарев А.Р., Антонов А.А., Хадарцев А.А. Способ диагностики стрессоустойчивости. Патент на изобретение №2742161. Заявка 2020116266 от 24.04.2020. Дата регистрации 02.02.2021. Опубликовано 02.02.2021 Бюл. №4 / Tokarev AR, Antonov AA, Khadartsev AAzh inventors. Spособ diagnostiki stressoustoychivosti [Method of diagnosing stress resistance]. Russian Federation patent RU №2742161; 2021. Russian.

28. Хадарцев А.А., Наумова Э.М., Валентинов Б.Г., Грачев Р.В. Эритроциты и окислительный стресс (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 93–100. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-93-100 / Khadartsev AA, Naumova EM, Valentinov BG, Grachev RV. Eritrotsity i oksitel'nyy stress (obzor literatury) [Erythrocytes and oxidative stress (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2022;1:93-100. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-93-100. Russian.

29. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психосоциальный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf> (дата обращения: 30.09.2015). DOI: 10.12737/13378 / Khadartsev AA, Fudin NA. Psikhosotsional'nyy stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy i voz-mozhnosti korrektsii (obzor literatury) [Psycho-emotional stress in sport. Physiological basis and possibilities of correction (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. E-edition. 2015[cited 2015 Sep 30];3:[about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf>. DOI: 10.12737/13378.

30. Hyland N.P., O'Mahony S.M., O'Malley D., O'Mahony C.M., Dinan T.G., Cryan J.F. Early-life stress selectively affects gastrointestinal but not behavioral responses in a genetic model of brain-gut axis dysfunction // Neurogastroenterol. Motil. 2015. Vol. 27, N1. P. 105–113 / Hyland NP, O'Mahony SM, O'Malley D, O'Mahony CM, Dinan TG, Cryan JF. Early-life stress selectively affects gastrointestinal but not behavioral responses in a genetic model of brain-gut axis dysfunction. Neurogastroenterol. Motil. 2015;27(1):105-13.

31. Rostamkhani F., Zardooz H., Goshadrou F., Baveisi M., Hedayati M. Stress increased ghrelin secretion from pancreatic isolated islets in male rats // Gen. Physiol. Biophys. 2016. Vol. 35, N1. P. 109–117 / Rostamkhani F, Zardooz H, Goshadrou F, Baveisi M, Hedayati M. Stress increased ghrelin secretion from pancreatic isolated islets in male rats. Gen. Physiol. Biophys. 2016;35(1):109-17.

Библиографическая ссылка:

Буланова О.И., Егоркина С.Б., Соловьев А.А., Кузелин В.А. Оценка влияния динамической электростимуляции на электрофоретическую подвижность эритроцитов при стрессе различной модальности // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 84–88. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-84-88. EDN PDQYSI.

Bibliographic reference:

Bulanova OI, Yegorkina SB, Soloviev AA, Kuzelin VA. Otsenka vliyaniya dinamicheskoy elektroneystimulyatsii na elektroforeticheskuyu podvizhnost' eritrotsitov pri stresse razlich-noy modal'nosti [Evaluation of the effect of dynamic electroneurostimulation on the electrophoretic mobility of erythrocytes under stress of various modalities]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:84-88. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-84-88. EDN PDQYSI. Russian.



САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 С ПРИМЕНЕНИЕМ КОНЦЕНТРАТА ДЛЯ ВАНН «АКВАСИЛИКУМ»

Д.В. КОМПАНИЕЦ, Г.В. САГРАДЯН

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России, пр. Калинина, д. 11, г. Пятигорск, 357532, Россия

Аннотация. Медицинская реабилитация пациентов с постковидным синдромом направлена на повышение общего адаптационного потенциала и восстановление функций жизнеобеспечивающих систем организма. **Цель исследования** – изучить влияние комплексного санаторно-курортного лечения пациентов в постковидном периоде с астеническими и тревожно-депрессивными расстройствами с применением концентрата для ванн «Аквасиликум». **Материалы и методы исследования.** Реабилитационные мероприятия проведены 50 пациентам на базе санатория г. Пятигорске. В программу обследования включено двукратное (в начале и в конце лечения) исследование клинических и функциональных показателей, данных психологического тестирования и качества жизни. Функциональное состояние кардиореспираторной системы оценивалось методом кардиоинтервалографии. Помимо этого, рассчитывался коэффициент вагосимпатического баланса. Психологическое тестирование с оценкой интенсивности тревоги и депрессии проводилось с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. **Результаты и их обсуждение.** После проведенной комплексной терапии в условиях курорта у 81,3% пациентов, перенесших COVID-19, отмечались положительные сдвиги проявлений астении (как эмоциональной, так и физической), у 70,8% уменьшились проявления тревоги и депрессии. Положительная динамика показателей кардиоинтервалографии отмечалась у 79,4%. Наблюдалась активация адаптационного потенциала со стороны регуляции сердечной деятельности. **Заключение.** Результаты проведенных исследований показали, что у пациентов с постковидным синдромом, находящихся на медицинской реабилитации в условиях курорта, при применении концентрата для ванн «Аквасиликум», отмечается более выраженная благоприятная динамика показателей, характеризующих астенический синдром и тревожно-депрессивные расстройства, состояние вегетативного гомеостаза и вегетативного реагирования, процессов адаптации и функционального резерва по сравнению с традиционными методами курортной терапии.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, COVID-19, астения, курорт, концентрат для ванн «Аквасиликум».

SANATORIUM-RESORT TREATMENT OF PATIENTS AFTER A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 WITH THE USE OF CONCENTRATE FOR BATHS "AQUASILICUM"

D.V. KOMPANTSEV, G.V. SAGRADYAN

Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute – Branch of Volgograd State Medical University,
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

Abstract. Medical rehabilitation of patients with post-Covid syndrome is aimed at increasing the overall adaptive potential and restoring the functions of the life-supporting systems of the body. **The research purpose** was to study the effect of complex sanatorium-resort treatment of patients in the post-Covid period with asthenic and anxiety-depressive disorders using Aquasilicum bath concentrate. **Materials and methods of research.** Rehabilitation measures were carried out for 50 patients on the basis of the sanatorium in Pyatigorsk. The examination program includes a two-time (at the beginning and at the end of treatment) study of clinical and functional indicators, psychological testing data and quality of life. The functional state of the cardiorespiratory system was assessed by cardiointervalography (CIG). In addition, the vagosympathetic balance coefficient was calculated. Psychological testing with an assessment of the intensity of anxiety and depression was carried out using the Hospital Scale of Anxiety and Depression. **The results of the work.** After complex therapy in the conditions of the resort, 81.3% of patients who underwent COVID-19 had positive changes in the manifestations of asthenia (both emotional and physical), 70.8% had decreased manifestations of anxiety and depression. Positive dynamics of the cardiointervalographic indicators was observed in 79.4%. Activation of adaptive potential from the regulation of cardiac activity was observed. **Conclusion.** The results of the conducted studies have shown that in patients with post-Covid syndrome who are undergoing medical rehabilitation in a resort, when using Aquasilicum bath concentrate, there is a more pronounced favorable dynamics of indicators characterizing asthenic syndrome and anxiety-depressive disorders, the state of vegetative homeostasis and vegetative response, adaptation processes and functional reserve compared with traditional methods of spa therapy.

Keywords: medical rehabilitation, COVID-19, asthenia, spa, Aquasilicum bath concentrate.

Введение. Важным звеном в медицинской реабилитации пациентов с постковидным синдромом является третий санаторно-курортный этап с применением природных, преформированных и других лечебных факторов. Использование немедикаментозных методов лечения позволяет в наиболее короткие сроки повысить общий адаптационный потенциал и

восстановить функцию жизнеобеспечивающих систем организма [1,3,4,7].

У пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, отмечается напряжение процессов адаптации с преобладанием симпатической активности и вегетативного дисбаланса, снижение толе-

рантности к физическим нагрузкам и уровня сатурации кислорода во время физических нагрузок. Применение природных и преформированных лечебных физических факторов, вследствие их саногенетического и адаптационного воздействия на регуляторные системы различного уровня биологической интеграции, способствует повышению общего адаптационного потенциала, улучшению функционального состояния кардиореспираторной системы, коррекции вегетативного дисбаланса и повышению толерантности к физическим нагрузкам [1,2,5,6,8,10,11].

Препараты валерианы находят широкое применение в качестве седативного средства при состояниях нервного возбуждения, неврозах, бессоннице, мигренеподобных головных болях и спазмолитического средства при спазмах желудка и кишечника. Экспериментально доказано, что они снижают рефлекторную возбудимость в центральных отделах нервной системы и усиливают процессы торможения в коре головного мозга, улучшают коронарное кровообращение, регулируют сердечную деятельность [9].

Целью исследований являлось изучение влияния комплексного санаторно-курортного лечения пациентов с постковидным синдромом с астеническими и тревожно-депрессивными расстройствами с применением ванн «Аквасиликум».

Материалы и методы исследования. Было проведено открытое когортное рандомизированное исследование на базе Железноводской клиники ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России, которое включало наблюдение 50 пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции *COVID-19* с астеническими и тревожно-депрессивными расстройствами. Методом простой рандомизации было сформировано 2 группы пациентов (по 25 человек). Пациенты *группы сравнения* (ГС) получали комплексную курортную терапию, включающую санаторно-курортный режим, лечебное питание, лечебную физкультуру, внутренний прием маломинерализованной *минеральной воды* (МВ) «Славяновская», в дозе 3,5 мл/кг массы тела, за 40 минут до еды, в теплом виде, 3 раза в день; минеральные ванны температурой – 36–37°C, продолжительностью – 15 минут, 8 процедур на курс лечения. Пациентам *основной группы* (ОГ) вместо минеральных ванн назначались ванны с «Аквасиликум», содержащие экстракт валерианы, температурой 36–37°C, продолжительностью 15 минут, на курс лечения 8 процедур. Всем пациентам в начале и в конце санаторно-курортного лечения проводилось исследование клинических и функциональных показателей, данных психологического тестирования и качества жизни.

Двигательная активность изучалась с помощью *теста 6-и минутной ходьбы* (ТШХ). Данное исследование базируется на измерении в течение 6 минут дистанции ходьбы по длинному прямому коридору (≥ 30 м), с поворотами, в собственном темпе пациента. Коридор маркируется через каждые 3 м. Места поворотов отмечаются оранжевыми дорожными ко-

нусами, которые ставят на расстоянии 0,5 м от концов коридора. Перед проведением ТШХ каждому пациенту давалась устная инструкция по выполнению теста. Данный тест позволяет оценить субмаксимальную толерантность к физической нагрузке, соответствующую возможности выполнять повседневную работу. При выполнении ТШХ пройденная дистанция у здоровых людей зависит от возраста и составляет ≈ 600 м у мужчин и ≈ 500 м у женщин. Прогностическое значение ТШХ заключается в возможности оценки тяжести заболевания и прогнозе его течения.

Функциональное состояние кардиореспираторной системы оценивалось методом *кардиоинтервалографии* (КИГ) с применением *функциональных нагрузочных проб* (ТШХ). КИГ проводилась на аппарате САКР-2 через 1 час после легкого завтрака, до получения медикаментов и лечебных физических факторов, в состоянии сидя с электродов, фиксированных на запястьях (I-е стандартное отведение), в течение 5 мин до ТШХ и в течение 5 мин после ТШХ по методу Р.М. Баевского. В исследование не были включены пациенты с наличием аритмии и ограничениями движения, обусловленными заболеваниями суставов и сосудов нижних конечностей.

Результаты анализа *вариабельности сердечного ритма* (BCP) автоматически обрабатывались на аппаратно-программном комплексе «САКР-2». Анализировались общепринятые амплитудно-частотные характеристики BCP: ЧСС; *TP* (*Total Power*) – общая мощность в диапазоне частот от 0,003 до 0,4 Гц; *HF* (*High Frequency*) – в диапазоне высоких частот 0,15–0,4 Гц и длиной волны 2,5–6,5 с; *LF* (*Low Frequency*) – в диапазоне низких частот 0,04–0,15 Гц и длиной волны 6,5–25 с; *VLF* (*Very Low Frequency*) – в диапазоне очень низких частот $\leq 0,04$ Гц и длиной волны более 25 с. Полученные величины изучаемых показателей представлены в абсолютных (мс²) и относительных значениях (%). Для оценки BCP использовался спектральный вариант расчетов для коротких записей. Учитывались: общая мощность спектра (*TP*) – суммарный эффект воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции и три основных компонента: *HF* – показатель активности парасимпатической нервной системы, *LF* – показатель, отражающий активность симпатических центров (кардиостимулирующего и вазоконстрикторного), и *VLF* – показатель активности церебральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции. Помимо этого, рассчитывался коэффициент вагосимпатического баланса (*LF/HF*) – процентное соотношение данных показателей в общем спектре BCP.

Психологическое тестирование с оценкой интенсивности тревоги и депрессии проводилось с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (*HADS*). Интерпретация проводилась по каждому состоянию в балльном выражении:

- 0–7 баллов – «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);
- 8–10 баллов – «субклинически выраженная тревога/депрессия»;

– 11 баллов и выше – «клинически выраженная тревога /депрессия».

Качество жизни оценивалось по русскоязычной версии общего опросника *MOS SF-36 – Item Short-Form Health Survey*. Оценка качества жизни проводилась по двум показателям: «физический компонент здоровья» (*Physicalhealth – PH*) и «психологический компонент здоровья» (*MentalHealth – MH*).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами клинической практики (*Good Clinical Practice*) и принципами Хельсинкской декларации. Обработка данных проводилась с использованием непараметрических критериев статистического анализа. Для сравнения зависимых переменных использовали критерии (Вилкоксона и Т-тест) и двухфакторный дисперсионный анализ. Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (*Me*), нижнего и верхнего квартилей (*Q1-Q3*).

Результаты и их обсуждение. В исходном состоянии у 50 пациентов, из них мужчин – 21 (42%), женщин – 29 (58%) в возрасте 51,6 (42,5; 57,9), в постковидном периоде клиническая симптоматика характеризовалась наличием астенического синдрома у 86% (чувство усталости, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, нарушение сна, неспособность к длительному умственному и физическому напряжению, преимущественно пониженное настроение) и у 58% тревожно-депрессивных расстройств (необоснованная тревога и панические атаки, беспокойство, сниженное и подавленное настроение, снижение психической и физической активности). Когнитивные нарушения отмечены у 60% (снижение оперативной и долгосрочной памяти, концентрации внимания и умственной работоспособности). По данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии *HADS* выявлены, в основном субклинически выраженные, тревога – у 23 (46%) и депрессия – у 11 (22%). Жалобы на головные боли предъявляли 31 человек (62%). Одышку при физической нагрузке отмечали 35 пациентов (70%).

Патологические отклонения показателей КИГ, характеризующие состояние вегетативного гомеостаза и вегетативного реагирования, процессов адаптации организма и его функционального резерва, наблюдались у 80%. При оценке ВСП выявлено снижение общей мощности спектра (*TP*) до 1327,6 (1269,5; 1392,7). При проведении ТШХ у 72% отмечались снижение адаптационных возможностей, низкая стрессоустойчивость и умеренно выраженная степень дисбаланса симпатического и парасимпатического отделов ВНС. При этом преобладающей спектральной составляющей являлся *VLF*-компонент, что может свидетельствовать о снижении общей мощности спектра за счет вегетативных влияний и увеличения вклада центральной эрготропной составляющей регуляции сердечного ритма.

Под влиянием комплексной курортной терапии отмечалась благоприятная динамика клинической

симптоматики. Положительные сдвиги проявлений астении (как эмоциональной, так и физической) диагностированы у 81,3%, что нашло отражение в уменьшении эмоциональной лабильности, улучшении сна и настроения, повышении толерантности к умственным и физическим нагрузкам. У 70,8% уменьшились проявления тревоги и депрессии. Снижение интенсивности и частоты возникновения головной боли отмечали 24 из 31 (77,4%) пациентов, у 18 из 23 пациентов (78,3%) уменьшились жалобы на беспричинный страх и тревогу, а у 7 из 11 (63,7%) – симптомы депрессии. При этом частота благоприятной динамики данных показателей в ОГ была выше на 10-15%, чем в ГС (рис.).

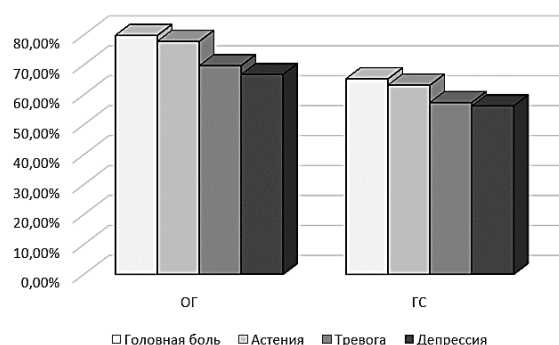


Рис. Частота улучшения (%) основных клинических синдромов у пролеченных пациентов в постковидном периоде с астеническим синдромом и тревожно-депрессивными расстройствами в изучаемых группах

Сравнительная оценка динамики уровней тревоги и депрессии выявила статистически значимое преимущество ОГ, пациенты которой получали ванны с «Аквасиликум» (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей психологического тестирования у пролеченных пациентов в постковидном периоде с астеническим синдромом и тревожно-депрессивными расстройствами в изучаемых группах

Показатель	ГС Me (Q1; Q3) (n=25)	ОГ Me (Q1; Q3) (n=25)	Критерий Манна-Уитни для независимых выборок p_{1-2} (после лечения)
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)			
1. Уровень тревоги			
Норма	5,19 (5,15; 5,55) 4,36 (3,97; 5,41)	5,26 (5,12; 5,37) 4,52 (4,12; 5,22)	$W=359,5$ $p=0,365$
Субклинически выраженная тревога	9,82 (9,41; 10,15) 5,72 (5,41; 6,9)	9,76 (9,45; 9,84) 6,76 (6,25; 7,35)	$W=98$ $p=0,00031$
Клинически выраженная тревога	13,58 (13,22; 13,92) 8,18 (7,41; 9,1)	13,43 (12,98; 14,2) 9,38 (8,75; 9,85)	$W=128$ $p=0,00326$
2. Уровень депрессии			
Норма	5,91 (5,41; 6,52) 5,06 (4,41; 5,63)	6,02 (5,82; 6,63) 4,79 (4,11; 5,62)	$W=389$ $p=0,0238$
Субклинически выраженная тревога	9,07 (8,62; 9,71) 6,28 (5,85; 6,65)	8,96 (8,21; 9,6) 7,89 (7,6; 8,3)	$W=31$ $p<0,0001$
Клинически выраженная тревога	12,87 (12,22; 13,72) 8,87 (8,25; 9,83)	12,74 (11,9; 13,2) 9,8 (9,5; 10,3)	$W=164$ $p=0,00412$

Примечание: в числителе – показатель до лечения;
в знаменателе – после лечения

Таблица 2

Динамика показателей кардиореспираторной системы с оценкой адаптации на двигательную нагрузку у пролеченных пациентов в постковидном периоде с астеническим синдромом и тревожно-депрессивными расстройствами в изучаемых группах

Показатель	ГС Me (Q1; Q3) (n=25)	ОГ Me (Q1; Q3) (n=25)	Критерий Манна-Уитни для независимых выборок p_{1-2} (после лечения)
САД, мм.рт.ст	139,3 (132,7; 148,5) 128,2 (124,7; 136,8)	140,8 (133,5; 150,7) 126,5 (123,3; 134,0)	$W=509,5$ $p=0,2611$
ДА Д, мм.рт.ст.	88,4 (86,1; 93,7) 86,52 (82,7; 91,8)	89,8 (85,3; 95,2) 84,3 (82,4; 89,7)	$W=429$ $p=0,0496$
ЧСС, уд. в мин до ТШХ	78,2 (72,6; 87,9) 74,2 (71,4; 80,3)	78,9 (73,6; 88,7) 74,7 (70,3; 79,6)	$W=515,5$ $p=0,9608$
ЧСС, уд. в мин. после ТШХ	97,8 (91; 103,2) 91,3 (89,3; 93,8)	96,6 (92,2; 102,3) 89,3 (86,5; 90)	$W=428,5$ $p=0,0372$
SpO_2 , % до ТШХ	95,4 (95; 96,6) 96,3 (95,9; 97)	95,3 (95; 96,3) 96,5 (96; 97,2)	$W=279$ $p=0,5178$
SpO_2 , % после ТШХ	93,2 (92,7; 94,5) 95,4 (94,5; 97,3)	93 (92,5; 94,3) 95,6 (94,8; 97)	$W=250,5$ $p=0,2282$
ТШХ, м	432,7 (419,6; 442,4) 478,3 (467,9; 489,4)	426,9 (402,3; 437,5) 482,3 (472,5; 490,8)	$W=235$ $p=0,1346$

Примечание: в числителе – показатель до лечения;
в знаменателе – после лечения

Таблица 3

Динамика показателей вариационно-спектрального анализа кардиоинтервалографии до и после теста шестиминутной ходьбы у пролеченных пациентов в постковидном периоде с астеническим синдромом и тревожно-депрессивными расстройствами в изучаемых группах

Показатель	ГС Me (Q1; Q3) (n=25)	ОГ Me (Q1; Q3) (n=25)	Критерий Манна-Уитни для независимых выборок p_{1-2} (после лечения)
TP, см ² до ТШХ	1349 (1223; 1452) 2638 (2547; 2798)	1326 (1214; 1416) 3107 (2971; 3245)	$W=49$ $p<0,0001$
TP, см ² после ТШХ	967,8 (853,6; 1015,2) 1763 (1692; 1823)	959,3 (816,9; 1007,4) 2238 (2167; 2343)	$W=02$ $p<0,0001$
HF, % до ТШХ	25,8 (24,9; 27,2) 34,6 (33,1; 36,1)	24,7 (23,4; 25,5) 38,3 (37,5; 39,6)	$W=43,5$ $p<0,0001$
HF, % после ТШХ	20,2 (19,1; 23,3) 27,3 (25,9; 29,1)	20,9 (19,7; 23,8) 33,9 (33,4; 34,8)	$W=03$ $p<0,0001$
LF, % до ТШХ	37,6 (36,2; 38,9) 28,3 (27,2; 29,8)	38,2 (37,1; 39,2) 25,7 (24,4; 26,5)	$W=534,5$ $p<0,0001$
LF, % после ТШХ	45,3 (43,8; 48,2) 39,5 (37,6; 42,7)	44,8 (42,9; 47,6) 37,2 (36,4; 38,7)	$W=625$ $p<0,0001$
VLF, % до ТШХ	51,9 (50,1; 52,5) 40,2 (39,4; 40,9)	52,3 (51,4; 53,2) 34,5 (33,1; 35,4)	$W=621$ $p<0,0001$
VLF, % после ТШХ	58,9 (58,1; 59,8) 48,8 (48,2; 49,7)	59,6 (58,7; 60,3) 42,3 (41,5; 43,6)	$W=623$ $p<0,0001$
LF/HF до ТШХ	1,52 (1,47; 1,59) 1,12 (1,04; 1,19)	1,58 (1,49; 1,61) 0,96 (0,92; 1,17)	$W=611$ $p<0,0001$
LF/HF после ТШХ	1,97 (1,89; 2,02) 1,68 (1,66; 1,73)	2,03 (1,97; 2,12) 1,32 (1,26; 1,38)	$W=600$ $p<0,0001$

Примечание: в числителе – показатель до лечения;
в знаменателе – после лечения

Изменение эмоционального статуса, его положительные сдвиги обусловлены «выключением» пациентов из обычной социально-психологической среды и благотворным влиянием применяемых природных лечебных факторов. Статистически значимое преимущество лечебного комплекса с применением ванн «Аквабиликум» обусловлено механизмом действия входящей в его состав валерианы - снижение рефлекторной возбудимости в центральных отделах нервной системы и усиление процессов торможения в коре головного мозга.

Благоприятная динамика когнитивных функций в виде улучшения оперативной памяти и повышения концентрации внимания выявлены у 21 из 30 (70%), что позволяет дать субъективную оценку повышения работоспособности у данных пациентов. Позитивные сдвиги показателей когнитивных нарушений в ОГ отмечены у 11 из 14 (71,4%), тогда как в ГС – у 10 из 16 (62,5%), $p_{1-2}=0,02816$. Уменьшение и исчезновение одышки при физической нагрузке отмечено у 13 из 17 (76,5%) человек в ОГ и у 14 из 19 (73,7%) в ГС без статистически значимых различий ($p_{1-2}=0,06954$).

Позитивные сдвиги в показателях кардиореспираторной системы и адаптации к двигательным нагрузкам произошли в обеих группах пациентов без статистически значимых различий (табл. 2). Прирост пройденного за 6 минут расстояния (ТШХ) обусловлен повышением двигательной активности пациентов – занятия лечебной физкультурой и лечебная ходьба по терренкурам.

Положительная динамика показателей КИГ наблюдалась у 79,4% в ОГ и у 66,7% пациентов в ГС ($p_{1-2}=0,01327$). Улучшение вегетативной регуляции проявилось в активации адаптационного потенциала со стороны регуляции сердечной деятельности. Отмечено увеличение общей мощности спектра, спектральной мощности волн высокой частоты и уменьшение спектральной мощности низкой частоты (табл. 3).

В результате перераспределения регуляторных влияний уменьшилось влияние симпатического отдела, симпатическая составляющая симпатикопарасимпатического баланса значительно снизилась. После курса курортной терапии в ОГ регистрировалось большее число пациентов с нормотонией – 58,7%, тогда как в ГС – 47,3% ($p_{1-2}=0,0287$). ТШХ после лечения отразил повышение адекватности вегетативной реактивности: коэффициент баланса LF/HF составил 1,32 (1,26; 1,38) в ОГ и 1,68 (1,66; 1,73) в ГС ($p_{1-2}<0,0001$).

Статистически значимое преимущество ОГ наблюдалось и в оценке благоприятной динамики качества жизни пациентов по показателям суммарного физического и психологического здоровья (табл. 4).

Таблица 4

Динамика показателей качества жизни у пролеченных пациентов в постковидном периоде с астеническим синдромом и тревожно-депрессивными расстройствами в изучаемых группах

Показатель	ГС Me (Q1; Q3) (n=25)	ОГ Me (Q1; Q3) (n=25)	Критерий Манна-Уитни для независимых выборок p_{1-2} (после лечения)
Суммарное измерение физического здоровья (PCS)	56,8 (53,4; 59,5) 73,93 (70,11; 77,32)	57,31 (55,6; 58,7) 67,81 (65,11; 69,45)	$W=548,5$ $p<0,0001$
Суммарное измерение физического здоровья (MCS)	55,83 (54,3; 56,8) 69,51 (66,9; 72,3)	56,11 (54,9; 56,8) 65,29 (63,22; 66,85)	$W=510$ $p=0,00012$

Примечание: в числителе – показатель до лечения;
в знаменателе – после лечения

Таким образом, более статистически значимая благоприятная динамика основных показателей, характеризующих астенический синдром, уровень тревожности и депрессии, функциональное состояние кардиореспираторной системы, адаптационный потенциал, а также качество жизни, отмечена в ОГ пациентов с постковидным синдромом, получавших ванны «Аквасиликум».

Выводы. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что комплексное санаторно-курортное лечение пациентов в постковидном периоде с астеническими и тревожно-депрессивными расстройствами с применением ванн «Аквасиликум» по сравнению с традиционными методами курортной терапии способствует более выраженной благоприятной динамике показателей, характеризующих астенический синдром и тревожно-депрессивные расстройства, состояние вегетативного гомеостаза и вегетативного реагирования, процессов адаптации и функционального резерва организма. Данное преимущество объясняется механизмом лечебного действия валерианы – снижение рефлекторной возбудимости в центральных отделах нервной системы, усиление процессов торможения в коре головного мозга, улучшение коронарного кровообращения и сердечной деятельности.

Литература / References

- Ефименко Н.В., Абрамцова А.В., Симонова Т.М., Семухин А.Н. Оценка функционального состояния кардиореспираторной системы у пациентов после перенесенной COVID-19 пневмонии при проведении медицинской реабилитации на курорте // Современные вопросы биомедицины. 2021. №5. С. 24–41 / Efimenko NV, Abramcova AV, Simonova TM, Semuhin AN. Ocenka funktsional'nogo sostoyaniya kardiorespiratornoy sistemy u pacientov posle perenesennoy COVID-19 pnevmonii pri provedenii medicinskoj rehabilitatsii na kurorte [Assessment of the functional state of the cardiorespiratory system in patients after COVID-19 pneumonia during medical rehabilitation at the resort]. Sovremennye voprosy biomeditsiny. 2021;5:24-41. Russian.
- Малютина Е.А., Токарев А.Р. Оценка гемодинамики у больных Covid-19 имеющих желудочно-кишечные расстройства (краткое

сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №2. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/1-8.pdf> (дата обращения: 26.04.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-1-8 / Mal'yutina EA, Tokarev AR. Ocenka gemodinamiki u bol'nyh Covid-19 imeyushih zheludochno-kishechnye rasstroystva (kratkoe soobshchenie) [Assessment of hemodynamics in Covid-19 patients with gastrointestinal disorders (short message)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Apr 26];2 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/1-8.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-1-8

3. Санаторно-курортное лечение пациентов, перенесших COVID-19. Под. ред. Тутельяна В.А., Никитина М.В. Методические рекомендации. М., 2021. 40 с. / Sanatorno-kurortnoe lechenie pacientov, perenessih COVID-19. Pod. red. Tutel'yan V.A., Nikitina M.V. Metodicheskie rekomendatsii. M. 2021:40s. Russian.

4. Токарев А.Р., Токарева С.В., Абрамов М.А. Аппаратно-программный метод оценки нарушений функционального состояния организма у больных, перенесших COVID-19 и их коррекция серотонином адипинатом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №2. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/1-6.pdf> (дата обращения 05.04.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-1-6 / Tokarev AR, Tokareva SV, Abramov MA. Apparatno-programmnyy metod ocenki narushenij funktsional'nogo sostoyaniya organizma u bol'nyh, perenessih Covid-19, i ih korrektsiya serotoninom adipinatom [A hardware-software method for assessing functional disturbances in patients after Covid-19 and their correction by serotonin adipinate]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Apr 05];2 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/1-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-1-6.

5. Токарева С.В., Токарев А.Р. Тяжелое течение COVID-19 при ожирении. Возможности реабилитации транскраниальной электростимуляцией и серотонином (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №1. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-8.pdf> (дата обращения 19.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-8 / Tokareva SV, Tokarev AR. Tjazeloe techenie COVID-19 pri ozhireнии. Vozmozhnosti rehabilitatsii transkraniyal'noj elektrostimuljacii i serotoninom (obzor literatury) [Severe COVID-19 course in obesity. Possibilities in the rehabilitation with transcranial electrostimulation and serotonin (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Feb 19];1 [about 16 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-8.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-8.

6. Хадарцев А.А., Валентинов Б.Г., Токарева С.В. Карбокситерапия, гипоксические-гипероксические смеси в лечебно-профилактических мероприятиях (краткий обзор отечественной литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №2. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-2/3-4.pdf> (дата обращения 16.04.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-2-3-4 / Khadartsev AA, Valentinov BG, Tokareva SV. Karboksiterapiya, gipoksicheskie-giperoksicheskie smesi v lechenno-profilakticheskikh meroprijatijah (kratkij obzor otechestvennoj literatury) [Carboxytherapy, hypoxic-hyperoxic mixtures in treatment and preventive measures (brief review of Russian literature)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Apr 16];2 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-2/3-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-2-3-4

7. Хадарцев А.А., Симоненков А.П., Токарев А.Р. Способ улучшения оксигенирующей функции легких у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с дыхательной недостаточностью, находящихся на респираторной поддержке // Патент на изобретение № 2735797, Бюл. № 31 от 09.11.2020 / Khadartsev A.A., Simonenkov A.P., Tokarev A.R. Method of improving the oxygenating function of the lungs in patients with a new coronavirus infection (COVID-19) with respiratory failure, who are on respiratory support // Patent for invention No 2735797, Bul. No. 31 dated 11/09/2020. Russian.

8. Хадарцев А.А., Токарев А.Р. Реабилитация после перенесенного нового инфекционного заболевания COVID-19: монография. Тула: ООО «ТППО», 2021. 170 с. / Khadartsev AA, Tokarev AR. Rehabilitatsiya posle perenesennogo novogo infektsionnogo zabolevaniya COVID-19: monografiya [Rehabilitation after a new infectious disease COVID-19: a monograph]. Tula: ООО «ТППО»; 2021. Russian.

9. Bagheri-Nesami M., Gorji M.A., Rezaie S., Pouresmail Z., Cherati J.Y. Effect of acupressure with valerian oil 2.5% on the quality and quantity

of sleep in patients with acute coronary syndrome in a cardiac intensive care unit // *Traditional and Complementary Medicine*. 2015. Vol. 5, N4. P. 241–247. DOI: 10.1016/j.jtcme.2014.11.005 / Bagheri-Nesami M, Gorji MA, Rezaie S, Pouresmail Z, Cherati JY. Effect of acupressure with valerian oil 2.5% on the quality and quantity of sleep in patients with acute coronary syndrome in a cardiac intensive care unit. *Traditional and Complementary Medicine*. 2015;5(4):241–7. DOI: 10.1016/j.jtcme.2014.11.005.

10. Randomized Trial of Ivabradine in Patients With Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome // *The Journal of the American College of Cardiology*, 2021. P. 861–871/ Randomized Trial of Ivabradine in Patients With Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome *The Journal of the American College of Cardiology*; 2021.

11. Spruit M.A., Holland A.E., Singh S.J., Tonia T., Wilson K.C., Troosters T. *Eur Respir J*. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International // Task Force. 2020. Vol. 56, N6. P. 2002197 / Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. *Eur Respir J* COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. 2020;56(6):2002197.

Библиографическая ссылка:

Компанцев Д.В., Саградян Г.В. Санаторно-курортное лечение пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 с применением концентрата для ванн «Аквасиликум» // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. №4. С. 89–94. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-89-94. EDN ZWCNFA.

Bibliographic reference:

Kompantsev DV, Sagradyan GV. Sanatorno-kurortnoe lechenie patsientov posle perenesennoy novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19 s primeneniem kontsentrata dlya vann «Akvasilikum» [Sanatorium-resort treatment of patients after a new coronavirus infection COVID-19 with the use of concentrate for baths "Aquisilicum"]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;4:89-94. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-89-94. EDN ZWCNFA. Russian.



ЗНАЧИМОСТЬ СКРИНИНГОВОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У ИСПОЛНИТЕЛЕЙ СОВРЕМЕННЫХ ТАНЦЕВ

Е.Е. АТЛАС*, Ж.Ю. МОСКВИНА*, О.В. СЕМЕНЧЕВА*, Т.Е. БОЕВА*, С.И. КУБАНЬКОВ*, П.В. ШИШКИН*, К.С. КОТОВИЧ*, А.С. НИКОНОВА*, Д.А. ХАБИРОВА*, А.А. ФОМИНА*, В.А. КЛЮКИНА*, А.С. НИКОЛАЕВА*, Е.А. ПЕРЕВЕДЕНЦЕВА*

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет, медицинский институт»,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

**Клинико-диагностический центр ГУЗ «Тульская областная клиническая больница»,
ул. Ф. Энгельса, д. 58а, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. Цель исследования: выявить значимость скринингового УЗ-исследования у профессиональных исполнителей современных танцев в определении патологии коленных суставов. **Материалы и методы исследования.** В ходе исследования использовались результаты анкетного опроса и ультразвукового обследования коленных суставов и околосуставных мягких тканей у профессиональных исполнителей современных танцев и учащихся хореографического отделения ГПОУ ТО «Тульский областной колледж культуры и искусства» города Тулы. **Результаты и их обсуждения.** Анализ проведенных исследований показал, что УЗИ коленных суставов, применяемое в качестве скрининга у исполнителей современных танцев, позволяет диагностировать минимальные патологические изменения, которые возникают в результате многократного повторения определенных движений – прыжков, разворотов и опоры на колено во время тренировок. Частота проведения исследования зависит от наличия жалоб, возраста и стажа работы в профессии. **Заключение.** Многие артисты не знают о накоплении в их суставах различных микротравматических изменений и не считают нужным обращаться за помощью к врачам. Это связано со скрытым и незаметным развитием микротравматической болезни на начальных этапах. У танцоров, исполняющих современные танцы, сопряженные со значительной нагрузкой на коленные суставы, эхография показала высокую эффективность в диагностике минимальных патологических изменений со стороны суставов и околосуставных тканей. Регулярное проведение ультразвукового исследования у данной профессиональной категории позволяет уменьшить вероятность возникновения травм и дегенеративных заболеваний в будущем и ранний уход из профессии.

Ключевые слова: танцоры, коленный сустав, микротравмы, ультразвуковое исследование.

SIGNIFICANCE OF SCREENING ULTRASOUND EXAMINATION OF KNEE JOINTS IN MODERN DANCE PERFORMERS

E.E. ATLAS*, ZH.YU. MOSKVINA**, O.V. SEMENCHEVA*, S.I. KUBANKOV*, K.S. KOTOVICH*, A.S. NIKONOROVA*, D.A. KHABIROVA*, A.A. FOMINA*, T.E. BOEVA*, P.V. SHISHKIN*, V.A. KLYUKINA*, A.S. NIKOLAEVA*, E.A. PEREVEDENTSEVA*

*Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

**Clinical and Diagnostic Center of Tula Regional Clinical Hospital, F. Engels Str., 58a, Tula, 300012, Russia

Abstract. The research purpose was to identify the importance of screening ultrasound examination in professional performers of modern dances in determining the pathology of knee joints. **Materials and methods of research.** The study used the results of a questionnaire survey and ultrasound examination of knee joints and periarticular soft tissues in professional performers of modern dance and students of the choreographic department of the Tula Regional College of Culture and Art in Tula. **Results and its discussion.** The analysis of the conducted studies has shown that ultrasound of the knee joints used as a screening for performers of modern dances allows to diagnose minimal pathological changes that occur as a result of repeated repetition of certain movements – jumps, turns and knee support during training. The frequency of the study depends on the presence of complaints, age and work experience in the profession. **Conclusion.** Many artists do not know about the accumulation of various microtraumatic changes in their joints and do not consider it necessary to seek medical help. This is due to the hidden and unnoticeable development of microtraumatic disease in the initial stages. In dancers performing modern dances associated with a significant load on the knee joints, echography has shown high efficiency in diagnosing minimal pathological changes from the joints and periarticular tissues. Regular ultrasound examination in this professional category can reduce the likelihood of injuries and degenerative diseases in the future and early retirement from the profession.

Keywords: dancers, knee joint, microtrauma, ultrasound examination.

Введение. В последние десять лет танцевальная индустрия развивается наиболее активно несмотря на мировые кризисы. Об этом свидетельствует увеличение количества открытых хореографических школ и студий. Также неуклонно растет количество людей, выбравших своей профессией исполнение танцев. Такая специальность сопряжена с повышенным

риском травматизма и заболеваний опорно-двигательного аппарата. По данным литературы у исполнителей современных танцев наиболее уязвимыми являются позвоночник и коленные суставы [1,3,4,10]. Интенсивные нагрузки, перетренированность, стереотипы неправильной постановки ноги на пол – вот далеко неполный перечень факторов, приводящих к

микротравматизации. Значительное влияние на увеличение проблем с коленными суставами у танцоров оказывает активное использование в постановках современных танцев элементов акробатики и гимнастики. Прыжки, выпады с опорой на колено, плие способствуют возникновению «колена прыгуна», синовитам и энтезопатиям [3,6,10]. Особое значение имеют микротравмы, которые носят накопительный характер [2,11]. Они часто остаются незамеченными, поскольку танцоры привыкают к различным болевым ощущениям и дискомфорту, неизменно сопровождающими тренировки. В конечном итоге накопленные изменения в суставах и околоуставных тканях могут привести к макротравме и раннему уходу из профессии. Кроме того, из-за хронических микроразрывов тканей сустава у профессиональных исполнителей танцев наблюдается более раннее развитие дегенеративных заболеваний, чем в общей популяции. Следует отметить, что зачастую, в танцевальных коллективах врачебный контроль за состоянием опорно-двигательного аппарата танцовщиков осуществляется в недостаточной степени или вовсе отсутствует [8]. В связи с этим актуальной становится своевременная диагностика ухудшения состояния коленных суставов, как наиболее подверженных изменениям у исполнителей современного танца. Одним из доступных и наименее затратных инструментальных методов визуализации коленных суставов является ультразвуковое исследование.

Цель исследования – выявить значимость скринингового УЗ-исследования у профессиональных исполнителей современных танцев в определении патологии коленных суставов.

Материалы и методы исследования. В исследовании принимали участие профессиональные исполнители современных танцев, учащиеся хореографического отделения ГПОУ ТО «Тульский областной колледж культуры и искусства» от 18 до 48 лет. Женщин – 29, мужчин – 9. Все обследуемые продолжают активную профессиональную деятельность в настоящее время. Танцоры были разделены на две группы по возрастному признаку – от 18 до 30 лет, от 30 до 48 лет.

Анамнестические данные были получены с помощью опроса и работы с амбулаторными картами.

Ультразвуковое скрининговое исследование коленных суставов проводилось на стационарном ультразвуковом сканере Рускан 60. Использовался линейный датчик с частотой 5-12 МГц.

Результаты и их обсуждение. Подавляющее большинство артистов, задействованных в исследовании, начали заниматься танцами с 5-6 лет. У 42% (16 человек) тренировки проходят 3-4 раза в неделю, у 58% – ежедневно. Занятия обычно длятся от 3 до 6 часов. По результатам анализа амбулаторных карт и опроса выявлено, что у 23% (9 человек) артистов в анамнезе уже были обращения к врачам по поводу различных травм коленного сустава. Согласно классификации клинических проявлений микротравматической болезни (Р.Е. Житницкий, Г.И. Губин,

Н.Б. Брысова, 2007) танцоры распределились на несколько групп [4]. Нулевую группу составили танцовщики, которые не предъявляли жалоб после тренировок и выступлений (19 человек). Все исполнители были моложе 30 лет. В 1 группу вошли артисты, которые после каждой тренировки испытывают боль и/или дискомфорт в области коленных суставов, которая проходит впоследствии (14 человек). Вторая группа танцоров, испытывала дискомфорт в коленных суставах во время и после тренировки, которые не мешают профессиональной деятельности (3 человека), в третьей группе оказалась 1 танцовщица с болями, возникающими во время и после тренировок и заставившие ее изменить интенсивность профессиональной деятельности. Подавляющее большинство артистов используют различные обезболивающие гели и мази для облегчения состояния после тренировки или выступления. Все танцоры заявили, что будут обращаться к врачам только в том случае, если сильная боль в коленном суставе не позволит им танцевать или не пройдет за 3-4 суток.

При ультразвуковом исследовании коленных суставов у 16 (42%) человек были выявлены изменения.

У 3 танцовщиков при обследовании выявлено утолщение и экзогенная неоднородность сухожилия четырехглавой мышцы в месте прикрепления к надколеннику. Еще у 3 артистов визуализировалась утолщенная 4 мм и более, неоднородная по эхогенности собственная связка надколенника. Такие изменения можно указывать на энтезопатию. У 1 пациента с указанием в анамнезе на травму коленного сустава была выявлена внутрименисковая киста медиального мениска. У одной исполнительницы танцев выявлены признаки синовита в глубокой интрапателлярной сумке, характеризовавшиеся скоплением выпота в умеренном количестве, усилением васкуляризации, утолщением синовиальной оболочки (рис. 1).



Рис. 1. Синовит в интрапателлярной сумке



Рис. 2. Единичный краевой остеофит

Десять танцоров имели начальные признаки дегенеративных изменений в коленных суставах в виде единичных краевых остеофитов, неровности контура, усиления эхогенности и истончения гиалинового хряща (рис. 2).

Из них пятеро были в возрасте от 20 до 30 лет, и пятеро старше 30 лет. У подавляющего большинства танцоров за исключением 8 человек визуализировалось небольшое количество жидкости в заворотах коленных суставов и/или в инфрапателлярной сумке толщиной до 3 мм, что расценивалось как норма. Такая находка во время УЗ-исследования скорее всего говорит о большой интенсивности использования сустава и является защитной реакцией на серьезные нагрузки опорно-двигательного аппарата. Все исполнители современных танцев, у кого были обнаружены изменения в коленных суставах, до исследования не собирались обращаться к врачам и проходить профилактические курсы физио-, лазеротерапии и т.д.

Заключение. Таким образом, несмотря на молодой возраст, большинство танцоров имеют изменения в коленных суставах и околоуставных тканях, напрямую связанных с профессиональной деятельностью. При этом сами танцовщики, зачастую даже не подозревают о проблеме, поскольку болевые ощущения считают неотъемлемой частью своей профессии. Задача врача состоит в различении минимальных и связанных с интенсивностью работы сустава. Своевременная врачебная помощь при выявлении признаков микротравм позволит уменьшить вероятность возникновения серьезных травм и дегенеративных заболеваний в будущем и продлить профессиональную деятельность. Увеличение количества патологических изменений коррелирует с возрастом и стажем работы в профессии. В связи с этим актуальным становится обсуждение вопроса о включении ультразвукового исследования коленных суставов в протокол диспансеризации профессиональных танцовщиков. Исполнителям танцев возрастом до 30 лет считаем показанной эхографию коленных суставов при активном выявлении жалоб на болевые ощущения и дискомфорт в области колена после тренировок. После 30 лет в связи с накопительным характером микротравм и более ранним началом дегенеративных заболеваний суставов по сравнению с общей популяцией УЗИ может быть рекомендовано выполнять всем танцорам 1 раз в год.

Выводы:

1. Своевременная диагностика минимальных нарушений со стороны коленных суставов является важной составляющей для предотвращения серьезных травм и дегенеративных заболеваний танцоров. При этом УЗИ коленных суставов можно рассматривать в качестве скринингового метода при диспансеризации.

2. Танцовщикам молодого возраста до 30 лет ультразвуковое исследование коленных суставов сле-

дует проводить, если во время диспансеризации выявлены жалобы на боли после тренировок.

Исполнителям современного танца старше 30 лет рекомендуется выполнять УЗИ коленных суставов 1 раз в год независимо от наличия жалоб.

Литература / References

1. Бугаева К.Д. Нарушения опорно-двигательного аппарата у спортсменов различной специализации // Символ науки. 2015. № 11-2. С. 16–19 / Bugaeva K.D. Narusheniya oporno-dvigatel'nogo apparata u sportmenov razlichnoy spetsializatsii [Musculoskeletal disorders in athletes of various specializations]. Simvol nauki. 2015;11-2:16-9. Russian.
2. Булло В.И., Лутков В.Ф., Зверев В.Д. Методика физической реабилитации при микротравматической болезни у спортсменов. Тезисы докладов открытой региональной межвузовской конференции молодых ученых «Человек в мире спорта (НГУ имени П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург, 29 марта - 9 апреля 2010 года), 2010. С. 142–147 / Bullo VI, Lutkov VF, Zverev VD. Metodika fizicheskoy reabilitatsii pri mikrotravmaticheskoy bolezni u sportmenov. Tezisy dokladov otkrytoy regional'noy mezhvuzovskoy konferentsii molodykh uchenykh «Chelovek v mire sporta (NGU imeni P.F. Lesgafta, Sankt-Peterburg, 29 marta - 9 aprelya 2010 goda) [Methods of physical rehabilitation for microtraumatic disease in athletes. Abstracts of the open regional inter-university conference of young scientists "Man in the world of sports" (NSU named after P.F. Lesgaft, St. Petersburg, March 29 - April 9, 2010)]; 2010. Russian.
3. Карпенко В.Н., Карпенко И.А., Богана Жером. Основы жизнедеятельности и охраны труда в хореографии. ИНФРА-М, 2020. 141 с. / Karpenko VN, Karpenko IA, Bogana Zherom. Osnovy zhiznedeyatel'nosti i okhrany truda v khoreografii [Fundamentals of life and labor protection in choreography]. INFRA-M; 2020. Russian.
4. Лутков В.Ф., Смирнов Г.И., Шадрин Д.И. Современные методы реабилитации профессиональных заболеваний опорно-двигательной системы в танцевальном спорте // Вестник Академии русского балета им. А.Я. Вагановой. 2016. №5. С. 116–120 / Lutkov VF, Smirnov GI, Shadrin DI. Sovremennyye metody reabilitatsii professional'nykh zaboolevaniy oporno-dvigatel'noy sistemy v tantseval'nom sporte [Modern methods of rehabilitation of occupational diseases of the musculoskeletal system in dance sport]. Vestnik Akademii russkogo baleta im. A.Ya. Vaganovoy. 2016;5:116-20. Russian.
5. МакНелли Юдж. Ультразвуковые исследования костно-мышечной системы: практическое руководство; пер. с англ. А.Н. Хитровой; под ред. Г. И. Назаренко, И. Б. Героевой. М.: Издательский дом Видар-М, 2007. 400 с. / MakNelli Yudzh. Ul'trazvukovyye issledovaniya kostno-myshechnoy sistemy: prakticheskoe rukovodstvo. Per. s angl. A.N. Khitrovoy; pod red. G. I. Nazarenko, I. B. Geroevoy [Ultrasound studies of the musculoskeletal system: a practical guide. Per. from English. A.N. Khitrova; ed. G.I. Nazarenko, I.B. Geroeva]. Moscow: Izdatel'skiy dom Vidar-M; 2007. Russian.
6. Пучко А.А., Ясюкевич А.С., Гулевич Н.П., Маслов О.В. Анализ уровня и структуры травм коленного сустава в различных видах спорта. Прикладная спортивная наука, 2019 / Puchko AA, Yasyukevich AS, Gulevich NP, Maslov OV. Analiz urovnya i struktury travm kolennogo sustava v razlichnykh vidakh sporta. Prikladnaya sportivnaya nauka [Analysis of the level and structure of knee joint injuries in various sports. Applied sports science]; 2019. Russian.
7. Сенча А.Н., Беляев Д.В., Чижов П.А. Ультразвуковая диагностика. Коленный сустав. Москва: Издательский дом Видар-М, 2012. 200 с. / Sencha AN, Belyaev DV, Chizhov PA. Ul'trazvukovaya diagnostika. Kolennyy sustav [Ultrasound diagnostics. Kneeloint]. Moscow: Izdatel'skiy dom Vidar M; 2012. Russian.
8. Степаник И.А. Актуальные проблемы медико-биологического сопровождения хореографии // Вестник Академии русского балета им. А.Я. Вагановой. 2015. №5. С. 128–134 / Stepanik IA. Aktual'nye problemy mediko-biologicheskogo soprovozhdeniya khoreografii [Actual problems of medical and biological support of choreography]. Vestnik Akademii russkogo baleta im. A.Ya. Vaganovoy. 2015;5:128-34. Russian.
9. Хитрова А.Н., Назаренко Г.И., Героева И.Б. Ультразвуковые исследования костно-мышечной системы. Практическое руководство. Москва: Издательский дом Видар, 2007. 400 с. / Khitrova AN, Nazarenko GI, Geroeva IB. Ul'trazvukovyye issledovaniya kostno-myshechnoy sistemy. Prakticheskoe ru-kovodstvo [Ultrasound examinations of the musculoskeletal system. Practical guide]. Moscow: Izdatel'skiy dom Vidar; 2007. Russian.

10. Ялунин Н.В., Полянок А.О., Московских Е.А. Профессионально обусловленные изменения нижних конечностей у артистов балета: факторы деформации // Саратовский научно-медицинский журнал. 2022. Т. 18, №1. С. 68–72 / Yalunin NV, Polyankov AO, Moskovskikh EA. Professional'no obuslovlennyye izmeneniya nizhnikh konechnostey u artistov baleta: faktory deformatsii [Occupationally Caused Changes in the Lower Limbs of Ballet Dancers: Deformity Factors].

Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2022;18(1):68-72. Russian.

11. Musculoskeletal Medicine: Essential Dance Medicine By A. Bracilovic', Ó Humana Press, a part of Springer Science+Business Media, LLC, 2009. DOI: 10.1007/978-1-59745-546-6_1 / Musculoskeletal Medicine: Essential Dance Medicine By A. Bracilovic', Ó Humana Press, a part of Springer Science+Business Media, LLC; 2009. DOI: 10.1007/978-1-59745-546-6_1.

Библиографическая ссылка:

Атлас Е.Е., Москвина Ж.Ю., Семенчева О.В., Боева Т.Е., Кубаньков С.И., Шишкин П.В., Котович К.С., Никонорова А.С., Хабирова Д.А., Фомина А.А., Ключкина В.А., Николаева А.С., Переведенцева Е.А. Рначимостъ скринингового ультразвукового исследования коленных суставов у исполнителей современных танцев // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 95–98. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-95-98. EDN YVVZYA.

Bibliographic reference:

Atlas EE, Moskvina ZhYu, Semencheva OV, Kubanko SI, Kotovich KS, Nikonorova AS, Khabirova DA, Fomina AA, Boeva TE, Shishkin PV, Klyukina VA, Nikolaeva AS, Perevedentseva EA. Pnachimost' skrininngovogo ul'trazvukovogo issledovaniya kolennykh sustavov u ispolniteley sovremennykh tantsev [Significance of screening ultrasound examination of knee joints in modern dance performers]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:95-98. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-95-98. EDN YVVZYA. Russian.



ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООЖГОВОГО ДЕЙСТВИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ УГЛЕРОДНОГО ДИСПЕРСНОГО МАТЕРИАЛА

Д.В. КОМПАНЦЕВ, Д.И. ПОЗДНЯКОВ, А.М. БАЙРАМКУЛОВА, И.Е. РЫБАЛКО

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет», пр. Калинина, д. 11, г. Пятигорск, 357532, Россия

Аннотация. Поиск новых противоожоговых и регенерирующих средств является актуальным направлением современной регенеративной медицины. **Цель исследования** – оценить противоожоговую активность мягких лекарственных форм, в которых использован Углеродный дисперсный материал (ТУ 19386389-001-2022 производства ООО «Промтехсервис» г. Ставрополь) представляющий собой наноалмазный порошок. **Материалы и методы исследования.** Ожоговую травму моделировали у крыс линии Wistar. Мягкие лекарственные формы получали в экспериментальной лаборатории с использованием стандартизированных фармакологически нейтральных основ (гидрофильной – гель, эмульсионной – крем) концентрация АФС составила 0,5% по массе, способ ввода в основу суспензионный. Исследуемые лекарственные формы (крем и гель) и основы, используемые при их изготовлении, наносили тонким слоем на ожоговый дефект в течении 21-го дня. На 3, 7, 14 и 21 сутки эксперимента у крыс осуществляли забор крови с целью определения содержания лейкоцитов и производили оценку изменения площади ожога. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что нанесение изучаемого геля на 14 сутки эксперимента приводило к уменьшению площади ожога на 29,8% ($p < 0,05$), тогда как при применении крема данный показатель снизился на 27,5% ($p < 0,05$). На 21-е сутки исследования нанесение исследуемых лекарственных форм (крем и гель соответственно) способствовало снижению величины ожогового дефекта на 39,9% ($p < 0,05$) и 25,6% ($p < 0,05$). Стоит отметить, что к 21-му дню исследования у животных, которым наносили анализируемые лекарственные формы, отмечен полная нормализация лейкоформулы. **Заключение.** Проведенная работы показала, что мягкие лекарственные формы с Углеродным дисперсным материалом оказывают противоожоговое и регенерирующее действие в условиях ожоговой травмы у крыс, что актуализирует дальнейшую разработку топических лекарственных форм, содержащих Углеродный дисперсный материал.

Ключевые слова: Углеродный дисперсный материал, наноалмазы, регенерация, ожог, регенеративная медицина.

STUDY OF THE ANTI-BURN EFFECT OF SOFT DOSAGE FORMS BASED ON CARBON DISPERSED MATERIAL

D.V. KOMPANTSEV, D.I. POZDNYAKOV, A.M. BAYRAMKULOVA, I.E. RYBALKO

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" Kalinin Ave., 11. Pyatigorsk, 357532, Russia

Abstract. The search for new anti-burn and regenerating agents is an urgent direction of modern regenerative medicine. **The research purpose** is to evaluate the anti-burn activity of soft dosage forms with Carbon dispersed material is a nano-diamond powder (TU 19386389-001-2022 made by Promtechservice LLC, Stavropol). **Materials and methods.** Burn injury was simulated in Wistar rats. Soft dosage forms were obtained in an experimental laboratory using standardized pharmacologically neutral bases (hydrophilic – gel, emulsion – cream), the concentration of active substance was 0.5% by weight, the method of introduction into the base was suspension. The studied dosage forms (cream and gel) and the bases used in their manufacture were applied in a thin layer to the burn defect during the 21st day. On the 3rd, 7th, 14th and 21st days of the experiment, blood was taken from rats to determine the content of white blood cells and changes in the area of the burn were assessed. **Results and its discussion.** It was found that the application of the studied gel on the 14th day of the experiment led to a decrease in the burn area by 29.8% ($p < 0.05$), whereas when applying the cream, this indicator decreased by 27.5% ($p < 0.05$). On the 21st day of the study, the application of the studied dosage forms (cream and gel, respectively) contributed to a decrease in the magnitude of the burn defect by 39.9% ($p < 0.05$) and 25.6% ($p < 0.05$). It is worth noting that by the 21st day of the study, complete normalization of the leukoformula was noted in animals; they were treated with the analyzed dosage forms. **Conclusion.** The conducted work has shown that soft dosage forms with Carbon dispersed material have an anti-burn and regenerating effect in conditions of burn injury in rats, which actualizes the further development of topical dosage forms containing Carbon dispersed material.

Keywords: Carbon dispersed material, nanodiamonds, regeneration, burn, regenerative medicine.

Введение. Кожа является самым большим органом человека, выполняющим множество функций, важнейшей из которых является барьерная. Нарушение барьерной функции кожи наблюдается вследствие действия различных травматических факторов, ионизирующего излучения [8]. При этом, восстановление целостности кожного покрова представляет собой сложный и длительный процесс. Восстановление кожи является неспецифической формой регенера-

ции, при которой рана заживает за счет фиброза и образования рубцов. Регенерация кожи носит ступенчатый характер. На первой стадии активизируется система гемостаза, что необходимо для формирования временного раневого матрикса, также во время первой фазы регенерации интенсифицируется воспаление. Воспалительная фаза каскада заживления ран активизируется во время фазы свертывания крови и может быть разделена на раннюю фазу с миграцией

нейтрофилов и позднюю фазу с появлением и трансформацией моноцитов [7]. В фазе пролиферации основное внимание в процессе заживления уделяется восстановлению раневой поверхности, образованию грануляционной ткани и восстановлению сосудистой сети. Физиологической конечной точкой заживления ран является образование рубца, который напрямую связан со степенью воспалительного процесса на протяжении реэпителизации. Повышение регенерационного потенциала кожного покрова необходимо для успешного физиологического восстановления барьерной функции кожи [6]. С этой целью возможно применение ряда лекарственных препаратов, способных усиливать процессы регенерации, например, метилурацила. Стоит отметить, что ведется активная фармацевтическая разработка новых регенерирующих средств. Одним из перспективных направлений данной области экспериментальной и практической медицины может являться использование различных наноматериалов. Как правило, наноустройства представляют собой системы, позволяющие значительно увеличить пассивное проникновение активного вещества, улучшить растворимость и повысить термодинамическую стабильность фармакологически активного ингредиента [2]. Однако, наноматериалы могут выступать и в качестве основного терапевтического агента, примером чего являются наноалмазы представляющие собой коллоидную форму спектрально чистого углерода [3].

Цель исследования – оценить противоожоговую активность мягких лекарственных форм на основе Углеродного дисперсного материала – наноалмазов.

Материалы и методы исследования. Образцы мягких лекарственных форм для проведения биологического эксперимента, получали путем смешивания в ступке готовой основы для приготовления геля (эмульсионного крема) с предварительно отвешенным на лабораторных весах Углеродным дисперсным материалом.

Работа выполнена на 36 крысах-самцах *Wistar* массой тела 240–260 грамм. Животные были приобретены у питомника лабораторных животных «Рапполово» и во время эксперимента содержались в полипропиленовых боксах по 5 особей в контролируемых условиях окружающей среды: температура воздуха $20 \pm 2^\circ\text{C}$, влажность воздуха – 55–65%, суточный цикл 12 часов день/12 часов ночь. Обращение с лабораторными животными и их содержание соответствовали требованиям Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Термическую травму моделировали у животных путем воздействия на кожу, нагретой до 100°C металлической пластины диаметром 23 мм. Крыс анестезировали внутрибрюшинным введением хлоралгидрата (350 мг/кг) и депилировали участок на правой латеральной стороне туловища животного. При помощи электрического нагревателя доводили

температуру пластины до 100°C и помещали на выбритую поверхность на 10 секунд, после чего пластину удаляли. До пробуждения крыс оставляли под согревающей лампой (температура 25°C) [9]. При постановке исследования были сформированный следующие экспериментальные группы: *интактные крысы* (ИН), *негативный контроль* (НК) – группа животных с ожоговой травмой, но лишенная фармакологической поддержки, группы животных, которым на поверхность ожога наносили исследуемый гель и крем, а также используемые при их приготовлении основы. Количество животных в каждой экспериментальной группе равнялось 6-ти особям. Продолжительность эксперимента составила 21 день. Изучаемые лекарственные формы и основы наносили однократно в сутки в равном количестве (250 мг) и пластиковым шпателем равномерно распределяли по всей поверхности ожоговой травмы. На 3, 7, 14 и 21 сутки эксперимента у крыс осуществляли забор крови с целью определения содержания лейкоцитов и производили оценку изменения площади ожога. По окончании работы животные выводились из эксперимента декапитацией под анестезией. Забор крови у крыс осуществляли из подъязычной вены в пробирки типа «Эппендорф» с 50 мкл гепарина. Полученную цельную кровь использовали для определения концентрации лейкоцитов. Количество лейкоцитов и лейкоформулу (процентное содержание лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов) определяли с использованием системы ветеринарного автоматического гематологического анализа *BC 2800vet (Mindray)*. Изменение площади ожога оценивали планиметрически. Животных фиксировали, площадь ожогового дефекта фотографировали и с помощью программного обеспечения *CorelPhoto-Paint* определяли площадь ожога. Анализируемый показатель выражали в мм^2 [9].

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием прикладного программного пакета *STATISTICA 6.0 (StatSoft, США)*. Данные выражали в виде M (среднее значение) $\pm SEM$. Проверку распределения Гаусса производили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Однородность дисперсий оценивали в тесте Левена. Сравнение групп средних осуществляли методом *однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA)* с пост-обработкой критерием Тьюки (при наличии распределения Гаусса) или Крускала-Уоллиса (при отсутствии распределения Гаусса). Критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждения. Влияние исследуемых лекарственных форм на процесс заживления ожоговой раны у крыс.

Результаты данного экспериментального блока представлены в табл. 1. В ходе работы было установлено, что в краткосрочном анализируемом периоде (3–7 сутки) нанесение исследуемых лекарственных форм не оказывало значимого влияния на процесс заживления раны. Более длительное применение изучаемого геля и крема способствовало повышению

регенеративных процессов кожи, что отразилось в более низком значении площади раны по сравнению с НК группой животных. Так у крыс, которым наносили исследуемый гель площадь ожоговой раны была меньше аналогичной у животных НК группы на 14 сутки эксперимента на 29,8% ($p<0,05$), тогда как при применении крема данный показатель снизился на 27,5% ($p<0,05$). На 21-е сутки исследования нанесение исследуемых лекарственных форм способствовало снижению величины ожогового дефекта на 39,9% (крем) и 25,6% (гель) по отношению к НК группе крыс (все показатели $p<0,05$). Стоит отметить, что нанесение основ значимого влияния на процесс заживления ожоговой раны не оказало и площадь дефекта в данных группах животных была статистически достоверно выше, нежели в группах, которым наносили анализируемые лекарственные формы (гель и крем соответственно).

Таблица 1

Влияние исследуемых лекарственных форм на изменение площади ожоговой раны у крыс

Площадь ожоговой раны, мм ²				
Группа	3 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки
НК	410,6±10,126	306,5±11,697	199,7±14,554	50,1±4,559
Основа крем	412,5±9,541	305,1±12,267	185,9±15,12 Δ	44,2±1,504 Δ
Основа гель	414,9±12,223	309,7±9,265	174,3±10,597 α	38,9±6,271 α
Крем	380,5±14,523	322,3±13,372	144,7±8,922 *	30,1±3,448 *
Гель	370,6±16,117	314,6±9,537	140,2±4,773 *	25,6±1,499 *

Примечание: НК – негативный контроль; Основа крем – группа крыс, которой наносили основу анализируемого крема; Основа гель – группа крыс, которой наносили основу анализируемого геля; Крем-группа крыс, которой наносили анализируемый крем; Гель – группа крыс, которой наносили анализируемый гель; * – статистически значимо относительно НК группы (тест Тьюки, $p<0,05$); α – статистически значимо относительно анализируемого геля (тест Тьюки, $p<0,05$); Δ – статистически значимо относительно анализируемого крема (тест Тьюки, $p<0,05$)

Известно, что ожоги кожи сопровождаются выраженным лейкоцитозом, с последующей миграцией клеток крови в очаг воспаления. Повышение количества лейкоцитов в отсроченных фазах регенеративного процесса носит, как правило, негативный характер и способствует развитию фиброза [1]. В этой связи было оценено влияние исследуемых лекарственных форм на изменение концентрации лейкоцитов в крови у крыс в условиях ожоговой травмы кожи.

Анализ изменения концентрации лейкоцитов в крови показал, что в условиях ожоговой травмы у крыс достоверно по отношению к ИН группе животных не изменяется общее содержание лейкоцитов, но присутствуют определенные изменения в лейкоформуле. Так на 3-е и 7-е сутки у НК группы крыс отмечалось статистически значимое повышение уровня гранулоцитов на 84,1% ($p<0,05$) и 60,7% ($p<0,05$) соответственно, что может свидетельствовать о развитии системного воспаления. Однако, в последствии лейкоформула НК группы крыс достоверно не отличалась от таковой у ИН животных. Аналогичные изме-

нения были отмечены в группах крыс, которым наносили основы. В тоже время на фоне применения анализируемых лекарственных форм (крем и гель) на 3-й день исследования концентрация гранулоцитов в крови была ниже, чем у НК группы крыс на 27,5% ($p<0,05$) и 18,4% ($p<0,05$) соответственно. На 7-е сутки эксперимента содержание гранулоцитов в крови у крыс, которым наносили изучаемый крем было меньше аналогичного у НК группы животных на 27,1% ($p<0,05$), тогда как на фоне применения анализируемого геля концентрация гранулоцитов по отношению к НК группе снизилась на уровне тенденции без статистической достоверности ($p=0,0729$). В дальнейшем (14-й и 21-й день исследования) показатели лейкоформулы у всех группы животных достоверно не отличались (табл. 2).

Таблица 2

Влияние исследуемых лекарственных форм на изменение лейкоформулы у крыс

3 сутки				
Группа	WBC×10 ⁹ /л	Lymph%	Mon%	Gran%
ИН	6,10±0,63	66,0±6,28	3,71±0,34	24,50±2,39
НК	5±0,917	50,7±3,142	4,2±0,52	45,1±2,683 #
Основа крем	6,3±0,504	55,6±2,282	3,1±0,067	41,3±2,234 #
Основа гель	11,1±4,391	51,9±7,742	3,7±0,47	44,4±7,278 #
Крем	8,7±0,463	63,1±2,219	3,4±0,321	33,5±2,234 *
Гель	7,3±1,212	59,7±3,267	3,4±0,296	36,8±3,132 *
7 сутки				
Группа	WBC×10 ⁹ /л	Lymph%	Mon%	Gran%
ИН	8,4±0,60	69,94±2,87	3,90±0,32	26,2±2,60
НК	6,4±0,933	54,2±1,32	3,7±0,338	42,1±1,594 #
Основа крем	8,6±0,982	37,2±2,541	3,9±0,551	59,1±2,055 #
Основа гель	10,4±2,837	38,9±4,267	3,4±0,318	57,6±4,5 #
Крем	10,3±2,39	65,2±2,105	4,1±0,176	30,7±2,194 *
Гель	8±1,57	54,5±12,438	5±1,894	40,5±1,546 #
14 сутки				
Группа	WBC×10 ⁹ /л	Lymph%	Mon%	Gran%
ИН	6,7±0,862	77,07±2,863	2,78±0,327	20,15±3,086
НК	5,2±1,027	65,8±1,97	4,9±0,338	29,3±2,027
Основа крем	7,4±1,015	65,6±2,656	4,6±0,448	29,8±2,226
Основа гель	6,4±0,809	71,4±0,436	4,2±0,557	24,4±0,265
Крем	5,7±1,192	67,9±3,982	4,1±0,379	28±3,622
Гель	4,6±0,5	73,2±1,538	3,6±0,524	23,2±1,097
21 сутки				
Группа	WBC×10 ⁹ /л	Lymph%	Mon%	Gran%
ИН	7,03±0,44	74,48±2,80	4,13±0,48	21,40±2,40
НК	4,62±0,50	71,28±2,44	3,91±0,24	24,82±2,26
Основа крем	6,6±0,68	67,03±3,11	3,65±0,16	29,32±2,99
Основа гель	9,40±0,79	72,77±4,21	5,08±1,12	22,16±3,35
Крем	6,45±0,93	71,19±6,24	3,80±0,25	25,01±6,07
Гель	6,32±0,793	71,18±3,898	4,57±0,536	24,25±4,152

Примечание: ИН – интактные животные; НК – негативный контроль; Основа крем – группа крыс, которой наносили основу анализируемого крема; Основа гель – группа крыс, которой наносили основу анализируемого геля; Крем – группа крыс, которой наносили анализируемый крем; Гель – группа крыс, которой наносили анализируемый гель; * – статистически значимо относительно НК группы (тест Тьюки, $p<0,05$); # – статистически значимо относительно ИН группы (тест Тьюки, $p<0,05$)

Таким образом, курсовое применение мягких лекарственных форм на основе наноалмазов улучшало регенерацию кожи при наличии ожоговой травмы у крыс при сопутствующем улучшении лейкоформулы. Стоит отметить, что регенеративный потенциал наноалмазов был описан в литературе. Недавнее исследование Houshyar, et al, 2019 показало, что применение нановолокон на основе детонационных наноалмазов значительно улучшало восстановление повреждённых эпителиоцитов китайского хомяка. В то же время данная рецептура оказывала антиадгезивные свойства против *S. aureus*, уменьшая риск раневой инфекции [5].

Также наноалмазы были скомбинированы с биополимерами, стволовыми клетками и наночастицами с целью повышения их регенераторного потенциала. Например, были разработаны анизотропные волокнистые каркасы из рыбьего желатина и наноалмазов. Данный состав проявлял высокие биосовместимые свойства не только с клетками кожи, но и нейронами головного мозга, что открывает определенные перспективы применения наноалмазов в нейрорегенерации [4].

Заключение. Применение анализируемых лекарственных форм эквивалентно в краткосрочном периоде использования уменьшает реакции системного воспаления, что подтверждается более низкой концентрацией гранулоцитов в крови по сравнению с нелечеными животными. В дальнейшем уменьшение воспалительной реакции способствовало повышению скорости регенеративных процессов кожи у животных. При этом, нанесение основ, используемых при приготовлении исследуемых лекарственных форм, значимого действия ни на ход воспалительной реакции, ни на процесс восстановления кожных покровов не оказало. По совокупности полученных результатов предполагается наличие у изучаемых лекарственных форм (гель и крем) ранозаживляющей/регенерирующей активности.

Литература / References

1. Гамзельева О.Ю. Изучение некоторых возможных механизмов реализации эндотелиопротекторного действия геля на основе флоридина при химическом ожоге кожи крыс. Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы

75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, Волгоград, 19–22 апреля 2017 года. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2017. 797 с. / Gamzeleva OYU. Izuchenie nekotorykh vozmozhnykh mekhanizmov realizatsii endotelioprotekornogo dejstviya gelya na osnove flordidzina pri himicheskom ozhoge kozhi krysa [The study of some possible mechanisms of the endothelioprotective effect of a gel based on flordidine in chemical burns of rat skin]. Aktual'nye problemy eksperimental'noj i klinicheskoy mediciny: Materialy 75-j otкрытой nauchno-prakticheskoy konferencii molodykh uchenykh i studentov VolgGМУ s mezhdunarodnym uchastiem, Volgograd, 19–22 aprelya 2017 goda. Volgograd: Volgogradskij gosudarstvennyj medicinskij universitet; 2017. Russian.

2. Bellu E., Medici S., Coradduzza D., Cruciani S., Amler E., Maioli M. Nanomaterials in Skin Regeneration and Rejuvenation // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, №13. P. 7095 / Bellu E, Medici S, Coradduzza D, Cruciani S, Amler E, Maioli M. Nanomaterials in Skin Regeneration and Rejuvenation. Int J Mol Sci. 2021;22(13):7095.

3. Bondon N., Raehm L., Charnay C., Boukherroub R., Durand J.O. Nanodiamonds for bioapplications, recent developments // J Mater Chem B. 2020. Vol. 8, №48. P. 10878–10896 / Bondon N, Raehm L, Charnay C, Boukherroub R, Durand JO. Nanodiamonds for bioapplications, recent developments. J Mater Chem B. 2020;8(48):10878–96.

4. Delaru A., Drăgușin D.M., Olăreț E. Fabrication and Biocompatibility Evaluation of Nanodiamonds-Gelatin Electrospun Materials Designed for Prospective Tissue Regeneration Applications // Materials (Basel). 2019. Vol. 12, №18. P. 2933 / Delaru A, Drăgușin DM, Olăreț E. Fabrication and Biocompatibility Evaluation of Nanodiamonds-Gelatin Electrospun Materials Designed for Prospective Tissue Regeneration Applications. Materials (Basel). 2019;12(18):2933.

5. Houshyar S., Kumar G.S., Rifai A., Tran N., Nayak R., Shanks R.A., Padhye R., Fox K., Bhattacharyya A. Nanodiamond/poly-epsilon-caprolactone nanofibrous scaffold for wound management // Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2019. Vol.100. P. 378 / Houshyar S, Kumar GS, Rifai A, Tran N, Nayak R, Shanks RA, Padhye R, Fox K, Bhattacharyya A. Nanodiamond/poly-epsilon-caprolactone nanofibrous scaffold for wound management. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2019;100:378.

6. Jiang D., Rinkevich Y. Scars or Regeneration? Dermal Fibroblasts as Drivers of Diverse Skin Wound Responses // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, №2. P. 617 / Jiang D, Rinkevich Y. Scars or Regeneration? Dermal Fibroblasts as Drivers of Diverse Skin Wound Responses. Int J Mol Sci. 2020;21(2):617.

7. Monavarian M., Kader S., Moeinzadeh S., Jabbari E. Regenerative Scar-Free Skin Wound Healing // Tissue Eng Part B Rev. 2019. Vol. 25, №4. P. 294–311 / Monavarian M, Kader S, Moeinzadeh S, Jabbari E. Regenerative Scar-Free Skin Wound Healing. Tissue Eng Part B Rev. 2019;25(4):294–311.

8. Reinke J.M., Sorg H. Wound repair and regeneration // Eur Surg Res. 2012. Vol. 49, №1. P. 35–43 / Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. Eur Surg Res. 2012;49(1):35–43.

9. Yu G., Li Y., Ye L. Exogenous peripheral blood mononuclear cells affect the healing process of deep-degree burns // Mol Med Rep. 2017. Vol. 16, №6. P. 8110–8122 / Yu G, Li Y, Ye L. Exogenous peripheral blood mononuclear cells affect the healing process of deep-degree burns. Mol Med Rep. 2017;16(6):8110–22.

Библиографическая ссылка:

Компанцев Д.В., Поздняков Д.И., Байрамкулова А.М., Рыбалко И.Е. Изучение противоожогового действия мягких лекарственных форм на основе углеродного дисперсного материала // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 99–102. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-99-102. EDN PKBGIC.

Bibliographic reference:

Kompantsev DV, Pozdnyakov DI, Bayramkulova AM, Rybalko IE. Izuchenie protivoozhogovogo deystviya myagkikh lekarstvennykh form na osnove uglerodnogo dispersnogo materiala [Study of the anti-burn effect of soft dosage forms based on carbon dispersed material]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:99-102. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-99-102. EDN PKBGIC. Russian.



ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ГИПЕРКАТЕХОЛАМИНЕМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

М.Л. КАСЯНИК, О.А. ПАХРОВА, Т.М. НИКОЛАЕВА, А.С. ИВАНОВА

*ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России,
пр. Шереметевский, д. 8, г. Иваново, 153012, Россия*

Аннотация. Гиперкатехоламинемия является фактором патогенеза развития ишемии органов и тканей, которую долгое время объясняли активацией адренорецепторов и вазоспазмом. Однако дальнейшие исследования выявили, что важную роль в этом нарушении периферического кровообращения играет патология системы гемостаза. **Цель работы** – оценить динамику изменения агрегации тромбоцитов и параметров коагуляционного гемостаза при однократной гиперкатехоламинемии. **Материалы и методы исследования.** Животным был введен раствор адреналина в дозе 2 мг/кг массы подкожно с последующим выведением из эксперимента через 1 час, 24 часа, 72 часа. Оценку функции тромбоцитов осуществляли на агрегометре в присутствии индуктора аденозиндифосфата. Для оценки коагуляционного гемостаза измеряли протромбиновое время, активированное парциальное тромбопластиновое время и тромбиновое время. Для проверки гипотезы о равенстве средневыворочных величин в зависимых выборках при нормальном распределении использовали *t* критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – непараметрический критерий парных сравнений Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** При однократном введении высокой дозы адреналина мы наблюдали признаки развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Через один час – коагулопатия потребления, через 24 часа – гипокоагуляция, через 72 часа – восстановление показателей гемостаза. Наиболее чувствительной, с нашей точки зрения, оказалась система тромбоцитов, которая, вероятно, и запустила процесс развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Наименее чувствительной к гиперкатехоламинемии явилась система внутреннего механизма свертывания. **Заключение.** Подобные изменения параметров гемостаза под влиянием адреналина играют патогенетическую роль, повышая риск внешних и внутренних кровотечений. С другой стороны, нельзя забывать о возникающих повреждениях в тканях, эндотелиальной дисфункции, что при повышенной способности к образованию фибрина создает условия для образования тромбов в сосудах интенсивно работающих органов.

Ключевые слова: адреналин, гиперкатехоламинемия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, агрегация, тромбоциты, протромбиновое время, активированное парциальное тромбопластиновое время, тромбиновое время.

DYNAMICS OF CHANGES IN HEMOSTATIC PROFILE IN HYPERCATECHOLAMINEMIA IN THE EXPERIMENT

M.L. KASYANIK, O.A. PAKHROVA, T.M. NIKOLAEVA, A.S. IVANOVA

Ivanovo State Medical Academy, 8 Sheremetev Ave., Ivanovo, 153012, Russia

Abstract. Hypercatecholaminemia is a factor in the pathogenesis of ischemia of organs and tissues, which for a long time was explained by the activation of adrenoreceptors and vasospasm. However, further studies revealed that the pathology of the hemostasis system plays an important role in this violation of the peripheral circulation. **The research purpose** is to evaluate the dynamics of changes in platelet aggregation and parameters of coagulation hemostasis in single hypercatecholaminemia. **Material and methods.** Animals were injected with a solution of adrenaline at a dose of 2 mg/kg subcutaneously, followed by withdrawal from the experiment after 1 hour, 24 hours, 72 hours. Platelet function was assessed on an aggregometer in the presence of an adenosine diphosphate inducer. To assess coagulation hemostasis, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and thrombin time were measured. To test the hypothesis about the equality of mean values in dependent samples with a normal distribution, Student's *t* test was used, with a distribution other than normal, a nonparametric Wilcoxon test of paired comparisons was used. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results and its discussion.** With a single injection of a high dose of adrenaline, we observed signs of the development of disseminated intravascular coagulation. After one hour there were a coagulopathy of consumption, after 24 hours – hypocoagulation, after 72 hours – restoration of hemostasis. The most sensitive, from our point of view, was the platelet system, which probably launched the process of disseminated intravascular coagulation. The system of the internal coagulation mechanism was the least sensitive to hypercatecholaminemia. **Conclusion.** Such changes in hemostasis parameters under the influence of adrenaline play a pathogenetic role, increasing the risk of external and internal bleeding. On the other hand, we must not forget about the resulting damage in tissues, endothelial

dysfunction, which, with an increased ability to form fibrin, creates conditions for the formation of blood clots in the vessels of intensively working organs.

Keywords: adrenaline, hypercatecholaminemia, disseminated intravascular coagulation, aggregation, platelets, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time.

Введение и актуальность исследования. Гиперкатехоламинемия является фактором патогенеза многих заболеваний. При этом состоянии усиливается функционирование органов, а, следовательно, возрастает их потребность в кислороде и питательных веществах. В этих условиях возникает абсолютная или относительная недостаточность кровоснабжения ткани. Механизм нарушения может быть объяснен либо активацией α -адренорецепторов, либо искажением реакции β -адренорецепторов и вазоконстрикцией, либо чрезмерной интенсификацией метаболизма. Долгое время патогенез развития ишемии органов, в частности, миокарда, ограничивался подобным объяснением. Однако дальнейшие исследования выявили, что важную роль в этом нарушении периферического кровообращения играет патология системы гемостаза [15]. Получены данные о влиянии катехоламинов на циркулирующие тромбоциты, а также на систему коагуляционного гемостаза как фактора стимуляции агрегации и фактора тромбообразования. Механизмом активации тромбоцитов является стимуляция α_2 -адренорецепторов, вызывающая ингибирование аденилатциклазы и повышение проницаемости мембран этих постклеточных структур для ионов кальция [10]. При гиперкатехоламинемии важную роль играет выход на поверхность тромбоцитов фосфотидилсерина, что способствует появлению на их поверхности трансмембранных протеинов, которые стимулируют факторы свертывания, что интегрирует механизмы сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза [4-6,13].

Цель работы – оценить динамику изменения агрегации тромбоцитов и параметров коагуляционного гемостаза при однократной гиперкатехоламинемии.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на 40 белых нелинейных крысах-самцах в зимнее время. Животные находились в стандартных условиях вивария. Данная работа была одобрена локальным этическим комитетом академии (ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России) (№6 от 26.05.2021) и проводилась в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS №123) от 18.03.1986. Моделирование гиперкатехоламинемии осуществляли однократным введением эпинефрина – раствора фармакопейного адреналина гидрохлорида (производитель – Московский эндокринный завод) в дозе 2 мг/кг подкожно. Такая доза адреналина, по данным наших предыдущих исследований, приводит к существенным изменениям реологии крови, влияя на ее вязкость и процесс агрегации эритроцитов [7]. Изменение показателей гемостаза оценивали через 1 час ($n=8$, где n – объем выборки), 24 часа ($n=8$), 72 часа ($n=8$). Для получения контрольных значений дополнительно определяли показатели

у intactных крыс ($n=8$). Также в эксперименте была группа сравнения – крысы через 1 час после подкожного введения физиологического раствора натрия хлорида ($n=8$). Их показатели достоверно не отличались от контрольных значений.

У животных под золепидовым наркозом (1-2 мг на 100 г массы) вскрывали грудную полость и с помощью шприца производили забор крови из левого желудочка в объеме 8-9 мл в пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия (соотношение по объему – 9:1). Путем центрифугирования при 1000 об/мин в течение 15 мин получали обогащенную тромбоцитами плазму. Супернатант отбирали и использовали для исследования тромбоцитов. Оценку функции тромбоцитов осуществляли оптическим турбидиметрическим методом на анализаторе агрегации тромбоцитов АТ-02 (Россия). Определяли активность агрегации в присутствии индуктора аденозиндифосфата (5 мкмоль/л, ООО «Технология Стандарт», Россия). Особенностью агрегации тромбоцитов крыс является наличие одной волны. Поэтому оценка агрегатогаммы производилась по следующим параметрам: латентный период (лаг-фаза, с), скорость агрегации на 30-й секунде (%/мин), максимальная степень агрегации (%), время достижения максимальной амплитуды (с), степень дезагрегации (%).

Для оценки параметров коагуляционного гемостаза оставшуюся кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин для получения бедной тромбоцитами плазмы, в которой с помощью диагностических наборов (ООО «Технология-Стандарт», Россия) определяли показатели коагуляционного гемостаза: *активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время* (АЧТВ) (оценка внутреннего механизма свертывания), *тромбиновое время* (оценка времени образования сгустка фибрина при добавлении к плазме тромбина) и *протромбиновое время* (оценка внешнего механизма свертывания). Определение вышеперечисленных показателей гемостаза осуществлялось оптическим методом на полуавтоматическом коагулометре ECL 105 («Эрба Лахема», Чехия).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы *Statistica-6*. Вариационный анализ полученных результатов проводили в программе *Microsoft Excel* и *Statistica 6.0* (StatSoft, Inc.). Для оценки нормальности распределения использовали критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля ($Q1$; $Q3$). Для проверки гипотезы о равенстве средневыворочных величин в зависимых выборках при нормальном распределении использовали t критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – непараметрический критерий парных сравнений Вилкоксона. Различия считали

статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведенное нами исследование позволило выявить существенные изменения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и показателей свертывания крови через один час после введения адреналина. Анализ агрегатогаммы (табл. 1) показал снижение агрегационной активности тромбоцитов: значительно удлиняется лаг-фаза (на 49%), снижаются скорость и степень агрегации тромбоцитов на 96% и 90% соответственно по сравнению с контролем, при этом время достижения максимальных значений агрегации не изменяется.

Таблица 1

Динамика показателей агрегации тромбоцитов при гиперкатехоламинемии у крыс (Me(Q1;Q3))

Группа	Показатели				
	Лаг-фаза, с	Скорость агрегации, %/мин	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Степень дезагрегации, %
Контроль (n=8)	8,0 (8,0;9,0)	53,0 (35,9;63,5)	60,7 (56,2;70,5)	354 (314;412)	2,4 (1,5;4,7)
Адреналин 1 час (n=8)	11,0 (9,5;12,5)* $p1=0,044$	1,7 (1,4;2,1)* $p1=0,000$	5,2 (4,0;5,5)* $p1=0,000$	358 (275;374) $p1=0,577$	0,0 (0,0;0,0)* $p1=0,000$
Адреналин 24 часа (n=8)	9,0 (8,0;9,3) $p1=0,584$ $p2=0,061$	40,5 (29,5;41,9)*# $p1=0,007$ $p2=0,000$	56,9 (47,8;60,5)# $p1=0,149$ $p2=0,000$	259 (234;280)* $p1=0,000$ $p2=0,168$	1,9 (0,8;3,1)# $p1=0,306$ $p2=0,025$
Адреналин 72 часа (n=8)	8,0 (8,0;9,0) $p1=0,102$ $p2=0,172$	48,4 (45,9;65,7)# $p1=0,698$ $p2=0,025$	62,5 (55,4;70,3) $p1=0,846$ $p2=0,179$	264 (246;299)* $p1=0,008$ $p2=0,647$	7,4 (7,0;8,3)*# $p1=0,019$ $p2=0,009$

Примечание: здесь и далее * – ($p1$) достоверное отличие от контрольных значений ($p < 0,05$); # – ($p2$) достоверное отличие от предыдущей группы наблюдения ($p < 0,05$)

Таблица 2

Динамика показателей коагуляционного гемостаза при гиперкатехоламинемии у крыс (Me(Q1;Q3))

Группа	Показатели		
	АЧТВ, с	Тромбиновое время, с	Протромбиновое время, с
Контроль (n=8)	20,4 (19,7;24,3)	36,6 (31,0;41,3)	24,1 (22,7;28,2)
Адреналин 1 час (n=8)	24,1 (20,9;25,1) $p1=0,257$	26,3 (25,7;27,9)* $p1=0,001$	50,1 (38,1;65,6)* $p1=0,023$
Адреналин 24 часа (n=8)	32,0 (30,3;35,3)*# $p1=0,000$ $p2=0,000$	29,1 (28,7;29,6)*# $p1=0,005$ $p2=0,029$	48,3 (43,1;51,3)* $p1=0,001$ $p2=0,622$
Адреналин 72 часа (n=8)	24,3 (21,8;25,0)# $p1=0,132$ $p2=0,005$	28,6 (26,5;30,9)* $p1=0,025$ $p2=0,791$	26,7 (26,2;28,6)# $p1=0,970$ $p2=0,001$

В контрольной группе наблюдается небольшой процент дезагрегации (3%), воздействие адреналина в течение часа приводит к необратимости процесса агрегации. Показатели коагуляционного гемостаза изменяются разнонаправленно. Тромбиновое время

достоверно уменьшается на 27%, протромбиновое возрастает почти в 2 раза, в то время как АЧТВ существенных изменений по сравнению с контролем не претерпевает (табл. 2).

Через 24 часа после введения адреналина латентное время агрегации тромбоцитов практически не отличается по сравнению с предыдущим сроком наблюдения и приближается к контрольным значениям. При этом скорость агрегации возрастает на 94% по сравнению с показателями через 1 час после введения адреналина, но по-прежнему ниже, чем в контроле на 32%. Максимальная амплитуда увеличивается на 89% по сравнению с этим же периодом наблюдения и не отличается от контрольных значений. К этому времени достоверно снижается время агрегации тромбоцитов относительно контрольных значений на 29%. Показатели дезагрегации возвращаются к контрольному уровню (табл. 1). Наблюдается замедление свертываемости крови: АЧТВ увеличивается на 49% по сравнению с контролем и на 38% относительно первого часа наблюдения. Протромбиновое время не отличается от предыдущего срока наблюдения, но по сравнению с контрольными значениями выше на 73% (табл. 2). Тромбиновое время уменьшается относительно предыдущего срока наблюдения на 9% и остается существенно короче контрольного уровня – на 21%.

Через 72 часа продолжительность лаг-фазы, скорость и степень агрегации тромбоцитов практически не отличаются от контрольных значений, однако время достижения максимальных значений остается короче на 25%, а степень дезагрегации тромбоцитов возрастает в 2,5 раза по сравнению с контролем, что свидетельствует об обратимости процесса (табл. 1). Показатели коагуляционного гемостаза по сравнению с предыдущим сроком наблюдения существенно меняются: уменьшается АЧТВ и протромбиновое время на 23% и 43% соответственно, приближаясь к контрольным значениям. При этом сохраняется укороченным только тромбиновое время на 20% по сравнению с нормативными значениями (табл. 2).

Известно, что под влиянием адреналина повышается агрегационная способность тромбоцитов [14], также катехоламины оказывают влияние на систему коагуляционного гемостаза. При этом формируются тромбоцитарно-фибриновые тромбы, которые устойчивы к воздействию факторов фибринолиза [12]. Результаты, полученные через один час после введения эпинефрина, являются противоположными относительно представленных в литературе. Значительное снижение темпов агрегации можно объяснить особенностями метаболизма катехоламинов. Фармакокинетика адреналина при подкожном введении характеризуется максимальной концентрацией его в крови примерно через 5-10 мин с развитием максимального эффекта через 20 мин [2]. Одновременно идет запуск эндогенных стресс-реализующих механизмов (увеличивается выработка катехоламинов, глюкокортикоидов,

вазопрессина), эффект которых проявляется в дальнейшем. Получается, что описанное в литературе влияние адреналина на процессы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза кратковременно и приводит к быстрому выбросу биологически активных веществ из этих постклеточных структур, и через 60 мин можно наблюдать признаки второй стадии *диссеминированного внутрисосудистого свертывания* (ДВС) – коагулопатию потребления. При этом агрегаты, которые формируются из этих форменных элементов под влиянием индуктора аденозиндифосфата, становятся более плотными, о чем свидетельствует уменьшение активности дезагрегации, и может быть объяснено остаточными изменениями их структуры и функции. Также более ранние исследования в нашей лаборатории выявили повышения в крови концентрации монооксида углерода, что ингибирует функции тромбоцитов [8,11]. Наше предположение относительно ДВС подтверждается показателем коагуляционного гемостаза – протромбиновое время увеличено почти в два раза. При этом АЧТВ достоверно не меняется, что также возможно на этой стадии; то есть внутренний, более длинный, механизм гемостаза оказывается более устойчив в условиях истощения факторов свертывания. Способность организма образовывать фибриновый сгусток при этом усиливается. Такая особенность может быть связана со снижением толерантности к тромбину и усилением образования комплексов тромбин-фибрин в условиях гиперкатехоламинемии [1].

Через 24 часа мы наблюдаем восстановление наиболее важных показателей активности тромбоцитов, которые даже превышают контрольные значения. По данным литературы, «сверхактивация» тромбоцитов приводит к их разрушению [3]. При этом происходит выход новых форменных элементов из органов депо, активизируется их образование *de novo*. Эти тромбоциты в условиях водно-электролитного дисбаланса, формируемого стресс-реализующими гормонами, а также эндогенной эндотоксемии имеют повышенную готовность к активации, которую успешно реализуют при добавлении индуктора агрегации. В тоже время активность как внешнего, так и внутреннего механизмов коагуляционного гемостаза ниже контрольных значений, то есть формируется стадия гипокоагуляции ДВС. Однако скорость образования фибринового сгустка сохраняется повышенной.

Через 72 часа агрегационная способность тромбоцитов возвращается к нормативным значениям. В это время, вероятно, снижается как активность стресс-реализующих механизмов, так и эндотоксемия. Активность внешнего и внутреннего механизмов коагуляционного гемостаза достоверно снижается по сравнению с предыдущим сроком наблюдения и практически не отличается от контрольных значений. Однако способность организма образовывать фибриновые тромбы (тромбиновое время) так и не вернулась к исходному уровню. То есть даже через 72 часа сохраняется повышенная способность к тромбообразованию.

Заключение. Таким образом, при однократном введении высокой дозы адреналина мы наблюдали признаки развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Через один час – коагулопатия потребления, через 24 часа – гипокоагуляция, через 72 часа – восстановление показателей гемостаза. Наиболее чувствительной и первой отреагировавшей, с нашей точки зрения, оказалась система тромбоцитов, которая и запустила процесс развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Наименее чувствительной к гиперкатехоламинемии явилась система внутреннего механизма свертывания – позже отреагировала и быстро восстановилась. Подобные изменения параметров гемостаза под влиянием адреналина играют патогенетическую роль, повышая риск внешних и внутренних кровотечений. С другой стороны, нельзя забывать о возникающих повреждениях в тканях, эндотелиальной дисфункции [9], что при повышенной способности к образованию фибрина создает условия для образования тромбов в сосудах интенсивно работающих органов.

Работа является частью комплексного исследования по реализации государственного задания ФГБОУ ВО «ИвГМА» Минздрава России на 2022 год «Функциональный резерв гемостаза и реологии крови при гипоксических состояниях в норме и патологии»

Литература / References

1. Алексеева Л.А., Рагимов А.А. ДВС-синдром. 2-е издание, переработанное. Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа», 2020. 96 с. / Alekseeva LA, Ragimov AA. DVS-sindrom. 2-e izdanie, pererabotannoe [DIC-syndrome. 2th edition, revised]. Moscow: Obshchestvo s ogranichennoy otvetstvennost'yu Izdatel'skaya gruppa «GEOTAR-Media»; 2020. Russian.
2. Аляутдин Р.Н. Фармакология: учебник. 6-е издание, переработанное и дополненное. Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа», 2020. 1104 с. / Alyautdin RN. Farmakologiya: uchebnik. 6-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe [Pharmacology: textbook. 6th edition, revised and enlarged]. Moscow: Obshchestvo s ogranichennoy otvetstvennost'yu Izdatel'skaya gruppa «GEOTAR-Media»; 2020. Russian.
3. Артеменко Е.О., Свешникова А.Н., Пантелеев М.А. Программируемая клеточная смерть тромбоцитов при их сверхактивации // Онкогематология. 2014. Т. 9, № 3. С. 63–66 / Artemenko EO, Sveshnikova AN, Panteleev MA. Programmiruemaya kletochnaya smert' trombocitov pri ih sverhaktivacii [Programmed cell death of platelets during their overactivation]. Onkogematologiya. 2014;9(3):63–66. Russian.
4. Горячева А.А., Морозов В.Н., Пальцева Е.М., Хадарцев А.А., Хетагурова Р.К. Воздействие экзогенного серотонина на системные реакции живого организма // Вестник новых медицинских технологий. 2007. № 3. С. 28–30 / Goryacheva AA, Morozov VN, Pal'tseva EM, Khadartsev AA, Khetagurova RK. Vozdeystvie ekzogenogo serotonin na sistemnye reaktsii zhivogo organizma [Effect of exogenous serotonin on systemic reactions of a living organism]. Journal of New Medical Technologies. 2007;3:28–30. Russian.
5. Горячева А.А., Морозов В.Н., Пальцева Е.М., Хадарцев А.А., Хетагурова Р.К. Возможности предупреждения неблагоприятных эффектов адреналина // Вестник новых медицинских технологий. 2007. № 3. С. 30–32 / Goryacheva AA, Morozov VN, Pal'tseva EM, Khadartsev AA, Khetagurova RK. Vozmozhnosti preduprezhdeniya neblagopriyatnykh effektiv adrenalina [Possibilities to prevent the adverse effects of adrenaline]. Journal of New Medical Technologies. 2007;3:30–32. Russian.
6. Горячева А.А., Морозов В.Н., Пальцева Е.М., Хадарцев А.А., Хетагурова Р.К. Системные эффекты экзогенного адреналина // Вестник новых медицинских технологий. 2007. № 3. С. 32–35 / Goryacheva AA, Morozov VN, Pal'tseva EM, Khadartsev AA, Khetagurova

RK. Sistemye efekty ekzogennoho adrenalina [Systemic effects of exogenous adrenaline]. Journal of New Medical Technologies. 2007;3:32-5. Russian.

7. Иванова А.С., Пахрова О.А., Криштоп В.В., Ленчер О.С. Влияние адреналина на реологические показатели крови крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019. Т. 82, № 5. С. 24–27 / Ivanova AS, Pahrova OA, Krishtop VV, Lencher OS. Vliyanie adrenalina na reologicheskie pokazateli krovi krys [The effect of adrenaline on the rheological parameters of rat blood]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2019;82(5):24-7. Russian.

8. Иванова А.С., Ситникова О.Г., Попова И.Г., Назаров С.Б. Концентрация газовых трансмиттеров при катехоламиновом повреждении миокарда у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 165, № 6. С. 681–683 / Ivanova AS, Sitnikova OG, Popova IG, Nazarov SB. Koncentraciya gazovykh transmitterov pri katekholaminovom povrezhdenii miokarda u krys [Concentrations of Gaseous Transmitters during Catecholamine Damage to the Myocardium in Rats]. Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny. 2018;165(6):681-3. Russian.

9. Касяник М.Л., Пахрова О.А., Иванова А.С. Влияние гиперкатехоламинемии на развитие эндотелиальной дисфункции у крыс. В сборнике: Молодежная наука и современность. В 4 томах. Материалы 87 Международной научной конференции студентов и молодых ученых. Курск, 2022. Т. 1. С. 378–380 / Kasyanik ML, Pahrova OA, Ivanova AS. Vliyanie giperkatekholaminemii na razvitie endotelial'noj disfunkcii u krys. V sbornike: Molodezhnaya nauka i sovremennost'. V 4 tomah. Materialy 87 Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii studentov i molodykh uchenykh [Influence of hypercatecholaminemia on the development of endothelial dysfunction in rats. In the collection: Youth Science and Modernity. In 4 volumes. Materials of the 87th International Scientific Conferences of Students and Young Scientists]. Kursk; 2022. Russian.

10. Насиров К.Э., Наджимова Х., Мусаева М.К., Мухитдинов Б. Влияние некоторых соединений на агрегацию тромбоцитов в условиях in vitro // Universum: химия и биология. 2020. № 5(71). С. 16–21 / Nasirov KE, Nadzhimova H, Musaeva MK, Muhitdinov B. Vliyanie nekotorykh soedinenij na agregaciyu trombocitov v usloviyakh in vitro [The effect of some compounds on platelet aggregation in vitro]. Universum: Himiya i biologiya. 2020;5(71):16-21. Russian.

11. Петрова И.В., Бирулина Ю.Г., Трубаева О.А., Беляева С.Н., Шнайдер О.Л., Носарев А.В., Гусакова С.В., Васильев В.Н., Суха-

нова Г.А. Экспериментальная оценка влияния экзогенного монооксида углерода на клетки крови // Бюллетень сибирской медицины. 2020. Т. 19, № 1. С. 94–100. DOI:10.20538/1682-0363-2020-1-94-100 / Petrova IV, Birulina YuG, Trubacheva OA, Belyaeva SN, Shnajder OL, Nosarev AV, Gusakova SV, Vasil'ev VN, Suhanova GA. Eksperimental'naya ocenka vliyaniya ekzogennoho monooksida ugleroda na kletki krovi [Experimental estimation of the effects of exogenous carbon monoxide on blood cells]. Byulleten' sibirskoy mediciny. 2020;19(1):94-100. Russian. DOI:10.20538/1682-0363-2020-1-94-100.

12. Golaszewska A., Misztal T., Marcinczyk N., Chabielska E., Rusak T. Adrenaline May Contribute to Prothrombotic Condition via Augmentation of Platelet Procoagulant Response, Enhancement of Fibrin Formation, and Attenuation of Fibrinolysis // Frontiers in Physiology. 2021. 12. P. 657881. DOI: 10.3389/fphys.2021.657881 / Golaszewska A, Misztal T, Marcinczyk N, Chabielska E, Rusak T. Adrenaline May Contribute to Prothrombotic Condition via Augmentation of Platelet Procoagulant Response, Enhancement of Fibrin Formation, and Attenuation of Fibrinolysis. Frontiers in Physiology. 2021;12:657881. DOI:10.3389/fphys.2021.657881.

13. Sahu S.K., Gummadi S.N., Manoj N., Aradhyam G.K. Phospholipid scramblases: an overview // Archives of Biochemistry and Biophysics. 2007. Vol. 462, Is. 1. P. 103–114. DOI: 10.1016/j.abb.2007.04.002 / Sahu SK, Gummadi SN, Manoj N, Aradhyam GK. Phospholipid scramblases: an overview. Archives of Biochemistry and Biophysics. 2007;462(1):103-14. DOI: 10.1016/j.abb.2007.04.002.

14. Singh S., Malm C.J., Ramström S., Hesse C., Jeppsson A. Adrenaline enhances in vitro platelet activation and aggregation in blood samples from ticagrelor-treated patients // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2018. Vol. 2, Is. 4. P. 718–725. DOI: 10.1002/rth2.12149 / Singh S, Malm CJ, Ramström S, Hesse C, Jeppsson A. Adrenaline enhances in vitro platelet activation and aggregation in blood samples from ticagrelor-treated patients. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2018;2(4):718-25. DOI: 10.1002/rth2.12149.

15. Von Känel R. Acute mental stress and hemostasis: When physiology becomes vascular harm // Thrombosis Research. 2015. Vol. 135, Suppl. 1. P. 52–55. DOI: 10.1016/S0049-3848(15)50444-1 / Von Känel R. Acute mental stress and hemostasis: When physiology becomes vascular harm. Thrombosis Research. 2015;135(1):52-5. DOI: 10.1016/S0049-3848(15)50444-1.

Библиографическая ссылка:

Касяник М.Л., Пахрова О.А., Николаева Т.М., Иванова А.С. Динамика изменений показателей гемостаза при гиперкатехоламинемии в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 103–107. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-103-107. EDN JHRWUE.

Bibliographic reference:

Kasyanik ML, Pakhrova OA, Nikolaeva TM, Ivanova AS. Dinamika izmeneniy pokazateley gemostaza pri giperkatekholaminemii v eksperimente [Dynamics of changes in hemostatic profile in hypercatecholaminemia in the experiment]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:103-107. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-103-107. EDN JHRWUE. Russian.



РАЗРАБОТКА МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ ПЦР-ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Г. КУКЛИНА*, Д.А. ВИКТОРОВ**, А.Н. ТОРОПОВСКИЙ*, О.Н. ПАВЛОВА**, О.Н. ГУЛЕНКО**,
Л.Г. ВАРФОЛОМЕЕВА***

*ООО «ТестГен», 44-й проезд Инженерный, д. 9, офис 13, лаборатория 33-34, г. Ульяновск, 432072, Россия

**ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

***ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина» Министерства высшего образования и науки Российской Федерации, ул. Интернациональная, д. 33, г. Тамбов, 392000, Россия

Аннотация. Рак предстательной железы – одно из крайне распространенных заболеваний с высокой летальностью. Основная группа риска – мужчины старше 50 лет. Определение *простатспецифического антигена* является основным методом скрининга рака предстательной железы, но это органоспецифический маркер и его повышение может сигнализировать о разнообразных заболеваниях предстательной железы, и это не обязательно рак, или о ранее проведенных манипуляциях. В последнее время все одним из инструментов диагностики рака предстательной железы является анализ экспрессии мРНК гена *PCA3*, гиперэкспрессия которого встречается в 95% случаев рака предстательной железы. При раке предстательной железы установлено генетическое нарушение, вовлекающее регулируемый андрогенами ген *TMPRSS2* и гены транскрипционных факторов *ETS*, *ERG* и *ETV1*. Ген *ERG*, относящийся к семейству *ETS*, принадлежит к числу онкогенов, который достоверно высоко экспрессируется при раке предстательной железы (более 70% случаев). При раке предстательной железы *ERG* может быть слитным с геном *TMPRSS2*, который кодирует сериновую протеазу, секретируемую эпителием простаты в ответ на действие андрогенов. Такая генная перестройка приводит к слитному транскрипту *TMPRSS2-ETS*, через который *ERG* экспрессируется на повышенном уровне под контролем андрогенов. Определение химерного гена *TMPRSS2-ERG* в ткани демонстрирует высокую специфичность и чувствительность при раке предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, ПСА, *PCA3*, *TMPRSS2*, *ETS*, *TMPRSS2-ETS*.

DEVELOPMENT OF A MULTIPLEX PCR TEST SYSTEM FOR THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

N.G. KUKLINA*, D.A. VIKTOROV*, A.N. TOROPOVSKI*, O.N. PAVLOVA**, O.N. GULENKO**, L.G. VARFOLOMEEVA***

*TestGen, 44 Engineering Lane, 9, Ulyanovsk Region, Ulyanovsk, 432072, Russia

**Samara State Medical University Ministry of Health Care of the Russian Federation,
89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract. Prostate cancer (PC) is one of the most common diseases with a high mortality rate. The main risk group is men over 50 years of age. PSA determination is the main method of screening for prostate cancer, but it is an organ-specific marker and its increase may signal a variety of prostate diseases, not necessarily cancer, or previous manipulations. Recently, one of the tools used to diagnose prostate cancer is mRNA expression analysis of the *PCA3* gene, whose hyperexpression is found in 95% of cases of PCa. A genetic disorder involving the androgen regulated gene *TMPRSS2* and the transcription factor genes *ETS*, *ERG* and *ETV1* has been identified in prostate cancer. The *ERG* gene, a member of the *ETS* family, is one of the oncogenes that is significantly highly expressed in PCa (more than 70% of cases). In PCa, *ERG* can be fused to the *TMPRSS2* gene, which encodes a serine protease secreted by the prostate epithelium in response to androgens. This gene rearrangement results in a fusion *TMPRSS2-ETS* transcript through which *ERG* is expressed at an elevated level under androgen control. Detection of the chimeric *TMPRSS2-ERG* gene in tissue demonstrates high specificity and sensitivity in PCP.

Keywords: prostate cancer, PSA, *PCA3*, *TMPRSS2*, *ETS*, *TMPRSS2-ETS*.

Введение. Одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин является рак предстательной железы (РПЖ) и каждый год регистрируется более 550 тыс. новых случаев заболевания [2,3]. В последнее десятилетие в России численность больных с впервые установленным диагнозом РПЖ на 100 000 населения возросла на 300% [3]. Основная группа риска – мужчины старше 50 лет.

Некоторое время наиболее точным показателем РПЖ считался уровень *простатспецифического антигена* (ПСА) и его определение является основным методом скрининга. Проведение данного анализа требует тщательного соблюдения пациентов предписанных врачом рекомендаций (соблюдения режима питания, в том числе употребление алкоголя, отсутствие физических нагрузок и так далее), несоблюдение которых, а также наличие серой зоны (значения

4–10 нг/мл) могут привести к неправильной интерпретации полученных результатов. Также, следует отметить, что ПСА – это органоспецифический маркер и его повышение может сигнализировать о разнообразных заболеваниях предстательной железы, и это не обязательно рак, или о ранее проведенных манипуляциях. Конечным этапом для постановки диагноза является проведение гистологического исследования биопсийного материала, являющимся «золотым стандартом» диагностики. Проведение биопсии является при этом достаточно болезненной процедурой с частыми осложнениями. При этом около 40% биопсий оказывается отрицательными [2,7].

В последнее время все одним из инструментов диагностики РПЖ является анализ экспрессии мРНК гена *PCA3* (*Prostate Cancer Gene 3*), гиперэкспрессия которого встречается в 95 % случаев РПЖ [5], и на уровень его экспрессии не влияет локализация опухоли

предстательной железы или наличие хронического простатита [16].

Согласно различным исследованиям, чувствительность анализа экспрессии *PCA3* варьирует от 46,9% до 82%, а специфичность – от 55% до 92% [5,12].

При РПЖ установлено генетическое нарушение, вовлекающее регулируемый андрогенами ген *TMPRSS2* и гены транскрипционных факторов *ETS*, *ERG* и *ETV1*. Ген *ERG* относящийся к семейству *ETS*, принадлежит к числу онкогенов, который достоверно высоко экспрессирован при РПЖ (более 70 % случаев) [14]. При РПЖ *ERG* может быть слитным с геном *TMPRSS2*, который кодирует сериновую протеазу, секретируемую эпителием простаты в ответ на действие андрогенов. Такая генная перестройка приводит к слитному транскрипту *TMPRSS2-ETS*, через который *ERG* экспрессируется на повышенном уровне под контролем андрогенов. Определение химерного гена *TMPRSS2-ERG* в ткани демонстрирует высокую специфичность (до 99%) и чувствительность (до 86%) при РПЖ [8].

Слияние генов *TMPRSS2* и *ERG* наблюдается примерно в 50-70% случаев РПЖ [15].

Установлено в исследованиях, что ген *TMPRSS2-ERG* высоко специфичен и встречается в 50% случаев у европейцев с РПЖ [13].

Комбинация генов *PCA3* и *TMPRSS2-ERG*, предложенная в 2007 году, позволяет повысить диагностический потенциал обоих маркеров и с большей точностью прогнозировать наличие клинически значимого РПЖ [4].

Цель исследования состояла в определении диагностической значимости комплексного исследования экспрессии генов *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени в образцах мочи при диагностике РПЖ.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились образцы клеточного осадка мочи, полученной без массажа простаты у пациентов с результатами гистологического исследования биопсии простаты. Образцы клеточного осадка мочи с результатами гистологических исследований биопсийного материала были предоставлены ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» (г. Казань). Всего было исследовано 37 образцов.

Для получения клеточного осадка мочу центрифугировали в течение 20 минут при 5 тыс. оборотов/минуту, после чего стерильными наконечниками удаляли супернатант, а к осадкам добавляли раствор для стабилизации и хранения РНК (ЗАО «Евроген»). Для хранения и транспортировки осадков мочи для стабилизации РНК был добавлен фиксатор *IntactRNA* для стабилизации РНК (ЗАО «Евроген») в количестве 1 мл. Перед выделением РНК проводили промывание осадков от фиксатора и нерастворимых солей с использованием стерильного физиологического раствора, а также добавлялся внутренний контрольный образец.

Выделение РНК из осадков проводили с использованием набора «РеалБестЭкстракция» согласно инструкции. Реакцию обратной транскрипции проводили набором реагентов для выявления экспрессии мРНК гена *PCA3* и определения уровня его экспрессии с использованием набора «Проста-Тест» (ООО «ТестГен») согласно инструкции производителя.

Полученную кДНК использовали для проведения ПЦР-реакции по определению относительного уровня экспрессии гена *PCA3* и уровня экспрессии гена *T2E* с использованием разработанной мультиплексной тест-системы и набора реагентов «Проста-Тест» (ООО «ТестГен»).

Разработанная мультиплексная система включает в себя несколько пар праймеров и флуоресцентно-меченых зондов, обеспечивающих одновременное обнаружение экспрессии комплекса генов-онкомаркеров *T2E* и *PCA3*.

Контроль взятия материала, выделение РНК и прохождение реакции обратной транскрипции проводился при постановке реакции ПЦР с добавлением в те же пробирки специфично подобранных праймеров на ген *KLK3*.

Для приготовления реакционной смеси использовались следующие реактивы: 5х кратный ПЦР буфер (ЗАО «Евроген»), стерильная вода. Концентрации праймеров и флуоресцентных зондов были подобраны экспериментально. Для проведения реакции амплификации был использован прибор с детекцией в режиме реального времени *DTprime* (ООО «ДНК-Технология»).

Оценка относительного уровня экспрессии гена *PCA3* проводилась на основании расчетов отношения *PCA3/KLK3* согласно формуле, указанной в инструкции к набору «Проста-тест».

Оценка экспрессии химерного гена *TMPRSS2-ERG* проводилась качественным способом на основе графика накопления флуоресцентного сигнала для данной мишени с пороговым циклом (*Cp*) не менее 40.

Прогностическую значимость мультиплексной системы оценивали путем сравнения результатов определения относительного уровня гена *PCA3* и уровня экспрессии гена *TMPRSS2-ERG* с результатами гистологического исследования биопсийного материала.

Результаты и их обсуждение. Было проанализировано 37 образцов мочи, из которых для 20 был подтвержден диагноз *рака предстательной железы* гистологическим исследованием, а для 17 образцов получено отрицательное гистологическое заключение.

Из 20 образцов с положительным гистологическим заключением высокий уровень относительной экспрессии при использовании набора «Проста-тест» показало 16 образцов (43%), а при использовании мультиплексной системы – 17 образцов (45%), при этом экспрессия химерного гена была выявлена в 1 образце (3%). Из 17 отрицательных образцов высокий уровень экспрессии гена *PCA3* при использовании набора «Проста-тест» показали 9 образцов (24%), при использовании мультиплексной системы – 4 образца (11%). При этом у образца в гистологическом заключении которого стоит хроническое воспаление в стадии обострения наблюдается высокая экспрессия гена *PCA3* и гена *TMPRSS2-ERG*.

Таким образом, разработанная мультиплексная система для определения экспрессии маркеров рака предстательной железы имеет следующие диагностические показатели: чувствительность – 85%, специфичность – 71%, положительная прогностическая ценность – 77%, отрицательная прогностическая ценность – 80%, диагностическая точность – 78%.

В ранее проведенных исследованиях установлено, что неинвазивное определение продукта слияния генов *TMPRSS2* и *ERG* или *ETV1* возможно в моче методом ПЦР-РВ, специфичность при этом составляет 94 % для РПЖ, чувствительность же составляет 37 %, однако при комбинации с определением *PCA3* чувствительность повышается до 73 % [10].

TMPRSS2-ERG коррелирует с индексом Глисона и объемом опухоли, а в совокупности с *PCA3* предсказательная способность наличия РПЖ при биопсии повышается и позволяет использовать комбинацию этих маркеров для стратификации РПЖ по группам риска [1,4,6,9,11].

Выводы. Полученные результаты показывают, что разработанная мультиплексная система достаточно с высокой точностью (78%) может выявлять экспрессию генов *PCA3* и *TMPRSS2-ERG*. Несмотря на то, что экспрессия химерного гена была выявлена только в 3% случаев, комбинация данных генов показывает большую чувствительность и специфичность по сравнению с набором «Проста-тест», что подтверждается гистологическим заключением.

Литература / References

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д. *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в диагностике рака предстательной железы: первый опыт применения комбинации маркеров в России // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. №2. С. 30–36 / Apolikhin OI, Sivkov AV, Efremov GD. *PCA3* i *TMPRSS2-ERG* v diagnostike raka predstatel'noy zhelezy: pervyy opyt primeneniya kombinatsii markerov v Rossii [PCA3 and *TMPRSS2-ERG* in the diagnosis of prostate cancer: the first experience of using a combination of markers in Russia]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2015;2:30–6. Russian.
2. Клинические рекомендации «Рак предстательной железы», Утвержденные Министерством здравоохранения России, 2018 / *Klinicheskaya rekomendatsii «Rak predstatel'noy zhelezy»*, Utverzhdennye Ministerstvom zdoravookhraneniya Rossii [Clinical guidelines "Prostate Cancer", Approved by the Ministry of Health of Russia]; 2018. Russian.
3. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В., Прилепская Е.А., Ковылина М.В. Ранняя диагностика рака предстательной железы: методические рекомендации. Москва, 2015. №19, 56 с. / Pushkar' DYu, Govorov AV, Sidorenkov AV, Prilepskaya EA, Kovylyina MV. *Rannaya diagnostika raka predstatel'noy zhelezy: metodicheskie rekomendatsii* [Early diagnosis of prostate cancer: guidelines]. Moscow; 2015. №19. Russian.
4. Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Михайленко Д.С., Григорьева М.В. Комбинация маркеров *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* в ранней диагностике рака предстательной железы (обзор литературы) // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. №3. С. 20–23 / Sivkov AV, Efremov GD, Mikhaylenko DS, Grigor'eva MV. *Kombinatsiya markerov PCA3 i TMPRSS2-ERG v ranney diagnostike raka predstatel'noy zhelezy (obzor literatury)* [Combination of *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* markers in early diagnosis of prostate cancer (literature review)]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2014;3:20–3. Russian.
5. Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Павлова О.Н., Виктор Д.А. Перспективы совершенствования диагностики рака предстательной железы на основе анализа гена *PCA3* // Урология. 2019. №2. С. 82–87 / Toropovskiy AN, Nikitin AG, Pavlova ON, Viktorov DA. *Perspektivy sovershenstvovaniya diagnostiki raka predstatel'noy zhelezy na osnove analiza gena PCA3* [Prospects for improving the diagnosis of

prostate cancer based on the analysis of the *PCA3* gene]. *Urologiya*. 2019;2:82–7. Russian.

6. Arlen P.M., Bianco F., Dahut W.L. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time // *J Urol*. 2008. Vol. 179, N6. P. 2181–2185 / Arlen PM, Bianco F, Dahut WL. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol*. 2008;179(6):2181–5.
7. Babaian R.J., Mettlin C., Kane R., Murphy G.P., Lee F., Drago J.R., Chesley A. The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography: findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project // *Cancer*. 1992. Vol. 69, N 5. P. 1195–1200 / Babaian RJ, Mettlin C, Kane R, Murphy GP, Lee F, Drago JR, Chesley A. The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography: findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer*. 1992;69(5):1195–200.
8. Clark J., Merson S., Jhavar S. Diversity of *TMPRSS2-ERG* fusion transcripts in the human prostate // *Oncogene*. 2007. Vol. 26. P. 2667–2673 / Clark J, Merson S, Jhavar S. Diversity of *TMPRSS2-ERG* fusion transcripts in the human prostate. *Oncogene*. 2007;26:2667–73.
9. Hessels D., Smit F.P., Verhaegh G.W. Detection of *TMPRSS2-ERG* fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer // *Clinical Cancer Res*. 2007. Vol. 13. P. 5103–5108 / Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW. Detection of *TMPRSS2-ERG* fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clinical Cancer Res*. 2007;13:5103–8.
10. Leyten G.H., Hessels D., Jannink S.A. Prospective multicentre evaluation of *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer // *Eur Urol*. 2014. Vol. 65, N3. P. 534–542 / Leyten GH, Hessels D, Jannink SA. Prospective multicentre evaluation of *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(3):534–42.
11. Lin D.W., Newcomb L.F., Brown E.C. Urinary *TMPRSS2:ERG* and *PCA3* in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the canary prostate active surveillance study // *Clin Cancer Res*. 2013. Vol. 19. P. 2442–2450 / Lin DW, Newcomb LF, Brown EC. Urinary *TMPRSS2:ERG* and *PCA3* in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the canary prostate active surveillance study. *Clin Cancer Res*. 2013;19:2442–50.
12. Luo Y., Gou X., Huang P., Mou C. Prostate cancer antigen 3 test for prostate biopsy decision: a systematic review and meta analysis // *Chin Med J*. 2014. Vol. 127, N 9. P. 1768–1774 / Luo Y, Gou X, Huang P, Mou C. Prostate cancer antigen 3 test for prostate biopsy decision: a systematic review and meta analysis. *Chin Med J*. 2014;127(9):1768–74.
13. *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* gene fusions as diagnostic biomarkers for prostate cancer // *J Cancer Res*. 2016. Vol. 1. P. 65–71 / *PCA3* and *TMPRSS2-ERG* gene fusions as diagnostic biomarkers for prostate cancer *Chin J Cancer Res*. 2016;28(1):65–71.
14. Petrovics G., Liu A., Shaheduzzaman S. Frequent overexpression of ETS-related gene-1 [ERG1] in prostate cancer transcriptome // *Oncogene*. 2005. Vol. 24. P. 3847–3852 / Petrovics G, Liu A, Shaheduzzaman S. Frequent overexpression of ETS-related gene-1 [ERG1] in prostate cancer transcriptome. *Oncogene*. 2005;24:3847–52.
15. Van Leenders G.J., Boormans J.L., Vissers C.J. Antibody EPR3864 is specific for ERG genomic fusions in prostate cancer: implications for pathological practice // *Mod Pathol*. 2011. Vol. 24, N8. P. 1128–1138 / Van Leenders GJ, Boormans JL, Vissers CJ. Antibody EPR3864 is specific for ERG genomic fusions in prostate cancer: implications for pathological practice. *Mod Pathol*. 2011;24(8):1128–38.
16. Vlaeminck-Guillem V., Bandel M., Cottancin M., Rodriguez-Lafresse C., Bohbot J.M., Sednaoui P. Chronic prostatitis does not influence urinary *PCA3* score // *Prostate*. 2012. Vol. 72, Iss. 5. P. 549–554 / Vlaeminck-Guillem V, Bandel M, Cottancin M, Rodriguez-Lafresse C, Bohbot JM, Sednaoui P. Chronic prostatitis does not influence urinary *PCA3* score. *Prostate*. 2012;72(5):549–54.

Библиографическая ссылка:

Кукулина Н.Г., Виктор Д.А., Тороповский А.Н., Павлова О.Н., Гуленко О.Н., Варфоломеева Л.Г. Разработка мультиплексной ПЦР-тест-системы для диагностики рака предстательной железы // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 108–110. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-108-110. EDN JZVKXO.

Bibliographic reference:

Kuklina NG, Viktorov DA, Toropovskiy AN, Pavlova ON, Gulenko ON, Varfolomeeva LG. *Razrabotka mul'tipleksnoy PTCr-test-sistemy dlya diagnostiki raka predstatel'noy zhelezy* [Development of a multiplex PCR test system for the diagnosis of prostate cancer]. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;4:108–110. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-108-110. EDN JZVKXO. Russian.

Раздел III

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

Section III

PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY

УДК: 577.34 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-111-116 EDN SEDLZA



СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Б.Л. ИХЛОВ*, В.А. ШВЕЦОВ**

*ОКБ «Маяк» ПГНИУ, ул. Даницина, 19, г. Пермь, 614990, Россия

**ООО «МИП Кнова», ул. Даницина, 19, г. Пермь, 614990, Россия

Аннотация. Цель исследования – разработка малозатратного и быстрого способа обнаружения бактериальных заболеваний, который также можно было бы применять для случаев, когда в силу специфики бактериального заболевания диагностика сомнительна или затруднена. **Материалы и методы исследования.** Задача решается путем обнаружения резонансного поглощения сверхвысокочастотного электромагнитного поля сантиметрового диапазона молекулами ДНК клеток патогенных бактерий на частоте, соответствующей собственной частоте крутильных колебаний спирали ДНК. Сделано теоретическое обоснование того, что воздействие СВЧ на ДНК носит классический, не квантовый характер. Таким образом, СВЧ спектр ДНК состоит из единственной линии, что облегчает диагностику. Сделано обоснование того, что СВЧ излучение затрагивает в клетке бактерии исключительно молекулы ДНК. Проведен теоретический анализ реакции ДНК на внешнее сверхвысокочастотное излучение, в том числе при учете окружающей среды и в процессе репликации с образованием репликативных вилков, определены резонансные частоты ДНК трех типов бактерий. Вместо раствора ДНК использовались культуры трех типов бактерий *E.coli M17*, *Micobacterium* и *Avium Micobacterium tuberculosis*, содержащие ДНК, для спиралей ДНК которых произведен расчет резонансных частот крутильных колебаний. Для облучения использовались генератор *Agilent Technologies E82570 1* и приемная антенна (детектор) ДКВ-8. Культуры помещались в пробирки с физраствором, затем, чтобы исключить эффект дифракции, в кювету из оргстекла и подвергались облучению СВЧ генератора. Отдельно исследовался СВЧ спектр кюветы с физраствором, чтобы исключить вклад физраствора. **Результаты и их осуждение.** Обнаружено пиковое поглощение сверхвысокочастотного электромагнитного поля культурами бактерий на расчетных частотах, соответствующих собственным частотам крутильных колебаний спиралей ДНК данных типов бактерий. Произведен расчет коэффициентов поглощения на культурах трех различных видов бактерий. **Выводы:** полученные значения коэффициента поглощения достаточны для идентификации бактерий и диагностики соответствующих заболеваний.

Ключевые слова: крутильные колебания, плотность потока мощности, электромагнитное поле, сверхвысокая частота, ДНК, поглощение.

METHOD FOR DIAGNOSTICS OF BACTERIAL DISEASES

B.L. IHLOV*, V.A. SHVETSOV**

*Special construct bureau «Mayak» at the PSNRU, st. Danshchina, 19, Perm, 614990, Russia

**«SIE Knova», LLC, st. Danshchina, 19, Perm, 614990, Russia

Abstract. The research purpose is to develop a low-cost and fast method for detecting bacterial diseases, the specificity of which makes diagnosis doubtful or difficult. **Materials and methods:** the problem is solved by detecting resonant absorption of an ultrahigh-frequency electromagnetic field in the centimeter range by DNA molecules of pathogenic bacteria cells at a frequency corresponding to the natural frequency of torsional vibrations of the DNA helix. A theoretical justification has been made that the effect of microwave radiation on DNA is classical, not quantum. Thus, the microwave spectrum of DNA consists of a single line, which facilitates diagnosis. A justification has been made for the fact that microwave radiation affects only DNA molecules in the bacterial cell. A theoretical analysis of the DNA reaction to external ultrahigh-frequency radiation was carried out, including taking into account the environment and during replication with the formation of replicative forks, the resonant frequencies of DNA of three types of bacteria were determined. Instead of a DNA solution, cultures of three types of bacteria *E. coli M17*, *Mycobacterium* and *Avium Mycobacterium tuberculosis* were used, containing DNA, for whose DNA helices the calculation of the resonant frequencies of torsional vibrations was made. An Agilent Technologies E82570 1 generator and a DKV-8 receiving antenna (detector) were used for irradiation. Cultures were placed in tubes with saline solution, then, in order to exclude the effect of diffraction, in a plexiglass cuvette and irradiated with a microwave generator. The microwave spectrum of the cuvette with saline was studied separately to exclude the contribution of saline. **Result:** Peak of absorption of the ultrahigh-frequency electromagnetic field by bacterial cultures was detected at calculated frequencies corresponding to the natural frequencies of torsional vibrations of DNA helices of these types of bacteria. The absorption coefficients were calculated on cultures of

three different types of bacteria. **Conclusion:** the obtained values of the absorption coefficient are sufficient for the identification of bacteria and the diagnosis of the corresponding diseases.

Keywords: torsional oscillations, power flux density, electromagnetic field, ultrahigh frequency, DNA, absorption.

Цель исследования – провести прямой эксперимент, показывающий, что молекулы ДНК способны поглощать электромагнитное излучение в СВЧ диапазоне резонансным образом.

Материалы и метод исследования. Помимо спектров комбинационного рассеяния (КР), ядерного квадрупольного резонанса (ЯКР), ядерного магнитного резонанса (ЯМР), спектры ДНК располагаются в крайне высокочастотном (КВЧ) (миллиметры), терагерцовом, инфракрасном (ИК)- и ультрафиолетовом (УФ)-диапазонах. Данные спектры (кроме γ -квантов) интерпретируют с помощью ковалентно-оптической модели, в модели упругого стержня, в модели двух упругих слабо взаимодействующих стержней, свернутых в спираль, в модели, учитывающей, что каждая из спиралей ДНК состоит из сахаров, фосфатов и оснований, а также в динамической теории кристаллической решетки, в модели молекулярной динамики, в квантовых моделях (модели Фрелиха и др.).

Спектр СВЧ молекул ДНК практически не изучен.

В клеточных организмах, помимо ДНК, нет молекул, которые бы соответствовали длине волны СВЧ электромагнитного поля (ЭМП), например, крутильных и вращательно-колебательных движений молекулы. Например, вращательный спектр трифторидметана, CF_3I , лежит в диапазоне 6–18 ГГц, для аммиака NH_3 (инверсионное расщепление энергетических уровней) спектр – в диапазоне 3–1,33 ГГц, для молекулы ND_3 – 1,7–2 ГГц. Однако, с одной стороны, молекул типа аммиака нет в живых клетках, во-вторых, вращательно-колебательные спектры клеточных макромолекул располагаются вне СВЧ-диапазона, в УФ- и ИК-областях, те же спектры содержащихся в клетке катиона NH_4^+ или анионов $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} , HCO_3^- , NO_3^{2-} , SO_4^{2-} – тоже в терагерцовой и ИК-областях. Таким образом, резонанс крутильных колебаний ДНК в СВЧ диапазоне отдален от спектров других молекул клетки и может быть легко определен, поскольку СВЧ излучение затрагивает к клетке исключительно молекулы ДНК. Это и обеспечивает эффективность методики изучения физических свойств ДНК непосредственно в бактериальных культурах без выделения ДНК из клеток бактерий. Данная методика использована, напр., в [1,10].

Как известно, возбужденная молекула ДНК бактерий способна излучать микроволны в СВЧ диапазоне [10]. Естественно предположить, что молекула ДНК поглощает электромагнитные волны в том же СВЧ диапазоне.

Воздействие разных частот и интенсивностей СВЧ ЭМП на бактерии исследовалось только в плане оценки выживаемости, митотической активности, скорости деления клеток, стимуляции или в плане работы регуляторных систем бактерий [4,9,10,16].

Непосредственное воздействие на ДНК в культуре бактерий изучалось в миллиметровом диапазоне, некоторые частоты были идентифицированы авторами как собственные (резонансные) частоты различных типов колебаний молекулы ДНК, например, конформным, коллективным колебаниям больших молекулярных групп в ДНК, а также как резонанс водородных связей [12–14,18].

Воздействие СВЧ сантиметрового диапазона на ДНК оставалось не изученным, лишь предполагалось, что ДНК имеет собственные частоты в данном спектре [3].

Путем воздействия СВЧ ЭМП на штаммы *M. Avium* 104, *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (Pasteur) и *E. coli* ATCC 25618, были получены косвенные доказательства, что определенные частоты возбуждают в спиральх молекул ДНК бактерий резонансные крутильные колебания [5], и величины этих частот оказалась обратно пропорциональной корню квадратному из длин ДНК.

Теоретическая часть. Оценим, возможно ли обнаружение поглощения молекулами ДНК не в растворе ДНК, а в ткани или в культуре бактерий. В 1 см^3 , напр., печени – 200 млн. клеток, 10^8 . Плюс 4 порядка – единица точности, скажем, газоанализатора. Если число пар нуклеотидов 10^6 – 10^7 , то $8 + (6-7) + 4 = 18$ –19 порядков. Для сравнения – число Лошмидта, т.е. число молекул в см^3 – порядка 10^{19} . Если за образец брать, скажем, чувствительные ЭПР-спектрометры, работающие в диапазоне СВЧ, их чувствительность – 10^{-12} – 10^{-14} (от числа Авогадро). Следовательно, чувствительности обычных анализаторов спектра для ткани достаточно с избытком.

Число колоний бактерий в 1 мл суспензии – порядка 10^{10} , то есть, с учетом 6 порядков, которые добавляют миллионы нуклеотидов ДНК, обычный анализатор СВЧ спектра вполне способен обнаружить поглощение молекулами ДНК.

Воздействие СВЧ ЭМП на диполи цепи ДНК в виду ее макроскопической длины может иметь только классический характер, крутильные колебания ее спирали описываются классическими законами.

Если рассмотреть квантовый осциллятор, уравнение для волновой функции записывается в виде: $\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2} + \frac{m\omega^2 x^2}{2} \psi = E\psi$, здесь $\hbar$ – постоянная Планка, m – масса осциллятора, ω – круговая частота, ψ – волновая функция, x – координата, E – энергия. Уравнение имеет решение, выражаемое через полиномы Эрмита, при этом выражение для энергии должно выглядеть следующим образом: $E_n = \hbar\omega(n + \frac{1}{2})$, $n = 0, 1, 2, 3...$ В случае крутильных колебаний уравнение приобретает вид $\frac{2\hbar^2}{md^2} \frac{\partial^2 \psi}{\partial \varphi^2} + \frac{Gd^2\varphi^2}{8} \psi = E\psi$, где G – жесткость осциллятора, d – его длина, φ – угол поворота. Тогда

$E_n = \frac{2\hbar}{m} \sqrt{\frac{G}{J}} (n + \frac{1}{2})$, здесь J – момент инерции элементарного осциллятора на спирали, $J = md^2/4$. Предположим, момент инерции увеличивается вследствие увеличения длины на ∂r . Тогда уравнение запишется в виде: $\frac{\hbar}{2m} (\frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2}{\partial \varphi^2}) \psi + \frac{Gr^2\varphi^2}{8} \psi = E\psi$, где r – радиус осциллятора – координата, которая изначально не дискретна. Но каждому уровню энергии в полуклассическом приближении можно поставить в соответствие радиус $r_n = an^2$, где $a = \hbar^2/kme^2$ – боровский радиус ($k = 1/4\pi\epsilon_0$, ϵ_0 – электрическая постоянная, m – масса, e – заряд электрона).

В случае атома Бора изменение орбиты происходит за счет поглощения кванта электромагнитного поля, в случае дипольного осциллятора в ДНК – за счет подкачки энергии ферментами. В классическом случае при колебаниях с собственной частотой f_0 энергия $E=G$, поскольку $E = J\omega^2/2$, и увеличение радиуса не ведет к изменению энергии, а только к снижению частоты в соответствии с законом сохранения момента импульса. Классический крутильный маятник не имеет спектра колебательных мод, в спектре частот – лишь единственная собственная частота f_0 . Если же уровни энергии дискретны, очевидно, что увеличение диаметра осциллятора и, соответственно, снижение частоты тоже должно носить дискретный характер. Например, если упрощенно представить энергию как возрастающую $E_{n+1} = aE_n$, и по аналогии с атомом Бора представить возрастание радиуса $r_{n+1} = br_n$, где a и b – возрастающие целочисленные функции от натурального ряда n и больше единицы, то $\omega_{n+1} = \sqrt{\frac{a}{b}} \omega_n$. Таким образом, две первые ближайшие частоты отличаются друг от друга примерно в полтора раза, что опровергается экспериментом – указанных различий частот в полтора раза не обнаруживается.

Поэтому вместо уравнения Шредингера, чтобы получить выражение для собственной частоты, можно использовать формализм Лагранжа [11]. При этом ДНК при скручивании ведет себя как стержень [15,17], что служит физическим обоснованием выбранной модели. Математический расчет показы-

вает, что $\sim \frac{1}{N}$ частота ЭМП получается обратно пропорциональна корню квадратному из N :

$$f = kN^{-1/2}, \quad (1)$$

где коэффициент $k=21,75$ определяется с помощью экспериментальных данных для разных типов бактерий с разной длиной ДНК [9]. Это общая формула крутильных колебаний любых ДНК [6,7].

ДНК бактерий – кольцевая, кольцо компактифицировано в соцветие. При возбуждении в молекуле крутильных колебаний число пар оснований на один виток ее спирали $\gamma = 10$ изменяется, и, поскольку порядок зацеплений $Lk = N/\gamma = const$ (Lk – порядок зацепления, N – число пар оснований в молекуле), в

спирали возникает топологическое напряжение, которое приводит к сверхспирализации. Вследствие этого собственная частота крутильных колебаний молекулы меняется – в виду изменения жесткости.

Коэффициент k интегрально включает в себя неоднородность спирали ДНК, ее изгибы, компактизацию, топологические напряжения и ее окружение.

Поскольку собственная частота крутильных колебаний ДНК зависит от длины спирали ДНК, для разных клеток она отличается по величине. Для бактерий она порядка 10 GHz, человека – от 1,91 до 4,29 GHz. Внешнее поле при совпадении частоты поля с собственной частотой колебаний ДНК возбуждает в молекуле крутильные колебания, которые препятствуют репликации ДНК, вследствие чего после нескольких «неудачных» подготовок к делению (шести клеточных циклов) клетка погибает [9]. Таким образом, факт резонансного поглощения электромагнитного поля СВЧ-диапазона молекулами ДНК доказан косвенно фактом резонансного снижения выживаемости клеток бактерий на расчетной частоте.

При репликации колебания также являются классическими. В этом случае в спирали линейных ДНК есть два типа осцилляторов: те фрагменты, что находятся на спирали, и репликационные вилки, кроме того, образующиеся части ДНК (фрагменты Оказаки) возникают скачкообразно. Анализ показывает, что при репликации крутильные колебания спирали ДНК с раскручивающимися репликационными вилками и, соответственно, с увеличивающимся моментом инерции относительно оси спирали в простейшем случае моделируются следующим безразмерным уравнением $(1 + k\tau)\ddot{\varphi} + k\dot{\varphi} + \varphi = 0$. Здесь $\tau = \omega_0 t$ – безразмерное время, φ – угол поворота крутильных колебаний. Вторым член уравнения квазидиссипативный, роль диссипации выполняет увеличение момента инерции (снижение амплитуды колебаний). При $k \ll 1$ частота снижается линейно [16].

При наличии диссипации квадратичный член по скорости приводит к уравнению Риккати: $\ddot{u} = (ax - b)u$ где x , u – переопределенные время и угол. Отсюда можно видеть, что репликация вместе с обычной диссипацией уменьшают собственную частоту крутильных колебаний спирали ДНК.

При репликации одна из нитей кольца ДНК разрывается, обе нити спирали ДНК реагируют на электромагнитное поле раздельно. Чтобы исключить эффект репликации, культуры *E. coli* помещались в физраствор. В силу того, что диаметр витка спирали ДНК много меньше длины спирали, не имеет значения, кольцевая ДНК или линейная, формула (1) будет справедлива.

Формула справедлива для любого числа пар оснований, например, для $N = 400$ расчет по формуле (1) дает частоту порядка 1 THz, что совпадает с [8].

Экспериментальная часть. В экспериментах исследовалась культура – *E. coli* M17 с концентрацией $(3 - 5) \cdot 10^8$ КОЕ в 1 мл или, по способу приготовления культуры, порядка 10^8 молекул ДНК, оптическая

плотность раствора составляла 1,3%. Использовался нетепловой уровень плотности потока мощности СВЧ излучения $2,5 \text{ mW/sm}^2$. Длина ДНК – 4483110 bp, соответственно, рассчитанная по формуле (1) частота – 10,272 GHz.

Чтобы исключить эффекты репликации и сверхспирализации, культуры готовили не в питательной среде, а в физрастворе, исследования проводились при температуре 21 градус. Принципиальная схема установки изображена на рис. 1.

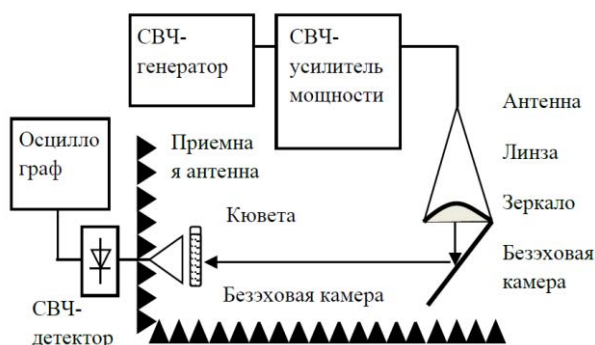


Рис. 1. Принципиальная схема установки

Источником излучения являлся СВЧ-генератор Agilent Technologies E82570 1, для усиления сигнала до 1 W использовался усилитель мощности Agilent Technologies E82570. Плотность потока мощности СВЧ-излучения составляла примерно $2,5 \text{ mW/sm}^2$.

Было проведено несколько экспериментов. В первых опытах исследуемые растворы заливались в батарею из 5-ти стеклянных пробирок с внутренним диаметром – 13 мм, высота столба растворов составляла 38 мм. Для определения резонансной частоты опыты проводились по следующей методике: цифровым осциллографом измерялось напряжение на выходе детектора, пропорциональное мощности СВЧ-излучения (детектор работал на квадратичном участке вольт-амперной характеристики). Исследования проведены в частотном диапазоне от 8,5 до 11,0 GHz. Для грубой оценки шаг изменения частоты составлял 0,1 GHz, затем, после определения суженного диапазона – 0,01 GHz и, наконец, вблизи резонансной частоты – 0,001 GHz.

Установлено, что на резонансной частоте $f_0 = 10,272 \pm 0,001 \text{ GHz}$ коэффициент поглощения культурой бактерий составил 2%. Такой небольшой коэффициент поглощения объясняется малой концентрацией бактерий, соответственно, малой концентрацией макромолекул ДНК в физиологическом растворе и малым объемом исследуемой жидкости. Если на несколько порядков увеличить число бактерий, чтобы оптическая плотность культуры в пробирке с физраствором была 7,3%, то коэффициент поглощения увеличивается до 4% на той же частоте. При приближении батареи пробирок к приемной антенне коэффициент поглощения возрастал. По итогам экспе-

римента был сделан вывод о том, что толщина пробирок, равная 14 мм, по порядку величины совпадает с длиной волны СВЧ-излучения в свободном пространстве 3,2 см, следовательно, имеет место дифракционный эффект на отдельных пробирках и интерференция вторичных волн в месте расположения приемной антенны. Чтобы исключить обнаруженные эффекты, пробирки были заменены плоскопараллельной кюветой из органического стекла с размерами сечения $100 \times 7 \text{ мм}$, что совпадает с размерами раскрытия приемной антенны, и толщиной 14 мм. Кювета устанавливалась на оптимальном расстоянии, вплотную к приемной антенне.

Чтобы исключить спектр физраствора и кюветы и получить эффективное поглощение, измерения проводились дважды: с кюветой, заполненной физиологическим раствором 4% и с раствором исследуемой культуры.

Рассчитаны коэффициенты поглощения СВЧ-излучения пробирками с физиологическим раствором и с раствором исследуемой культуры.

В 1 мл содержится порядка 10^{26} молекул (по известной формуле через число Авогадро, массу 1 мл и молярную массу $N_A m/\mu$) физиологического раствора, поэтому с учетом малой концентрации культуры *E. coli* M17 10^8 молекул ДНК, эффекты переоблучения молекул можно не учитывать и для расчета поглощения параллельного монохроматического пучка излучения в поглощающей среде использовать закон Бугера-Ламберта $I = I_0 \exp(kx)$, где I_0 и $I(x)$ – интенсивности падающего и прошедшего на глубину x излучения, k – коэффициент поглощения на соответствующей частоте.

Таким образом, в виду закона Бугера-Ламберта, коэффициент поглощения определялся по отношению напряжений U : $K = U_{\text{без бактерий}} / U_{\text{с бактериями}}$ (U_0 нормируется к единице). Зависимость коэффициента поглощения от частоты излучения приведена на рис. 2.

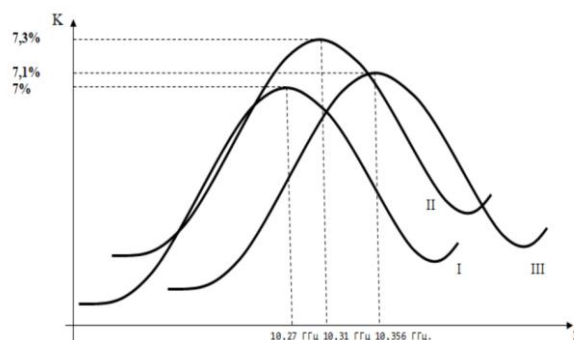


Рис. 2. Зависимость коэффициента поглощения от частоты излучения

Расчет коэффициента поглощения.

1. Нерезонансное поглощение, средний уровень $K_{\text{нерез}} = (0,823 + 0,838)/2 \approx 0,83$.

2. Резонансное поглощение на уровне половинной мощности $K_{рез/2} = (0,83 + 0,772)/2 \approx 0,8$

3. Резонансное поглощение на частоте резонанса $K_{резf_0} = 0,83 - 0,772 = 0,59$.

Принимая 0,83 за 100%, получаем поглощение 7,0%.

Расчет погрешности измерений, связанный с разными уровнями нерезонансного поглощения справа и слева от резонансной частоты:

$$K_{рез.f_0, \text{слева}} = 0,823 - 0,772 = 0,051$$

$$0,823 - 100\%$$

$$0,051 - x\%$$

$$x = 0,051 \cdot 100\% / 0,838 = 6,197\% \approx 6,2\%$$

$$K_{рез.f_0, \text{справа}} = 0,838 - 0,772 = 0,066$$

$$0,838 - 100\%$$

$$0,066 - x\%$$

$$x = 0,066 \cdot 100\% / 0,838 = 7,876\% \approx 7,9\%$$

Среднее значение $x = (6,2 + 7,0 + 7,9)/3 = 7,033 \approx 7,0\%$, как и было рассчитано раньше, но теперь видна погрешность 0,8% вниз и 0,9% вверх, можно считать $\pm 0,9\%$.

С учетом толщины стенок кюветы 3 мм толщина слоя жидкости $x = 17$ мм, при этом коэффициент нерезонансного поглощения составляет $k_{нерез} = (0,11 \pm 0,01)\text{см}^{-1}$, а резонансного на частоте $f_0 = 10,272$ ГГц и $k_{рез} = (0,04 \pm 0,01)\text{см}^{-1}$. Таким образом, суммарное резонансное и нерезонансное поглощение на указанной частоте составляет $k_{рез} + k_{нерез} = (0,15 \pm 0,01)\text{см}^{-1}$.

Добротность резонансной системы на уровне половинного резонансного поглощения, рассчитанная по формуле $Q = f_0 / (f_v - f_n) = 1030$, где f_v и f_n верхняя и нижняя границы полосы резонансного поглощения на уровне половинной мощности. Это большая величина, поэтому пик резонансного поглощения достаточно острый.

С учетом концентрации бактериальной культуры $m = (3 \div 5) \cdot 10^8 \text{см}^{-3}$ в слое физиологического раствора сечением $S = 1 \text{см}^2$ и длиной $l = 1,7 \text{см}$ содержится $M = (5,1 \div 8,5) \cdot 10^8$ бактерий, соответственно, столько же молекул ДНК. Это позволяет произвести оценку микроскопического сечения поглощения СВЧ излучения отдельной молекулой ДНК на резонансной частоте: $\sigma_f = \sigma_{нерез} + \sigma_{рез} = \frac{k_{нерез}}{M} + \frac{k_{рез}}{M} = (1,8 \pm 0,5 \cdot 10^{-10}) \text{см}^{-1} + (0,7 \pm 0,2 \cdot 10^{-10}) \text{см}^{-1} = (2,5 \pm 0,5 \cdot 10^{-10}) \text{см}^{-1}$.

См. Рис. 2, кривая I. Макроскопическое сечение поглощения позволяет производить расчеты коэффициентов поглощения в зависимости от концентрации бактерий и толщины слоя бактериального раствора.

Результаты и их обсуждение. На резонансной частоте $f_0 = 10,271 \pm 0,001 \text{ GHz}$ на культуре *E. coli* M17 получено эффективное поглощение $7,0 \pm 0,8\%$ (кривая I). Определенная резонансная частота в погрешности совпадает с результатами предыдущих опытов $f_0 = 10,272 \pm 0,001 \text{ GHz}$ и близка к расчетной величине $10,26 \text{ GHz}$.

На культуре *M. Avium* эффективное поглощение составило 7,3%, резонансная частота - $f_0 = 10,317 \pm 0,001 \text{ ГГц}$ и близка к расчетной $10,31 \text{ ГГц}$ (рис. 2, кривая II).

На культуре *Mycobacterium tuberculosis* - 7,1%, $f_0 = 10,356 \pm 0,001 \text{ ГГц}$ и близка к расчетной величине $10,36 \text{ ГГц}$ (рис. 2, кривая III).

Крутильные колебания молекул ДНК слабо изучены, в литературе их изучение почти не представлено.

Данное исследование является прямым доказательством резонансного поглощения молекул ДНК в СВЧ спектре. Поглощение электромагнитного поля культурами бактерий имело место почти строго на той частоте, которая соответствовала расчетным собственным частотам крутильных колебаний соответствующих молекул ДНК. Таким образом, доказано, что эффект поглощения молекулами ДНК электромагнитного поля сверхвысокой частоты существует, и эта частота является собственной частотой крутильных колебаний молекул ДНК.

Тот момент, что график резонансного поглощения несимметричен вблизи точки резонанса, объясняется отношением $D \ll L$, где D – диаметр спирали ДНК, L – ее длина, для того, чтобы достичь симметрии, необходимо провести достаточно много измерений и усреднить.

Заключение. Исследование может быть положено в основу метода идентификации различных типов бактерий и диагностики бактериальных заболеваний.

Авторы благодарят к.м.н. пермской фармацевтической Академии В.В. Новикова и к.ф.м.н. ПНИУ И.Л. Вольхина за помощь в работе.

1. Антипов С.С. Автореферат диссертации по теме «Влияние ЭМИ СВЧ на регуляторные системы *Escherichia coli*». Пушкино, 2007. 109 с. / Antipov SS. Avtoreferat dissertatsii po teme «Vliyanie EMI SVCh na regulatorynye sistemy *Escherichia coli*» [Abstract of the thesis on the topic "Influence of microwave EMP on regulatory systems of *Escherichia coli*"]. Pushchino; 2007. Russian.

2. Аншелевич В.В., Вологодский А.В., Лукашин А.В., Франк-Камеицкий М.Д. Определение амплитуды флуктуаций двойной спирали ДНК // ЖЭТФ. 1974. Т. 66. С. 2153 / Anshelevich VV, Vologodskiy AV, Lukashin AV, Frank-Kamenetskiy MD. Opredelenie amplitudy fluktuatsiy dvoynoy spirali DNK [Determination of the amplitude of fluctuations of the DNA double helix]. ZhETF. 1974;66:2153. Russian.

3. Бинги В. Принципы электромагнитной биофизики. М.: Физматлит, 2011. 345 с. / Bingi V. Printsipy elektromagnitnoy biofiziki [Principles of Electromagnetic Biophysics]. Moscow: Fizmatlit; 2011. Russian.

4. Гераськин С.А., Казьмин Г.В. Оценка последствий воздействия физических факторов на природные и аграрные экологические системы // Экология. 1995. №6. С. 419–423 / Geras'kin SA, Kaz'min GV. Otsenka posledstviy vozdeystviya fizicheskikh faktorov na prirodnye i agrarnye ekologicheskie sistemy [Assessment of the effects of physical factors on natural and agrarian ecological systems]. Ekologiya. 1995;6:419-23. Russian.

5. Ихлов Б.Л., Шурыгин А.А., Дробкова В.А. Возможность бактерицидного действия СВЧ на штаммы *Micobacterium Avium* и *Micobacterium Tuberculosis* // Туберкулез и болезни легких. 2019. Т. 97, №1. С. 25–27 / Ikhlov BL, Shurygin AA, Drobkova VA. Vozmozhnost' bakteritsidnogo deystviya SVCh na shtammy *Micobacterium Avium* i *Micobacterium Tuberculosis* [Possibility of bactericidal action of microwave on strains of *Micobacterium Avium* and *Micobacterium Tuberculosis*]. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2019;97(1):25-7. Russian.

6. Ихлов Б.Л. Спектры ДНК. Обзор // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №2. С. 121–134. DOI: 10.24411/1609-2163-

2018-16001 / Ikhlov BL. Spektry DNK. Obzor [Spectra of DNA. Review]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2018;2:121-34. DOI: 10.24412/1609-2163-2018-16001. Russian.

7. Ихлов Б.Л., Мельниченко А.В., Ощепков А.Ю. Действие сверхвысокочастотного электромагнитного поля на микроорганизмы // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №2. С. 141–146. DOI: 10.12737/article_5947d3b2beb626.09180440 / Ikhlov BL, Mel'nichenko AV, Oshchepkov AYU. Deystvie sverkhvyso-kochastotnogo elektromagnitnogo polya na mikroorganizmy [The impact of microwave electromagnetic field on microbes]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;2:141-6. DOI: 10.12737/article_5947d3b2beb626.09180440. Russian.

8. Ковалева А.Н., Маневич И.Л., Мусиенко А.А., Савин А.В. Низкочастотные локализованные колебания двойной спирали ДНК // Высокомолекулярные соединения. Сер. А. 2009. Т. 51, №7. С. 1174–1188 / Kovaleva AN, Manevich IL, Musienko AA, Savin AV. Nizkochastotnye lokalizovannye kolebaniya dvoynoy spirali DNK [Low-frequency localized oscillations of the DNA double helix]. Vysoko-molekulyarnye soedineniya. Ser. A. 2009;51(7):1174-88. Russian.

9. Козьмин Г.В., Егорова В.И. Устойчивость биосенсоров в условиях изменяющихся электромагнитных свойств биосферы // Биомед. технологии и радиоэлектроника. 2006. №3. С. 61–72 / Koz'min GV, Egorova VI. Ustoychivost' biotsenozov v usloviyakh izmenyayushchikhsya elektromagnitnykh svoystv biosfery [Stability of biosensors in conditions of changing electromagnetic properties of the biosphere]. Biomed. tekhnologii i radioelektronika. 2006;3:61-72. Russian.

10. Монич В.А., Малиновская С.Л., Махрова Т.В., Малиновский Д.С. Особенности воздействия низкоинтенсивных электромагнитных излучений различных диапазонов на микроорганизмы // Вестник нижегородского ун-та. 2010. №2. С. 435–438 / Monich VA, Malinovskaya SL, Makhrova TV, Malinovskiy DS. Osobennosti vozdeystviya nizkointensivnykh elektromagnitnykh izlucheniye razlichnykh diapazonov na mikroorganizmy [Features of the effect of low-intensity electromagnetic radiation of various ranges on microorganisms]. Vestnik nizhegorodskogo un-ta. 2010;2:435-8. Russian.

11. Тихонов А.Н., Самарский А.А. Уравнения математической физики. М.: Наука, 1977. 736 с. / Tikhonov AN, Samarskiy AA. Uravneniya matematicheskoy fiziki [Equations of mathematical physics]. Moscow: Nauka; 1977. Russian.

12. Цуркан М.В., Собакинская Е.А., Смолянская О.А. Исследование спектра молекулы ДНК в терагерцовой области частот //

Научно-технический вестник СПбГУ информационных технологий, механики и оптики. 2012. №1. С. 15–18 / Tsurkan MV, Sobakinskaya EA, Smolyanskaya OA. Issledovanie spektra molekuly DNK v teragertsovoy oblasti chastot [Study of the spectrum of a DNA molecule in the terahertz frequency region]. Nauchno-tekhnicheskii vestnik SPbGU informatsionnykh tekhnologiy, mekhaniki i optiki. 2012;1:15-8. Russian.

13. Fisher V. M. Far-infrared vibrational modes of DNA components studied by terahertz time domain spectroscopy. // Phys. Med. Biol. 2002. Vol. 47. P. 3807–3814 / Fisher VM. Far-infrared vibrational modes of DNA components studied by terahertz time domain spectroscopy. Phys. Med. Biol. 2002;47:3807-14.

14. Globus T., Sizov I., Gelmont B. Terahertz vibrational spectroscopy of E. coli and molecular constituents: Computational modeling and experiment // Advances in Bioscience and Biotechnology. 2013. №4. P. 493–503. DOI: 10.4236/abb.2013.43A065 / Globus T, Sizov I, Gelmont B. Terahertz vibrational spectroscopy of E. coli and molecular constituents: Computational modeling and experiment. Advances in Bioscience and Biotechnology. 2013;4:493-503. DOI: 10.4236/abb.2013.43A065.

15. Strick T., Allemand J.-F., Croquette V., Bensimon D. Twisting and stretching single DNA molecules // Progress in Biophysics & Molecular Biology. 2000. №74. P. 115–140 / Strick T, Allemand J-F, Croquette V, Bensimon D. Twisting and stretching single DNA molecules. Progress in Biophysics & Molecular Biology. 2000;74:115-40.

16. Tiphlova O.A., Karu T.J. Stimulation of Escherichia coli division by low-intensity monochromatic visible light // Photochem. Photobiol. 1988. Vol. 48, №1. P. 467–471 / Tiphlova OA, Karu TJ. Stimulation of Escherichia coli division by low-intensity monochromatic visible light. Photochem. Photobiol. 1988;48(1):467-71.

17. Traves A.A., J. Thompson M.T. An Introduction of Mechanics of DNA. Philosophical Transactions: Mathematical, Physical and Engineering Sciences // The Mechanics of DNA. 2004. Vol. 362, №1820. P. 1265–1279 / Traves AA, J Thompson MT. An Introduction of Mechanics of DNA. Philosophical Transactions: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. The Mechanics of DNA. 2004;362(1820):1265-79.

18. Vaks V.L., Semenova A.V., Khodzitsky M.K. Gyrotropy and absorption of DNA and amylose at THz frequencies. International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves, IRMMW-THz, 2016. P. 7758458 / Vaks VL, Semenova AV, Khodzitsky MK. Gyrotropy and absorption of DNA and amylose at THz frequencies. International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves, IRMMW-THz; 2016.

Библиографическая ссылка:

Ихлов Б.Л., Швецов В.А. Способ диагностики бактериальных заболеваний // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 111–116. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-111-116. EDN SEDLZA.

Bibliographic reference:

Ihlov BL, Shvetsov VA. Sposob diagnostiki bakterial'nykh zabolevaniy [Method for diagnostics of bacterial diseases]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:111-116. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-111-116. EDN SEDLZA. Russian.

УДК: 611.1 DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-117-120 EDN VDOXZC



ПОЧЕМУ ДЕТЕРМИНИСТИЧЕСКИЙ И СТОХАСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД НЕВОЗМОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ В КАРДИОЛОГИИ И ВО ВСЕЙ МЕДИЦИНЕ?

В.В. ЕСЬКОВ*, Л.С. ШАКИРОВА**

*БУ ВО ХМАО - Югры «Сургутский государственный университет», пр. Ленина, д. 1, г. Сургут, 628403, Россия

**ФГУ «ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований Российской академии наук».

Обособленное подразделение «ФНЦ НИИСИ РАН» в г. Сургуте, ул. Базовая, д. 34, г. Сургут, 628400, Россия

Аннотация. Открытие эффекта Еськова-Зинченко ограничивает дальнейшее использование статистики в медицине. **Цель исследования:** доказать ограничения математической статистики в медицине и демонстрация новых инвариантов в кардиологии. **Объекты и методы исследования.** В режиме 225-ти повторных регистрации выборок кардиоинтервалов (для каждого испытуемого из всей группы в 15 человек) строились матрицы парных сравнений для каждой серии (в серии было 15 выборок кардиоинтервалов). В итоге было построено 15 матриц парных сравнений таких выборок (всего 225 матриц). Каждый человек давал выборки из 15-ти чисел k . Это число k характеризует число пар выборок в матрице, которые имеют критерий Вилкоксона $p_{ij} \geq 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Любая матрица парных сравнений выборок показывает число $k_k \leq 20\%$ от всех 105-ти пар сравнения. Все 15 выборок чисел k позволили построить матрицы парных сравнений чисел k и найти в такой уникальной матрице число k (где $p_{ij} \geq 0,05$). **Заключение.** Полученное число $k_k \geq 95$ и это доказывает, что k инвариант.

Ключевые слова: кардиоинтервалы, хаос, эффект Еськова-Зинченко.

WHY IS IT IMPOSSIBLE TO USE THE DETERMINISTIC AND STOCHASTIC APPROACH IN CARDIOLOGY AND IN ALL MEDICINE?

V.V. ESKOV*, L.S. SHAKIROVA**

*Surgut state university, Lenin Ave., 1, Surgut, 628408, Russia

**FSI "Federal Research Center Scientific Research Institute for System Research of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision of the Federal Scientific Center NIISI RAS in Surgut, 34, Bazovaya Str., Surgut, 628426, Russia

Abstract. The discovery of the Eskov-Zinchenko effect limits the further use of mathematical statistics in medicine. **The research purpose** is to prove the limits of mathematical statistics in medicine and to demonstrate new invariants in cardiology. **Object and methods.** In the mode of 225 consecutive registration of samples of cardiointervals (RR intervals, for each subject from the entire group of 15 people), matrices of paired comparisons were built for each series (there were 15 samples of RR intervals in the series). As a result, 15 matrices of pairwise comparisons of such samples were constructed (225 matrices in total). Each person gave samples of 15 numbers "k". This number "k" characterizes the number of pairs of samples in the matrix that have the Wilcoxon test $p_{ij} \geq 0.05$. **Results.** Any matrix of paired comparisons of samples shows the number $k_k \leq 20\%$ of all 105 pairs of comparisons. All 15 samples of numbers "k" made it possible to build matrices of pairwise comparisons of numbers "k" and find the number "k" in such a unique matrix (where $p_{ij} \geq 0.05$). **Conclusion:** the number $k_k \geq 95$ and this proves that "k" is an invariant.

Keywords: RR intervals, chaos, Eskov-Zinchenko effect.

Введение. Более 150 лет в кардиологии и во всей медицине широко используются методы *детерминистской и стохастической наук* (ДСН). Общей классификации всех систем природы *W. Weaver* вывел все биосистемы за пределы *систем первого типа* (СПТ) – детерминистские системы и *систем второго типа* (СВТ) – стохастические системы. Для биосистем *W. Weaver* предлагал создать новую третью (после ДСН) науку. Эти *системы третьего типа* (СТТ) не могут описываться в рамках ДСН и требуют новых понятий и новых моделей для описания [5-11].

За 50 лет после публикации *W. Weaver* [1] никто в мире даже не пытался это проверить и доказать. Тем более никто даже не пытался создать такую теорию. Очевидно, что первоначально надо было доказать особые (специальные) свойства биосистем, которые бы не могли описываться в рамках традиционной ДСН [2-8].

Двадцать лет назад были доказаны эти особые свойства СТТ и начато создание такой новой (третей, после ДСН) науки о биосистемах. Был описан *эффект*

Еськова-Зинченко (ЭЗ), в котором показано отсутствие статистической устойчивости любых выборок, любых параметров функции организма. В первую очередь речь пойдет о *сердечно-сосудистой системе* (ССС) человека и его *нервно-мышечной системе* (НМС) [5-11].

Для доказательства этого утверждения проведены десятки тысяч повторных измерений выборок КИ от 20000 испытуемых и изучены эти выборки на предмет их статистической устойчивости. Итог этих работ – ЭЗ [8-16] в виде доказательства отсутствия статистической устойчивости выборок любых параметров, любых функций человека. Этим было завершено дальнейшее использование ДСН в биофизике [2-11].

Объекты и методы исследования. Группа испытуемых (средний возраст $\langle T \rangle = 28$ лет) в количестве 15 человек обследовались с помощью прибора Элокс-01 в режиме 225 повторных регистраций (для каждого испытуемого из группы).

Каждая такая регистрация длилась 5 минут и по-

этому в каждой выборке было не менее 300-х значений КИ (в миллисекундах). В итоге для каждого испытуемого из группы строились 15 матриц парных сравнений выборок КИ (при одном измерении).

В каждой такой матрице мы находили числа k пар выборок КИ, которые показывали критерии Вилкоксона $p_{ij} \geq 0,05$. Здесь i и j – это номера выборок КИ. Если $p_{ij} \geq 0,05$, то такая пара выборок КИ может иметь общую генеральную совокупность. В этом случае мы говорим о статистическом совпадении i -й и j -й выборки КИ.

В итоге для 15-ти человек построено 225 матриц парных сравнений выборок КИ и получили 15 серий значений k . Каждая такая серия чисел k содержала 15 значений k_i для каждого i -го испытуемого.

Эти 15 серий в итоге статистически сравнивались путем построения матриц парных сравнений всех 15-ти выборок чисел k . В такой матрице мы находили число k_k , то есть число пар выборок чисел k , которые имели критерий Манна-Уитни $p_{ij} \geq 0,05$ [5–11].

Конечная цель всех этих исследований сводится к доказательству возможности выбора числа k в качестве базового инварианта для определения неизменности системы ССС и однородности группы испытуемых.

Результаты и их обсуждение. Считается, что пол, возраст, проживание на одной территории (и т.д.) полностью гарантируют однородность выборки группы людей. Двадцать лет назад была поставлена под сомнение эта догма во всей биомедицине [2–8].

Очевидно, что если каждый испытуемый из такой группы генерирует свою (уникальную) выборку и выборки данного параметра не совпадают, то эта группа не однородна. Таких испытуемых нельзя объединять!

В ЭЭЗ по факту отсутствия устойчивости выборок КИ доказана уникальность любой выборки [8–16]. Это означает, что при повторных измерениях выборок КИ (по 15 раз и каждая выборка регистрировалась по 5 минут, как это требует Европейская ассоциация кардиологов) эти выборки принадлежат разным генеральным совокупностям.

Один человек (любой житель Земли) не может два раза подряд продемонстрировать одинаковые (статистически) выборки КИ и других 15-ти параметров ССС, которые были изучены. Любая выборка уникальна, и дальше корректно использовать статистику в изучении ССС [10–16]. Любая выборка любого параметра ССС уникальна, и она не дает прогноз для описания ССС в будущем [1–7]. Это итог доказательства ЭЭЗ. Более того, любая группа испытуемых не может быть однородной, то есть выборки КИ всех этих людей (из группы) принадлежат к разным испытуемым. Представим два характерных примера этому утверждению, как для одного испытуемого, так и для группы.

В табл. представлена матрица парных сравнений 15-ти выборок КИ (от одного и того же испытуемого, в спокойном состоянии, сидя). В этой матрице представлены критерии Вилкоксона p_{ij} при сравнении i -и

и j -и выборок КИ. Известно, что при $p_{ij} \geq 0,05$ выборки статистически совпадают и (имеют общую генеральную совокупность).

Таблица 1

Матрица сравнения 15-ти выборок кардиоинтервалов, полученных от одного и того же испытуемого при повторных измерениях (парное сравнение по Вилкоксоу, критерий значимости $p < 0,05$), число совпадений $k=11$

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,34	0,00	0,00	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,72	0,00	0,00	0,00	0,01	0,05	0,61	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,34	0,00		0,00	0,00	0,00	0,76	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,72	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,17	0,44	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,50	0,00	0,76	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,20	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,05	0,00	0,17	0,00	0,00	0,00	0,20		0,27	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,61	0,00	0,44	0,00	0,00	0,00	0,08	0,27		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,93	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,93		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Очевидно, что число k таких совпадающих статистически пар выборок $k < 15\%$ в этой матрице. Это доказывает, что человек не может генерировать статистически одинаковые выборки КИ. Более того, если взять группу 15-ти разных испытуемых (одинакового пола, возраста, физиологически мало отличающихся), то все 15 таких выборок между собой не будут совпадать [1–7].

Каждый такой испытуемый из якобы однородной (в физиологическом смысле) группы, генерирует свою особую выборку КИ. Очень малое число пар сравнения всех этих 15-ти выборок КИ разных испытуемых могут показать критерий Манна-Уитни (и другие критерии – Краскера-Уоллеса и др.) со значением $p_{ij} \geq 0,05$ [4–9].

Если, при сравнении i -и j -и выборок двух разных испытуемых мы имеем $p_{ij} \geq 0,05$, то это означает их принадлежность к общей генеральной совокупности. Для примера мы представим типовую табл. 2, где число таких пар (с $p_{ij} \geq 0,05$) очень мало.

В табл. 2 мы имеем очень малое число разных пар выборок сравнения, которые бы доказывали однородность этой группы испытуемых. Очевидно, что из 105 разных пар сравнения КИ мы имеем менее 20% пар, которые статистически совпадают. Более 80% пар сравнения всегда имеют $p_{ij} < 0,05$, то есть они имеют разные генеральные совокупности. Очевидно, что таких испытуемых невозможно объединять в одну группу.

Если каждая выборка каждого испытуемого из группы (якобы однородной группы) будет уникальной (будет не совпадать с выборками других испытуемых из группы), то такая группа не может считаться однородной. Фактически, это следует уже из ЭЭЗ, где каждая выборка любого испытуемого уникальна.

Таблица 2

Матрица сравнения выборок кардиоинтервалов 15-ти мальчиков, 3 этап исследования (в конце отдыха перед отъездом из оздоровительного лагеря в Сургут (критерий значимости $p < 0,05$)), число совпадений $k=7$

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,29
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,11	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,06	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,14	0,00	0,00	0,26	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Наступает эпоха завершения дальнейшего использования методов и моделей ДСН в изучении живых систем. В этой связи возникает вопрос о существовании каких-либо инвариантов для описания организма человека. Более того, что тогда такое, например, гомеостаз, если все параметры организма непрерывно и хаотично изменяются [5-8].

Существуют ли вообще какие-либо параметры ССС, которые могут статистически сохраняться в физиологии (психологии, экологии). Что такое «неизменное» состояние организма человека? Ответ на этот вопрос мы сейчас и представляем.

Оказывается, если у одного и того же испытуемого подряд зарегистрировать 15 серий выборок КИ (в каждой такой серии по 15 выборок КИ), то мы можем для этих 225 выборок получить 15 выборок чисел k , в каждой выборке из 15 чисел k . Каждое такое число k получено из 15-ти выборок КИ. Для группы из 15-ти человек мы уже получаем $(15 \times 225) = 3375$ выборок значений КИ. Эти числа состоят из 15-ти выборок (по 15 значений для каждого испытуемого). В итоге, мы получаем общую таблицу из 225 значений k для всех 15-ти испытуемых (табл.3). Число таких КИ в наших расчетах будут около 1112500 (если в каждой выборке не менее 300-т КИ [1-7]).

Итог этих расчетов представлен в табл. 3, где даны все значения k для всех 15-ти человек (по 15 матриц для каждого испытуемого). В этой мы представлены все 15 серий значений k и в каждой такой серии 15 значений k (для каждого испытуемого из группы в 15 человек).

Для каждого испытуемого из группы мы рассчитывали 15 матриц, которые были подобны табл. 1. В итоге, каждый человек из группы давал одну серию k (из 15-ти значений k).

Таблица 3

Число пар совпадений выборок (k) для всех 225-ти матриц парного сравнения параметров КИ у группы из 15-ти испытуемых при повторных экспериментах (до нагрузки)

№ п/п	Значения k_i у 15-ти испытуемых														
	k_1	k_2	k_3	k_4	k_5	k_6	k_7	k_8	k_9	k_{10}	k_{11}	k_{12}	k_{13}	k_{14}	k_{15}
1	15	12	9	6	14	12	14	11	17	15	10	12	26	14	13
2	9	8	12	11	6	22	13	14	18	9	13	7	20	9	13
3	10	4	13	14	17	19	16	13	11	10	11	9	12	21	14
4	5	6	11	9	17	10	11	16	15	22	11	10	15	10	12
5	19	13	13	12	16	11	10	14	12	20	15	8	15	10	12
6	10	6	14	13	11	11	12	13	10	12	15	15	18	12	12
7	10	9	9	13	21	29	16	14	11	20	14	14	15	12	14
8	11	31	10	15	11	13	13	14	13	19	12	6	16	10	18
9	16	7	13	12	18	9	14	11	14	11	7	17	13	14	15
10	8	4	9	15	25	12	12	13	14	10	11	17	14	12	17
11	16	6	10	12	12	17	12	17	12	7	13	16	19	20	19
12	20	6	12	14	14	8	13	16	14	12	10	11	15	13	14
13	10	4	14	15	18	12	16	14	13	15	11	38	14	16	13
14	6	9	12	13	11	13	15	17	9	14	13	11	17	14	16
15	17	4	10	10	20	14	11	16	18	15	18	15	12	15	
< k >	12	9	11	12	15	14	13	14	13	14	12	14	16	13	15
$\sigma, \pm$	4,7	6,8	1,8	2,5	4,8	5,6	1,8	2,0	2,5	4,6	2,3	7,7	3,5	3,5	2,2

В итоге, мы эти 15 выборок чисел k сравнили по непараметрическим критериям (Манна-Уитни, Краскера-Уоллеса и т.д.) и находили число k_k . Это сравнение происходило попарно и получили таблицу из парного сравнения выборок k для данной группы испытуемых (табл. 4).

Таблица 4

Матрица парных сравнений выборок чисел k для 15-ти разных испытуемых, использовался критерий Ньюмана-Кейлса для выборок k пары сравнений (значимость $p < 0,05$, число совпадений $k_i = 98$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,23	1,00	1,00
2	1,00		1,00	0,74	0,00	0,16	0,04	0,01	0,08	0,02	1,00	0,30	0,00	0,23	0,00
3	1,00	1,00		1,00	0,41	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,01	1,00	0,63
4	1,00	0,74	1,00		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,51	1,00	1,00
5	1,00	0,00	0,41	1,00		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
6	1,00	0,16	1,00	1,00	1,00		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
7	1,00	0,04	1,00	1,00	1,00	1,00		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
8	1,00	0,01	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
9	1,00	0,08	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
10	1,00	0,02	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
11	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00		1,00	0,20	1,00	1,00
12	1,00	0,30	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00		1,00	1,00	1,00
13	0,23	0,00	0,01	0,51	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,20	1,00		1,00	1,00	1,00
14	1,00	0,23	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00		1,00	1,00
15	1,00	0,00	0,63	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00		1,00

Цель такого парного сравнения выборок k заключается в объективном нахождении новых инвариантов и поисков критерия расчета однородности группы. При этом в табл. 2 группа неоднородна из-за отсутствия совпадений выборок КИ для всех 15-ти испытуемых.

Из табл. 4 следует, что число пар Z , для которых выборки k имеют общую генеральную совокупность, весьма велико. Оно сопоставимо с требованиями статистики (часто это $Z \geq 95\%$ от всех 105 пар сравнения в табл. 4). Это статистически значимый результат. Очевидно, что эти числа k в матрицах (типа табл. 1) будут инвариантами.

Выводы. Отсутствие статистической устойчивости выборок параметров работы сердца (у нас это КИ) приводит к доказательству ЭЗ, который полностью завершает дальнейшее использование статистики в биомедицине.

Используя любую выборку КИ, мы не можем прогнозировать будущее состояние ССС испытуемого. Нужны новые инварианты, которые бы сохранились и давали прогноз будущего для биосистемы.

В качестве таких инвариантов сейчас мы предлагаем расчёт чисел k в матрицах парных сравнений выборок. Это число k представляет число пар выборок КИ, которые имеют критерий Вилкоксона (Манна-Уитни) $p_{ij} \geq 0,05$. Тогда i -я и j -я выборки статистически совпадают. Фактически, это доля статистической устойчивости той или иной выборки.

Литература / References

1. Еськов В.В. Математическое моделирование гомеостаза и эволюции *complexity*: монография. Тула: Издательство ТулГУ, 2016. 307 с. / Es'kov VV. Matematicheskoe modelirovanie gomeostaza i ehvolucii complexity: monografiya [Mathematical modeling of homeostasis and evolution of complexity: monograph]. Tula: izd-vo TulGU; 2016. Russian.
2. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Филатова Д.Ю., Башкатова Ю.В. Хаос параметров гомеостаза сердечно-сосудистой системы человека. Самара: Изд-во ООО «Порто-Принт», 2018. 312 с. / Es'kov VV, Pyatin VF, Filatova DYU, Bashkatova YUV. Khaos parametrov gomeostaza serdchno-sosudistoy sistemy cheloveka [Chaos of parameters of homeostasis of the human cardiovascular system]. Samara: Izd-vo ООО «Porto-Print»; 2018. Russian.
3. Еськов В.В., Башкатова Ю.В., Шакирова Л.С., Веденеева Т.С., Мордвинцева А.Ю. Проблема стандартов в медицине и физиологии // Архив клинической медицины. 2020. Т. 29, №3. С. 211–216 / Es'kov VV, Bashkatova YUV, Shakirova LS, Vedeneeva TS, Mordvintseva AYU. Problema standartov v meditsine i fiziologii [The problem of standards in medicine and physiology]. Arkhiv klinicheskoy meditsiny. 2020;29(3):211-6. Russian.
4. Еськов В.В., Галкин В.А., Гавриленко Т.В., Юшкевич Д.П., Поросинин О.И. Моделирование неопределенностей в рамках компартментно-кластерной теории // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 4. С. 85–94 / Es'kov VV, Galkin VA, Gavrilenko TV, Yushkevich DP, Porosinin OI. Modelirovanie neopredelennostey v ramkakh kompartment-no-klasternoy teorii [Modeling of uncertainties in the framework of compartment-cluster theory]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;4:85-94. Russian.
5. Филатова О.Е., Чемпалова Л.С., Оразбаева О.А., Мельникова Е.Г. Нейровегетативный статус аборигенов Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 4. С. 14–23. DOI: 10.12737/2306-174X-2019-12-21 / Filatova OE, Chempalova LS, Orazbaeva OA, Melnikova EG. Ney-rovegetativnyy status aborigenov Yugry [Neurovegetative status of the aborigines of Ugra]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;4:14-23. DOI: 10.12737/2306-174X-2019-12-21. Russian.
6. Хадарцев А.А., Галкин В.А., Башкатова Ю.В., Гавриленко Т.В. Фундаментальные источники непредсказуемости для биосистем у М. Гелл-Манн // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. № 1. С. 95–108. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-90-102 / Khadartsev AA, Galkin VA, Bashkatova YUV, Gavrilenko TV. Fundamental'nye istochniki nepredskazuemosti dlya biosistem u M. Gell-Mann [Fundamentale Quellen der Unberechenbarkeit für Biosysteme in M. Gell-Mann]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;1:95-108. DOI: 10.12737/2306-

174X-2022-90-102. Russian.

7. Eskov V.M., Filatova O.E. Problem of identity of functional states in neuronal networks // Biophysics. 2003. Vol. 48, N3. P. 497–505 / Eskov VM, Filatova OE. Problem of identity of functional states in neuronal networks. Biophysics. 2003;48(3):497-505.
8. Eskov V.M. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development Emergence // Complexity and Organization. 2014. Vol. 16, N2. P. 107–115 / Eskov VM. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development Emergence. Complexity and Organization. 2014;16(2):107-15.
9. Eskov V.M., Bazhenova A.E., Vochmina U.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. N.A. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, N1. P. 14–23 / Eskov VM, Bazhenova AE, Vochmina UV, Filatov MA, Ilyashenko LK. N.A. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person. Russian Journal of Biomechanics. 2017;21(1):14-23.
10. Filatova O.E., Bashkatova Yu.V., Shakirova L.S., Filatov M.A. Neural network technologies in system synthesis // IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. 2021. Vol. 1047. P. 012099. DOI: 10.1088/1757-899X/1047/1/012099 / Filatova OE, Bashkatova YUV, Shakirova LS, Filatov MA. Neural network technologies in system synthesis. IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. 2021;1047:012099. DOI: 10.1088/1757-899X/1047/1/012099.
11. Filatov M.A., Ilyashenko L.K., Kolosova A.I., Makeeva S.V. Stochastic and chaotic analysis of students' attention parameters of different ecological zones // Human Ecology. 2019. №7. P. 11–16 / Filatov MA, Ilyashenko LK, Kolosova AI, Makeeva SV. Stochastic and chaotic analysis of students' attention parameters of different ecological zones. Human Ecology. 2019;7:11-6.
12. Filatov M.A., Poluhin V.V., Shakirova L.S. Identifying objective differences between voluntary and involuntary motion in biomechanics // Human. Sport. Medicine. 2021. Vol. 21, N1. P. 145–149 / Filatov MA, Poluhin VV, Shakirova LS. Identifying objective differences between voluntary and involuntary motion in biomechanics. Human. Sport. Medicine. 2021;21(1):145-9.
13. Gavrilenko T.V., Es'kov V.M., Khadartsev A.A., Khimikova O.I., Sokolova A.A. The new methods in gerontology for life expectancy prediction of the indigenous population of Yugra // Adv Gerontol. 2014. Vol. 27, N1. P. 30–36 / Gavrilenko TV, Es'kov VM, Khadartsev AA, Khimikova OI, Sokolova AA. The new methods in gerontology for life expectancy prediction of the indigenous population of Yugra. Adv Gerontol. 2014;27(1):30-6.
14. Vokhmina Y.V., Eskov V.M., Gavrilenko T.V., Filatova O.E. Medical and biological measurements: Measuring order parameters based on neural network technologies // Measurement Techniques. 2015. Vol. 58, N4. P. 65–68 / Vokhmina YV, Eskov VM, Gavrilenko TV, Filatova OE. Medical and biological measurements: Measuring order parameters based on neural network technologies. Measurement Techniques. 2015;58(4):65-8.
15. Khadartseva K.A., Filatov M.A., Melnikova E.G. The problem of homogenous sampling of cardiovascular system parameters among migrants in the Russian North // Human Ecology. 2020. №7. P. 27–31 / Khadartseva KA, Filatov MA, Melnikova EG. The problem of homogenous sampling of cardiovascular system parameters among migrants in the Russian North. Human Ecology. 2020;7:27-31.
16. Kozlova V.V., Galkin V.A., Filatov M.A. Diagnostics of brain neural network states from the perspective of chaos // Journal of Physics Conference Series. 2021. Vol. 1889, N5. P. 052016. DOI: 10.1088/1742-6596/1889/5/052016 / Kozlova VV, Galkin VA, Filatov MA. Diagnostics of brain neural network states from the perspective of chaos. Journal of Physics Conference Series. 2021;1889(5):052016. DOI: 10.1088/1742-6596/1889/5/052016.

Библиографическая ссылка:

Еськов В.В., Шакирова Л.С. Почему детерминистский и стохастический подход невозможно использовать в кардиологии и во всей медицине? // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 117–120. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-117-120. EDN VDOXZC.

Bibliographic reference:

Eskov VV, Shakirova LS. Pochemu deterministskiy i stokhasticheskiy podkhod nevozmozhno ispol'zovat' v kardiologii i vo vsey meditsine? [Why is it impossible to use the deterministic and stochastic approach in cardiology and in all medicine?]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:117-120. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-117-120. EDN VDOXZC. Russian.



ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АКТИНИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

П.Е. КОННОВ*, В.В. ЕСЬКОВ**, Н.Ф. ГАЗЯ*, И.А. МАНИНА**, М.А. ФИЛАТОВ**

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099, Россия

**БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, 1, Сургут, 628408, Россия

Аннотация. Клиническое деление на группы больных хроническим актиническим дерматитом наталкивается на отсутствие четких статистических различий по исследуемым параметрам больного. **Цель исследования** – выявить неопределенность 1-го типа в разных группах больных актиническим дерматитом по клиническим параметрам иммуноглобулинов. **Объект и методы исследования.** Для трех клинически разных групп больных актиническим дерматитом исследовались выборки пяти клинических показателей. Методами традиционной статистики и искусственных нейросетей изучались различные выборки этих показателей. **Результаты и их обсуждение.** Почти для всех выборок при перекрестном сравнении трех клинических групп доказано отсутствие статистических различий. Это классифицируется как неопределенность 1-го типа. **Выводы.** Для устранения этой неопределенности необходимо использовать искусственные нейросети в двух особых режимах (хаос начальных весов всех 5-ти признаков x_i и многократные повторные настройки нейросети. Выявленная неопределенность 1-го типа может быть устранена с помощью искусственных нейросетей в режимах хаоса и многократных ревербераций. Тогда можно выявить главные диагностические признаки при парном сравнении групп.

Ключевые слова: искусственная нейросеть, хронический актинический дерматит, неопределенность, эффект Еськова-Зинченко.

CLINICAL EVALUATION OF PATIENTS WITH CHRONIC ACTINIC DERMATITIS

P.E. KONNOV*, V.V. ESKOV**, N.F. GAZYA*, I.A. MANINA**, M.A. FILATOV**

*Samara State Medical University, st. Chapayevskaya, 89, Samara, 443099, Russia

**Surgut State University, Lenina pr., 1, Surgut, 628408, Russia

Abstract. Clinical division into groups of patients with chronic actinic dermatitis runs into the absence of clear statistical differences in the patient's parameters under study. **Purpose of the study.** Identify uncertainty of the first type in different groups of patients with actinic dermatitis by clinical parameters. **Object and methods.** Samples of five clinical parameters were studied for three clinically different groups of patients with actinic dermatitis. Methods of traditional statistics and artificial neural networks studied various samples of these indicators. **Results.** For almost all samples, the cross-comparison of the three clinical groups showed no statistical differences. This is classified as uncertainty of the first type. **Conclusions.** To eliminate this uncertainty, it is necessary to use artificial neural networks in two special modes (chaos of the initial weights of all 5 x_i signs and multiple repeated settings of the neural network. The identified type 1 uncertainty can be eliminated using artificial neural networks in chaos modes and multiple reverberations. Then it is possible to identify the main diagnostic signs when comparing groups in pairs.

Key words: artificial neural network, chronic actinic dermatitis, uncertainty, the Eskov-Zinchenko effect.

Введение. Традиционно в дерматологии тяжесть заболевания оценивается по давности заболевания, степени распространенности поражения кожного покрова, частотой обострений и их продолжительностью. При этом оценивается и эффективность терапии по этим клиническим признакам.

Для этих целей используется шкала EASI (ИТХАД), которая позволяет выявить три разные клинические группы для больных хроническим актиническим дерматитом (ХАД). Оказалось, что использование традиционной статистики довольно сложно разделяет три клинически разные группы больных ХАД.

Для устранения возникающей неопределенности мы предлагаем использовать искусственные нейросети (ИНС) в двух особых режимах. Эти режимы были доказаны на основе эффекта Еськова-Зинченко (ЭЭЗ). В этом ЭЭЗ показана уникальность любой выборки диагностических признаков и возникновение неопределенности 1-го типа, что до настоящего времени в медицинской информатике не игнорируется [2-8].

Объект и методы исследования. Всего было обследовано 65 больных с ХАД, а группа сравнения содержала 64 человека (без патологии внутренних органов).

Из этих 65 больных было выбрано 3 группы больных (по классификации ИТХАД). В первую группу (ИТХАД<10) было включено 18 больных с вовлечением отдельных участков тела. При этом начало обострения происходило в весенне-летнее-осеннее время (наличие густого периваскулярного лимфоцитарного инфильтрата в поверхностном слое дермы). Вторая группа (ИТХАД – 10-25) представляет уже распространенную форму эритематозного процесса (с развитием эритемы, везикуло-папулезные элементы с корочками). Третья группа (ИТХАД>25) имела развившиеся диффузные поражения кожи (с лихенификациями и интенсивным зудом).

У всех 3-х групп (по 18 человек в каждой) регистрировались выраженные эритемы (Е); регистриро-

вались папулы (инфильтрации) (I); наблюдались экс-корииации (Ex) и лихенификации (L). Степень выра-женности этих клинических параметров оценивалась количественно (в баллах).

Полученные данные обрабатывались статисти-чески. Одновременно эти выборки x_i анализирова-лись на предмет наличия нормального распределе-ния. После статистического сравнения этих выборок между тремя группами мы использовали ИНС в ре-жиме хаоса (начальных весов w_{i0} всех параметров x_i) и многократных повторных настроек ИНС (режим ре-верберации ИНС).

Результаты и их обсуждение. Детальное изу-чение всех выборок исследуемых пяти клинических параметров трех разных групп больных показало, что многие такие выборки не могут демонстрировать нормальный закон распределения. Поэтому все даль-нейшие расчёты мы проводили в рамках непарамет-рической статистики.

В табл.1 мы представляем итог статистического анализа всех пяти параметров x_i (x_1-E , x_2-I , x_3-Ex , x_4-L и $x_5-ИТХАД$). Из этой табл.1 следует, что многие пара-метры не дают нормальное распределение. При этом величина стандарта среднеквадратичного отклоне-ния σ имеет весьма большие значения (по отноше-нию к X_{cp}).

Отметим, что во всех наших исследованиях кли-нических показателей во многих случаях отсутствует распределение Гаусса. Обычно мы имеем дело с не-параметрической статистикой. табл. 1 является ещё одним доказательством этому на примере дермато-логии.

Таблица 1

Результаты проверки на нормальное распределение и статистическая обработка клинических параметров мужчин ($n=18$)

Точки исследования	Нормальность распределения		Описательная стати-стика		
	W	p	X_{cp}	$Dx (\pm)$	σ
$X1 (E)$					
Группа 1	0,72591	0,00016	2,5000	0,3824	0,6183
Группа 2	0,56650	0,00000	2,7222	0,2124	0,4609
Группа 3	0,61363	0,00001	2,6667	0,3529	0,5941
$X2 (I)$					
Группа 1	0,78623	0,00098	2,2222	0,4183	0,6468
Группа 2	0,51960	0,00000	2,7778	0,1830	0,4278
Группа 3	0,55201	0,00000	2,7222	0,3301	0,5745
$X3 (Ex)$					
Группа 1	0,86785	0,01641	1,3889	0,6046	0,7775
Группа 2	0,78594	0,00097	2,2222	0,6536	0,8085
Группа 3	0,45696	0,00000	2,8333	0,1471	0,3835
$X4 (L)$					
Группа 1	0,83460	0,00489	1,1667	1,0882	1,0432
Группа 2	0,79725	0,00139	2,1111	0,6928	0,8324
Группа 3	0,37305	0,00000	2,8889	0,1046	0,3234
$X5 (ИТХАД)$					
Группа 1	0,93071	0,19983	6,5500	2,2685	1,5062
Группа 2	0,98514	0,98744	26,3833	4,1509	2,0374
Группа 3	0,49941	0,00000	34,5722	57,2174	7,5642

Далее мы выполнили статистические сравнения всех пар выборок (для всех трех групп больных акти-ническим дерматитом) с помощью различных крите-риев. Использовались критерии Манна-Уитни, Крас-кера-Уоллеса, Вилкоксона и др. Во всех случаях мы имели одинаковый результат: имелись статистиче-ские совпадения пар выборок.

Для примера мы в табл. 2 представляем резуль-таты расчета парного сравнения выборок пяти пара-метров. Из этой табл. 2 видно, что параметр $x_1(E)$ дает статистическое совпадение всех пар выборок (везде $p_{ij} \geq 0,05$).

Для параметра $x_2(I)$ мы имеем совпадение пары (группы 2 и 3), где $p_{ij}=0,655$. Остальные две пары все-таки показали различия. Остальные три параметра показали статистическое различие по всем пяти па-раметрам сравнения (табл. 2).

Таблица 2

Результаты попарного сравнения значений рангов до-пустимого уровня значимости клинических парамет-ров мужчин с помощью непараметрического T-крите-рия Уилкоксона ($P \geq 0,05$)

	$X1 (E)$	$X2 (I)$	$X3 (Ex)$	$X4 (L)$	$X5 (ИТХАД)$
Группа 1 – Группа 2	0,328066	0,023130	0,015023	0,008266	0,000196
Группа 1 – Группа 3	0,480177	0,047991	0,000438	0,000655	0,000233
Группа 2 – Группа 3	0,654721	0,654721	0,011719	0,005062	0,003286

Наши многочисленные исследования различных параметров биосистем показали, что нормальный за-кон распределения (Гаусса) можно использовать до-вольно редко. Чаще мы имеем дело с непараметриче-скими распределениями. Это было показано в кар-диологии, например.

В данном сообщении табл. 1 это наглядно демон-стрирует. Многие выборки пяти клинических при-знаков x_i не показали нормальное распределение. Поэтому мы и использовали непараметрические рас-пределения во всех наших расчетах с параметрами x_i .

Подчеркнем, что во многих случаях мы устано-вили отсутствие нормального распределения различ-ных клинических признаков. Более того, сейчас мы показываем неопределенность 1-го типа. В этом слу-чае статистика может не показывать различий, а дру-гие методы демонстрируют различия (табл. 2).

В качестве таких новых методов мы предлагаем использовать ИНС. В двух особых режимах такие ИНС могут демонстрировать различия. В этом случае не-определенность 1-го типа ликвидируется [15–18].

Очевидно, что разрабатываемая нами новая теория хаоса-самоорганизации (ТХС) открывает но-вые перспективы [1,5–20] не только системного ана-лиза, но и системного синтеза. В последнем случае мы можем ранжировать признаки и находить глав-ные диагностические признаки.

В новой теории системного синтеза это называется нахождение параметров порядка. Сейчас в математике такая задача не может быть решена в принципе, т.к. неопределенность 2-го типа (в виде ЭЭЗ) полностью закрывает дальнейшее использование статистики [9–13]. Необходима новая наука для всей биомедицины.

Выводы. Выборки пяти клинических признаков x_i при ХАД не могут показывать нормальный закон распределения. Необходимо использовать непараметрическую статистику. Это не учитывается сейчас в дерматологии.

Изучение выборок пяти признаков у трех групп больных ХАД показало наличие неопределенности первого типа. В этом случае статистика не дает различий, но другие методы могут такие различия выявить. Неопределенность 1-го типа имеет глобальный характер.

В рамках новой ТХС и применения ИНС можно раскрыть неопределенность 1-го типа. При этом можно выявить не только различие между группами, но и установить главные диагностические признаки. В новой теории хаоса-самоорганизации такая задача определяется как нахождение параметров порядка (системный синтез) [4,7–13].

Литература / References

- Адайкин В.И., Брагинский М.Я., Еськов В.М., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Новый метод идентификации хаотических и стохастических параметров экосреды // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 2. С. 39–41 / Adaykin VI, Braginskiy MYa, Es'kov VM, Rusak SN, Khadartsev AA, Filatova OE. Novyy metod identifikatsii khaoticheskikh i stokhasticheskikh parametrov ekosredy [New method of the identification of the chaotic and stochastic parameters of ekosredy]. Journal of New Medical Technologies. 2006;13(2):39–41. Russian.
- Бодин О.Н., Галкин В.А., Филатова О.Е., Башкатова Ю.В. Анализ возникновения динамического хаоса в биосистемах // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №4. Публикация 1–8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-4/1-8.pdf> (дата обращения 30.08.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-4-1-8 / Bodin ON, Galkin VA, Filatova OE, Bashkatova YuV. Analiz vozniknoveniya dinamicheskogo haosa v biosistemah [Analyses of the occurrence of dynamic chaos in biosystems]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Aug 30];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-4/1-8.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-4-1-8
- Буданов В.Г., Асеева И.А., Зотов В.В. Моделирование социотехнической конвергенции в цифровых сетевых пространствах: возможности и риски // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. № 1. С. 60–72 / Budanov VG, Aseeva IA, Zotov VV. Modelirovanie sotsiotehnicheskoy konvergentsii v tsifrovyykh setevykh prostranstvakh: vozmozhnosti i riski [Modeling Sociotechnical Convergence in Digital Network Spaces: Opportunities and Risks]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;1:60–72. Russian.
- Галкин В.А., Филатова О.Е., Еськов В.М., Попов Ю.М. Связи между прошлым и будущим состоянием биосистем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 2. С. 14–24. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-13-24 / Galkin VA, Filatova OE, Es'kov VM, Popov YuM. Svyazi mezhdu proshlym i budushchim sostoyaniem biosistem [Links between the past and future state of biosystems] Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;2:14–24. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-13-24. Russian.
- Еськов В.М., Пятин В.Ф., Чепалова Л.С., Шамонов К.А., Кухарева А. Существуют ли возможности для исследования стохастичности в кардиологии и во всей медицине? // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. № 1. С. 28–47. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-28-49 / Es'kov VM, Pyatin VF, Chempalova LS, Shamov KA, Kukhareva A.

Sushchestvuyut li vozmozhnosti dlya issledovaniya stokhastiki v kardiologii i vo vsey meditsine? [Are there opportunities for stochastic research in cardiology and in all medicine?]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;1:28–47. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-28-49. Russian.

- Еськов В.М., Филатова О.Е., Галкин В.А., Филатов М.А., Чиркова Р.В. Возможны ли инварианты в теории хаоса-самоорганизации? // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. № 1. С. 84–94. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-79-89 / Es'kov VM, Filatova OE, Galkin VA, Filatov MA, Chirkova RV. Vozmozhny li invarianty v teorii khaosa-samoorganizatsii? [Are invariants possible in chaos-self-organization theory?]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;1:84–94. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-79-89. Russian.

- Козлова В.В., Галкин В.А., Филатов М.А., Еськов В.М. Моделирование нейросетей мозга с позиций гипотезы W. Weaver // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 1. С. 59–68. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-52-59 / Kozlova VV, Galkin VA, Filatov MA, Es'kov VM. Modelirovanie neyrosetey mozga s pozitsiy gipotezy W. Weaver [Modeling of brain neural networks from the standpoint of the W. Weaver hypothesis]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;1:59–68. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-52-59. Russian.

- Коннов П.Е., Филатов М.А., Поросинин О.И., Юшкевич Д.П. Использование искусственных нейросетей в оценке актинического дерматита // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №2. С. 109–112. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-109-112. EDN MRSZXA / Konnov PE, Filatov MA, Yushkevich DP, Porosinin OI. Ispol'zovanie iskusstvennykh neyrosetey v otsenke aktinicheskogo dermatita [Artificial neural networks use in the actinic dermatitis assessment]. Journal of New Medical Technologies. 2022;2:109–112. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-109-112. EDN MRSZXA. Russian.

- Пятин В.Ф., Макеева С.В., Миллер А.В., Хвостов Д.Ю., Чертищев А.А. Каковы главные свойства нейросетей мозга? // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2020. № 3. С. 5–13. DOI: 10.12737/2306-174X-2020-5-14 / Pyatin VF, Makeeva SV, Miller AV, Khvostov DYU, Chertishchev AA. Kakovy glavnye svoystva neyrosetey mozga? [What are the main properties of brain neural networks?]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2020;3:5–13. DOI: 10.12737/2306-174X-2020-5-14. Russian.

- Филатова О.Е., Галкин В.А., Башкатова Ю.В., Шакирова Л.С. Новые возможности нейрокompьютеров в биомедицине // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 3. С. 5–16. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-5-14 / Filatova OE, Galkin VA, Bashkatova YuV, Shakirova LS. Novye vozmozhnosti neyrokomp'yutero v biomeditsine [Neue Möglichkeiten von Neurocomputern in der Biomedizin]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021. № 3. S. 5–16. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-5-14. Russian.

- Филатова О.Е., Еськов В.М., Галкин В.А., Музиева М.И., Кухарева А. Существуют ли отличия классификации систем искусственного интеллекта? // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. № 1. С. 48–59 / Filatova OE, Es'kov VM, Galkin VA, Muzieva MI, Kukhareva A. Sushchestvuyut li otlichiya klassifikatsii sistem iskusstvennogo intellekta? [Are there differences in the classification of artificial intelligence systems?]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;1:48–59. Russian.

- Филатова О.Е., Чепалова Л.С., Оразбаева О.А., Мельникова Е.Г. Нейровегетативный статус аборигенов Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 4. С. 14–23. DOI: 10.12737/2306-174X-2019-12-21 / Filatova OE, Chempalova LS, Orazbaeva OA, Mel'nikova EG. Ney-rovegetativnyy status aborigenov Yugry [Neurovegetative status of the aborigines of Ugra]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;4:14–23. DOI: 10.12737/2306-174X-2019-12-21. Russian.

- Хадарцев А.А., Галкин В.А., Башкатова Ю.В., Гавриленко Т.В. Фундаментальные источники непредсказуемости для биосистем у М. Гелл-Манна // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. № 1. С. 95–108. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-90-102 / Khadartsev AA, Galkin VA, Bashkatova YuV, Gavrilenko TV. Fundamental'nye istochniki nepredskazuemosti dlya biosistem u M. Gell-Mann [Fundamentale Quellen der Unberechenbarkeit für Biosysteme in M. Gell-Mann]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;1:95–108. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-90-102. Russian.

- Еськов В.М., Хадарцева А.А. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Ч. VI. Системный анализ и синтез в изучении явлений синергизма при управлении гомеостазом организма в условиях саногенеза и патогенеза: Монография. Самара: ООО «Офорт», 2005. 153 с. / Es'kov VM, Khadartseva A.

AA. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Ch. VI. Sistemnyy analiz i sintez v izuchenii yavleniy sinergizma pri upravlenii gomeostazom organizma v usloviyakh sanogeneza i patogeneza: Monografiya [Systems analysis, control and information processing in biology and medicine. H. VI. Systems analysis and synthesis in the study of the phenomena of synergism during control of the homeostasis of organism under the conditions of sanogeneza and pathogenesis: Monograph]. Samara: OOO «Ofort»; 2005. Russian.

15. Чепалова Л.С., Трофимов В.Н., Мельникова Е.Г., Аксенова Ю.А., Пономарева Н.И. Нейро-вегетативная система приезжих жителей Югры в возрастном аспекте // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 4. С. 41–47 / Chempalova LS, Trofimov VN, Melnikova EG, Akseanova YuA, Ponomareva NI. Neyro-vegetativnaya sistema priezhhikh zhitel'ey Yugry v vozrastnom aspekte [Neuro-vegetative system of visiting residents of Yugra in the age aspect]. Slozhnost'. Razum. Postne-klassika. 2019;4:41-7. Russian.

16. Eskov V.M., Filatov M.A., Grigorenko V.V., Pavlyk A.V. New information technologies in the analysis of electroencephalograms // Journal of Physics Conference Series. 2020. Vol. 1679. P. 032081. DOI: 10.1088/1742-6596/1679/3/032081 / Eskov VM, Filatov MA, Grigorenko VV, Pavlyk AV. New information technologies in the analysis of electroencephalograms. Journal of Physics Conference Series. 2020;1679:032081. DOI:10.1088/1742-6596/1679/3/032081.

17. Galkin V.A., Gavrilenko T.V., Gazya G.V., Filatov M.A. Models of uncertainty in the framework of compartmentcluster theory for re-

search of instability biosystems // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science Conference Series. 2022. Vol. 981(3). P. 032004. DOI: 10.1088/1755-1315/981/3/032004 / Galkin VA, Gavrilenko TV, Gazya GV, Filatov MA. Models of uncertainty in the framework of compartmentcluster theory for research of instability biosystems. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science Conference Series. 2022;981(3):032004. DOI: 10.1088/1755-1315/981/3/032004.

18. Gazya G.V., Eskov V.M. Uncertainty of the first type in industrial ecology // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science Conference Series. 2021. Vol. 839(4). P. 042072. DOI: 10.1088/1755-1315/839/4/042072 / Gazya GV, Eskov VM. Uncertainty of the first type in industrial ecology. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science Conference Series. 2021;839(4):042072. DOI: 10.1088/1755-1315/839/4/042072.

19. Khadartsev A.A., Zilov V.G., Eskov V.M., Ilyashenko L.K. New effect in physiology of human nervous muscle system // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. Vol. 167, № 4. P. 419–423 / Khadartsev AA, Zilov VG, Eskov VM, Ilyashenko LK. New effect in physiology of human nervous muscle system. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019;167(4):419-23.

20. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Kitanina K.Y., Eskov V.V., Ilyashenko L.K. Examination of statistical instability of electroencephalograms // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. Vol. 168, № 1. P. 5–9 / Zilov VG, Khadartsev AA, Kitanina KY, Eskov VV, Ilyashenko LK. Examination of statistical instability of electroencephalograms. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019;168(1):5-9.

Библиографическая ссылка:

Коннов П.Е., Еськов В.В., Газя Н.Ф., Манина И.А., Филатов М.А. Оценка клинических показателей больных хроническим актиническим дерматитом // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 121–124. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-121-124. EDN TOFLBL.

Bibliographic reference:

Konnov PE, Eskov VV, Gazya NF, Manina IA, Filatov MA. Otsenka klinicheskikh pokazateley bol'nykh khronicheskim aktinicheskim dermatitom [Clinical evaluation of patients with chronic actinic dermatitis]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:121-124. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-121-124. EDN TOFLBL. Russian.



ГРАНИЦЫ СТОХАСТИКИ В МЕДИЦИНСКОЙ КИБЕРНЕТИКЕ

Л.С. ШАКИРОВА*, В.М. ЕСЬКОВ*, А. КУХАРЕВА*, М.И. МУЗИЕВА*, М.А. ФИЛАТОВ**

*ФГУ «ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований Российской академии наук». Обособленное подразделение «ФНЦ НИИСИ РАН» в г. Сургуте, ул. Базовая, д. 34, г. Сургут, 628400, Россия

**БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, 1, Сургут, Россия, 628408

Аннотация. В конце 20 века Нобелевский лауреат В.Л. Гинзбург определил три «великие проблемы физики, которые связаны с биомедициной». **Цель исследования:** доказать реальность этих великих проблем на основе изучения параметров сердечно-сосудистой системы человека. **Объект и методы исследования:** обследовалось 300 человек в режиме покоя и после дозированной физической нагрузки (30 приседаний). **Результаты и их обсуждение.** Регистрация выборок параметров кардиоинтервалов в режиме повторных измерений у каждого и сравнение группы из 15-ти человек показали низкое число пар выборок кардиоинтервалов, которые имеют общую генеральную совокупность. **Выводы.** Для одного человека, выборки статистически не совпадают (и в покое, и после нагрузки), а для группы разных испытуемых мы не можем регистрировать однородность группы. Более того, изменение физиологического состояния может не показывать статистических изменений группы. Потеря статистической устойчивости выборок, однородности группы и отсутствие статистических различий создает реальные три великие проблемы биомедицины.

Ключевые слова: кардиоинтервал, хаос, эффект Еськова-Зинченко.

LIMITS OF STOCHASTICS IN MEDICAL CYBERNETICS

L.S. SHAKIROVA*, V.M. ES'KOV*, A. KUKHAREVA*, M.I. MUZIEVA*, M.A. FILATOV**

*FGU "Federal Research Center Scientific Research Institute for System Research of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision of the Federal Scientific Center NII SI RAS in Surgut, 34, Bazovaya Street, Surgut, Russia, 628426

**BU VO KHAMAO-Yugra "Surgut State University", st. Lenina, 1, Surgut, Russia, 628408

Abstract. At the end of the 20th century, the Nobel laureate V.L. Ginzburg identified three "great problems in physics that are related to biomedicine". **The purpose** of the research: to prove the reality of these great problems based on the study of the parameters of the human cardiovascular system. **Object and methods of research:** 300 people were examined at rest and after dosed physical activity (30 squats). **Results and its discussion.** Registration of samples of parameters of cardiointervals in the mode of repeated measurements for each and comparison of a group of 15 people showed a low number of pairs of samples of cardiointervals that have a common general population. **Conclusions.** For one person, the samples do not statistically coincide (both at rest and after exercise), and for a group of different subjects, we cannot register the homogeneity of the group. Moreover, changes in physiological state may not show statistical changes in the group. The loss of statistical stability of samples, the homogeneity of the group and the lack of statistical differences creates the real three great problems of biomedicine.

Keywords: cardiointerval, chaos, Eskov-Zinchenko effect.

Введение. Нобелевский лауреат В.Л. Гинзбург в конце 20-го века представил главные проблемы физики [6-13,16-19], где он отдельно особо выделил три «великие» проблемы. Эти три проблемы связаны с биомедициной, и они требуют реального доказательства. Это доказательство можно сделать в рамках статистики [2-7,14].

За последние 20 лет был доказан эффект Еськова-Зинченко (ЭЭЗ), которым доказано отсутствие возможности дальнейшего применения статистики в биомедицине. Этот ЭЭЗ тесно связан с великими проблемами В.Л. Гинзбурга, так как он доказывает необратимость биосистем, особую роль сознания и отсутствие редукции (биосистемы не объект к физике) [8-13,16,17,20].

В настоящем сообщении показано, почему ЭЭЗ связан с тремя проблемами В.Л. Гинзбурга. Одновременно демонстрируются реальные три «великие» проблемы всех наук о живых системах и в первую очередь речь идет о медицине. Именно физиологию

организма человека невозможно описывать в реалиях современной математики и физики.

Все это требует создания новой медицинской кибернетики и новой медицины в целом. В рамках нового подхода требуется создание новой науки для описания живых систем и в первую очередь организма человека. Сейчас эту науку мы обозначили как теорию хаоса-самоорганизации (ТХС) [2-10,15].

Объекты и методы исследования. С использованием пульсоксиметра Элокс-01 обследовалось 300 детей в четырех точках измерений: перед отъездом из города Сургута на Юг РФ, после трансконтинентального перелета (Сургут-Туапсе), после 20-ти дней оздоровительных мероприятий и после возвращения в город Сургут (4-я точка измерения). Все эти регистрации кардиосистемы проводились 5 минут (не менее 300-т кардиоинтервалов (КИ) в каждой выборке). Для ряда групп регистрация КИ проводилась по 15 раз для каждого испытуемого.

Отдельно проводилась регистрация КИ до

нагрузки (в покое) и после 30-ти приседаний. В этом случае регистрация выборок КИ производилась у каждого испытуемого не менее 15 раз (до нагрузки и после нагрузки). Полученные 15 выборок КИ (для каждого испытуемого статистически попарно сравнивались). Это сравнение оформлялось в виде матрицы парных сравнений выборок, в которой было 105 независимых пар сравнений таких КИ.

В каждой такой матрице (для отдельного человека) находились числа k пар выборок, которые имели критерии Вилкоксона $p_{ij} \geq 0,05$ (такая пара может иметь общую генеральную совокупность). Такой повтор обеспечил доказательство ЭЗ для отдельного человека [10-13,16-18].

Все обследуемые были разбиты на группы (по 15 человек, одинакового пола, возраста и т.д.) и для каждой группы также регистрировались матрицы парных сравнений выборок КИ. В таких матрицах парных сравнений (разных 15-ти человек) находились критерии Манна-Уитни (Краскера-Уоллеса и д.р.), $p_{ij} \geq 0,05$.

Одновременно проводились сравнения выборок 5-ти основных параметров работы сердца (x_1 – КИ, x_2 – СИМ (интегративный показатель состояния симпатической вегетативной нервной системы (ВНС)) сердца; x_3 – PAR (интегративный показатель состояния парасимпатической ВНС); x_4 – индекс Бавеского (INB); x_5 – уровень оксигенации крови (SpO_2). Сравнения этих параметров производилось по всем 4-м точкам измерений (1,2,3,4), попарно (1-2, 2-3 и т.д.).

Результаты и их обсуждение. Прежде всего отметим, что многократное исследование (15-ть раз подряд в спокойном состоянии и 15-ть раз подряд после 30-ти приседаний) у всех испытуемых позволило построить для каждого состояния одну матрицу (в покое) и одну матрицу после 30-ти приседаний (для каждого испытуемого).

На сегодня таких матриц парного сравнения выборок КИ нами построено несколько тысяч. В нашем конкретном случае мы в каждой такой матрице находим число пар выборок КИ, которые имели критерии Вилкоксона $p_{ij} \geq 0,05$. В том случае такая пара может иметь общую генеральную совокупность (может быть совпадением).

Если в матрице парных сравнений имеется k таких пар (с $p_{ij} \geq 0,05$), то это означает фактически долю стохастики в измерениях. Для примера мы представляем в табл. 1 матрицу парных сравнений выборки КИ для одного испытуемого (в покое). Из табл. 1 следует, что число k , таких пар невелико (мало пар совпадает).

Во всех наших исследованиях обычно $k_1 \leq 15$ (и очень редко $k_1 \leq 20$). Фактически, это означает, что из 105 разных пар сравнения в табл. 1 менее 15% пар могут иметь общую генеральную совокупность (они статистически совпадают). Обычно более 80% статистически не совпадают. Это закономерно для выборок

КИ [2-7]. Это доказывает ЭЗ для КИ, что означает отсутствие статистической устойчивости выборок КИ при сравнении их на разных участках измерения $\Delta t_1, \Delta t_2, \dots, \Delta t_{15}$. Фактически, завершается дальнейшее использование статистики в медицине. Любая выборка КИ уникальна, ее очень трудно статистически повторить.

Таблица 1

Матрица сравнения 15-ти выборок кардиоинтервалов, полученных от одного и того же испытуемого при повторных измерениях (парное сравнение по Вилкоксоу, критерий значимости $p < 0,05$), число совпадений $k=9$

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,30	0,00	0,00	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,62	0,00	0,00	0,00	0,01	0,05	0,85	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,30	0,00		0,00	0,00	0,00	0,79	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,62	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,44	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,50	0,00	0,79	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,20	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,05	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,20		0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,85	0,00	0,44	0,00	0,00	0,00	0,09	0,07		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,03	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Далее мы строим матрицы парных сравнений выборок для 15-ти разных испытуемых. Фактически, мы проверили – могут ли выборки КИ разных испытуемых принадлежать к одной генеральной совокупности. Если это невозможно, то нельзя таких испытуемых объединять в одну (общую) однородную группу. Такая группа неоднородна!

Таблица 2

Число пар совпадений выборок (k) для всех 225-ти матриц парного сравнения параметров КИ у группы из 15-ти испытуемых при повторных экспериментах (в покое)

№ п/п	Значения k_i у 15-ти испытуемых														
	k_1	k_2	k_3	k_4	k_5	k_6	k_7	k_8	k_9	k_{10}	k_{11}	k_{12}	k_{13}	k_{14}	k_{15}
< k >	12	9	11	12	15	14	13	14	13	14	12	14	16	13	15
$\sigma_{\pm}$	4,7	6,8	1,8	2,5	4,8	5,6	1,8	2,0	2,5	4,6	2,3	7,7	3,5	3,5	2,2

В табл. 2 мы представляем одну такую характерную матрицу парного сравнения выборок для 15-ти разных испытуемых (в покое).

Очевидно, в табл. 2 число $k_2 < 20\%$. Это означает, что очень мало выборок КИ могут иметь общую генеральную совокупность. Мы в таких расчетах использовали разные критерии (Манна-Уитни, Краскера-Уоллеса и т.д.). Везде результат одинаков: $k_2 < 20\%$, то есть любая группа не может быть однородной.

Итог построения сотен таблиц (подобны табл. 2) показал, что любая группа не может быть однородной из-за статистического несовпадения выборок. Таких людей нельзя объединять в общую (неоднородную) группу, то есть их выборки не принадлежат

разным генеральным совокупностям [10-13,16-18].

Наконец, мы поставили базовый вопрос перед собой: могут ли совпадать выборки, если биосистема находится в разных состояниях? Оказалось, что в медицине довольно часто такая ситуация возникает. Организм человека изменяется, но статистика не может это показывать. В ТХС такая ситуация обозначается как неопределенность 1-го типа. В рамках статистики эта неопределенность не может быть рассчитана. Методы ТХС это позволяют сделать.

В 1989 году В.Л. Гинзбург представил три «великие» проблемы физики, которые связаны с медицинской. Все эти три проблемы представляет ТХС в виде ЭЗЗ [1-9].

Во-первых, уникальность выборки ЭЗЗ запрещает повторение не только одного процесса, но и целой выборки. Это неопределенность 2-го типа в ТХС. Хаос в *нейросетях мозга* (НСМ) приближается их к квантовым объектам и в ТХС вводится понятие аналога принципа неопределенности В. Гейзенберга – *псевдоаттрактор*.

Потеря однородности группы, уникальность выборок и наличие неопределенности 1-го типа полностью уводят биосистемы из области современной *детерминистской и стохастической науки* (ДСН). Биосистемы – не объект ДСН [4-13,16-19].

В итоге, мы приходим к реальности трех «великих» проблем В.Л. Гинзбурга, но они приобретают немного иной смысл и значение. Отсутствие редукции, стрела времени и квантовый характер сознания человека приобретают новый смысл.

Выводы. В конце 20-го века В.Л. Гинзбург предложил три «великие» проблемы физики. Они связаны с медициной и представляют специфику биосистем. Эта специфика была открыта в виде ЭЗЗ. Оказалось, что любая биосистема уникальна и ее невозможно повторить статистически. Необратимость (неоднородность) биосистем это реальное свойство живых систем. Биосистемы не могут образовывать однородные группы и это означает, что 200 лет медицина работала с группами неоднородными (уникальными). Наконец, оказалось, что мозг работает хаотично и НСМ приближаются к квантовым механическим системам. Необходима новая наука и мы ее сейчас создаем в виде ТХС. Завершается эпоха ДСН в биомедицине.

Литература / References

1. Бодин О.Н., Галкин В.А., Филатова О.Е., Башкатова Ю.В. Анализ возникновения динамического хаоса в биосистемах // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №4. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-4/1-8.pdf> (дата обращения 30.08.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-4-1-8 / Bodin ON, Galkin VA, Filatova OE, Bashkatova YuV. Analiz vozniknoveniya dinamicheskogo haosa v biosistemah [Analyses of the occurrence of dynamic chaos in biosystems]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Aug 30];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-4/1-8.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-4-1-8.
2. Буданов В.Г., Асеева И.А., Зотов В.В. Моделирование социальной конвергенции в цифровых сетевых пространствах: возможности и риски // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. № 1.

С. 60–72 / Budanov VG, Aseeva IA, Zotov VV. Modelirovanie sotsiotehnicheskoy konvergentsii v tsifrovyykh setevykh prostranstvakh: vozmozhnosti i riski [Modeling Sociotechnical Convergence in Digital Network Spaces: Opportunities and Risks]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;1:60-72. Russian.

3. Галкин В.А., Филатова О.Е., Еськов В.М., Попов Ю.М. Связи между прошлым и будущим состоянием биосистем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 2. С. 14–24. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-13-24 / Galkin VA, Filatova OE, Es'kov VM, Popov YuM. Svyazi mezhdu proshlym i budushchim sostoyaniem biosistem [Links between the past and future state of biosystems] Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;2:14-24. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-13-24. Russian.

4. Гинзбург В.Л. Какие проблемы физики и астрофизики представляются сейчас особенно важными и интересными (тридцать лет спустя, причем уже на пороге XXI века)? // Успехи физических наук. 1999. № 169. С. 419–441 / Ginzburg VL. Kakie problemy fiziki i astrofiziki predstavlyayutsya seychas osobenno vazhnymi i interesnymi (tridsat' let spustya, prichem uzhe na poroge XXI veka)? [What problems of physics and astrophysics seem especially important and interesting now (thirty years later, and already on the threshold of the 21st century)?]. Uspekhi fizicheskikh nauk. 1999;169:419-41. Russian.

5. Еськов В.М., Пятин В.Ф., Чепалова Л.С., Шамова К.А., Кухарева А. Существуют ли возможности для исследования стохастичности в кардиологии и во всей медицине? // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. № 1. С. 28–47. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-28-49 / Es'kov VM, Pyatin VF, Chempalova LS, Shamov KA, Kukhareva A. Sushchestvuyut li vozmozhnosti dlya issledovaniya stokhastiki v kardiologii i vo vsey meditsine? [Gibt es Möglichkeiten für das Studium der Stochastik in der Kardiologie und in der gesamten Medizin?]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;1:28-47. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-28-49. Russian.

6. Еськов В.М., Филатова О.Е., Галкин В.А., Филатов М.А., Чиркова Р.В. Возможны ли инварианты в теории хаоса-самоорганизации? // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. № 1. С. 84–94. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-79-89 / Es'kov VM, Filatova OE, Galkin VA, Filatov MA, Chirkova RV. Vozmozhny li invarianty v teorii khosa-samoorganizatsii? [Are invariants possible in chaos-self-organization theory?]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;1:84-94. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-79-89. Russian.

7. Козлова В.В., Галкин В.А., Филатов М.А., Еськов В.М. Моделирование нейросетей мозга с позиций гипотезы W. Weaver // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 1. С. 59–68. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-52-59 / Kozlova VV, Galkin VA, Filatov MA, Es'kov VM. Modelirovanie neyrosetey mozga s pozitsiyi gipotezy W. Weaver [Modeling of brain neural networks from the standpoint of the W. Weaver hypothesis]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;1:59-68. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-52-59. Russian.

8. Коннов П.Е., Филатов М.А., Поросинин О.И., Юшкевич Д.П. Использование искусственных нейросетей в оценке актинического дерматита // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №2. С. 109–112. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-109-112. EDN MRSZXA / Konnov PE, Filatov MA, Yushkevich DP, Porosinin OI. Ispol'zovanie iskusstvennykh neyrosetey v otsenke aktinicheskogo dermatita [Artificial neural networks use in the actinic dermatitis assessment]. Journal of New Medical Technologies. 2022;2:109-12. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-2-109-112. EDN MRSZXA. Russian.

9. Пятин В.Ф., Макеева С.В., Миллер А.В., Хвостов Д.Ю., Чертищев А.А. Каковы главные свойства нейросетей мозга? // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2020. № 3. С. 5–13. DOI: 10.12737/2306-174X-2020-5-14 / Pyatin VF, Makeeva SV, Miller AV, Khvostov DYU, Chertishchev AA. Kakovy glavnye svoystva neyrosetey mozga? [What are the main properties of brain neural networks?]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2020;3:5-13. DOI: 10.12737/2306-174X-2020-5-14. Russian.

10. Филатова О.Е., Галкин В.А., Башкатова Ю.В., Шакирова Л.С. Новые возможности нейрокомпьютеров в биомедицине // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 3. С. 5–16. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-5-14 / Filatova OE, Galkin VA, Bashkatova YuV, Shakirova LS. Novye vozmozhnosti neyrokomp'yutero v biomeditsine [Neue Möglichkeiten von Neurocomputern in der Biomedizin]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;3:5-16. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-5-14. Russian.

11. Филатова О.Е., Еськов В.М., Галкин В.А., Музиева М.И., Кухарева А. Существуют ли отличия классификации систем искусственного интеллекта? // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. № 1. С. 48–59 / Filatova OE, Es'kov VM, Galkin VA, Muzieva MI, Kukhareva A. Sushchestvuyut li otlichiya klassifikatsii sistem iskusstvennogo intellekta? // Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022. № 1. С. 48–59 / Filatova OE, Es'kov VM, Galkin VA, Muzieva MI,

Kukhareva A. Sushchestvuyut li otlichiya klassifikatsii sistem iskusstvennogo intellekta? [Are there differences in the classification of artificial intelligence systems?]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;1:48-59. Russian.

12. Филатова О.Е., Чепалова Л.С., Оразбаева О.А., Мельникова Е.Г. Нейровегетативный статус аборигенов Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 4. С. 14–23. DOI: 10.12737/2306-174X-2019-12-21 / Filatova OE, Chempalova LS, Orazbaeva OA, Mel'nikova EG. Ney-rovegetativnyy status aborigenov Yugry [Neurovegetative status of the aborigines of Ugra]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;4:14-23. DOI: 10.12737/2306-174X-2019-12-21. Russian.

13. Хадарцев А.А., Галкин В.А., Башкатова Ю.В., Гавриленко Т.В. Фундаментальные источники непредсказуемости для биосистем у М. Gell-Mann // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2022. № 1. С. 95–108. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-90-102 / Khadartsev AA, Galkin VA, Bashkatova YuV, Gavrilenko TV. Fundamental'nye istochniki nepredskazuemosti dlya biosistem u M. Gell-Mann [Fundamentale Quellen der Unberechenbarkeit für Biosysteme in M. Gell-Mann]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2022;1:95-108. DOI: 10.12737/2306-174X-2022-90-102. Russian.

14. Еськов В.М., Хадарцева А.А. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Ч. VI. Системный анализ и синтез в изучении явлений синергизма при управлении гомеостазом организма в условиях саногенеза и патогенеза: Монография. Самара: ООО «Офорт», 2005. 153 с. / Es'kov VM, Khadartseva AA. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Ch. VI. Sistemnyy analiz i sintez v izuchenii yavleniy sinergizma pri upravlenii gomeostazom organizma v usloviyakh sanogeneza i patogeneza: Monografiya [Systems analysis, control and information processing in biology and medicine. H. VI. Systems analysis and synthesis in the study of the phenomena of synergism during control of the homeostasis of organism under the conditions of sanogeneza and pathogenesis: Monograph]. Samara: ООО «Ofort»; 2005. Russian.

15. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf> (дата обращения 30.09.2015). DOI: 10.12737/13378 / Khadartsev AA, Fudin NA. Psikhoeemotsional'nyy stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy i vozmozhnosti korrektsii (obzor literatury) [Psycho-emotional stress in sport. Physiological basis and possibilities of correction (literature review)].

Journal of New Medical Technologies. E-edition. 2015[cited 2015 Sep 30];3:[about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf>. DOI: 10.12737/13378.

16. Чепалова Л.С., Трофимов В.Н., Мельникова Е.Г., Аксенова Ю.А., Пономарева Н.И. Нейровегетативная система приезжих жителей Югры в возрастном аспекте // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 4. С. 41–47 / Chempalova LS, Trofimov VN, Mel'nikova EG, Aksenova YuA, Ponomareva NI. Neyrovegetativnaya sistema priyezhzhix zhitelej Yugry` v vozrastnom aspekte [Neuro-vegetative system of visiting inhabitants of UGRA in the age aspect]. Complexity. Mind. Postnonclassic. 2019;4:41-7. Russian.

17. Galkin V.A., Gavrilenko T.V., Gazya G.V., Filatov M.A. Models of uncertainty in the framework of compartmentcluster theory for research of instability biosystems // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science Conference Series. 2022. Vol. 981(3). P. 032004. DOI: 10.1088/1755-1315/981/3/032004 / Galkin VA, Gavrilenko TV, Gazya GV, Filatov MA. Models of uncertainty in the framework of compartmentcluster theory for research of instability biosystems. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science Conference Series. 2022;981(3):032004. DOI: 10.1088/1755-1315/981/3/032004.

18. Gazya G.V., Eskov V.M. Uncertainty of the first type in industrial ecology // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science Conference Series. 2021. Vol. 839(4). P. 042072. DOI: 10.1088/1755-1315/839/4/042072 / Gazya GV, Eskov VM. Uncertainty of the first type in industrial ecology. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science Conference Series. 2021;839(4):042072. DOI: 10.1088/1755-1315/839/4/042072.

19. Grigorenko V.V., Eskov V.M., Nazina N.B., Egorov A.A. Information-analytical system of cardiographic information functional diagnostics // Journal of Physics: Conference Series. 2020. Vol. 1515. P. 052027. DOI: 10.1088/1742-6596/1515/5/052027 / Grigorenko VV, Eskov VM, Nazina NB, Egorov AA. Information-analytical system of cardiographic information functional diagnostics. Journal of Physics: Conference Series. 2020;1515:052027. DOI: 10.1088/1742-6596/1515/5/052027.

20. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Kitanina K.Y., Eskov V.V., Ilyashenko L.K. Examination of statistical instability of electroencephalograms // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. Vol. 168, № 1. P. 5–9 / Zilov VG, Khadartsev AA, Kitanina KY, Eskov VV, Ilyashenko LK. Examination of statistical instability of electroencephalograms. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019;168(1):5-9.

Библиографическая ссылка:

Шакирова Л.С., Еськов В.М., Кухарева А., Музиева М.И., Филатов М.А. Границы стохастики в медицинской кибернетике // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 125–128. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-125-128. EDN BQBHTD.

Bibliographic reference:

Shakirova LS, Es'kov VM, Kukhareva A, Muzieva MI, Filatov MA. Granitsy stokhastiki v meditsinskoy kibernetike [The boundaries of stochasticity in medical cybernetics]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:125-128. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-4-125-128. EDN BQBHTD. Russian.

Раздел IV

НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ, ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

Section IV

NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES, LETTERS TO THE EDITOR

Письмо в редакцию

«Коренные изменения в системе подготовки студентов медицинских ВУЗов залог здоровья нации»

Letter to the editor

«Fundamental changes in the system of training students of medical universities are the guarantee of the health of the nation»

События, которые произошли в 2020 году, показали, что внесение изменений в систему здравоохранения России становится чрезвычайно актуальным вопросом. Вспышка новой коронавирусной инфекции стала катализатором событий, которые длились годами и завершились апогеем в виде катастрофической ситуации. Последние 20 лет в России насаждалось мнение, что система здравоохранения — это сфера услуг. Однако это драматически порочное и ошибочное мнение, которое привело к кризису в системе оказания медицинской помощи. Система здравоохранения не может быть сферой услуг, это сфера народного хозяйства, которая должна быть ориентирована на сохранение и укрепление здоровья и качества жизни россиян. Одно из доминирующих направлений в сфере сохранения и укрепления здоровья человека это мировоззрение врача, который становится важным объектом на всех этапах оказания медицинской помощи. Мировоззрение врача начинает формироваться уже со студенческой скамьи. Именно мировоззрение определяет поведение и поступки врача, а не объём его знаний!

Однако сейчас в России сложилась чрезвычайно опасная ситуация как для системы здравоохранения, так и для страны и даже её национальной безопасности и суверенности. Оставлять это без внимания не просто халатно, а уже преступно.

В 2020 году произошла «деградация» некоторых врачей, которая проявлялась в потере критического осмысления происходящей ситуации, внедрению и усугублению панического настроения среди населения, которое и так уже было создано средствами массовой информации. Вместо выезда к пациенту или приёма пациента с признаками ОРВИ, некоторые врачи стали отказываться, ссылаясь на возможность заражения. У некоторой части врачей возможность получения материальной (финансовой) выгоды стала на первое место, полностью удалив из повестки дня здоровье пациента, а также негативные отдалённые последствия на всю систему здравоохранения, населения и будущего страны. И что более трагично, что появились «люди в белых халатах», которых невозможно назвать врачами, так как они начали фашиствовать — надевая на пациентов с пневмониями и дыхательной недостаточностью маски, принуждать их к «вакцинации» экспериментальными препаратами!

Человек, который столкнулся с болезнью, особенно когда это urgentная ситуация, в большинстве случаев не может справиться с ней самостоятельно. Роль врача становится приоритетной и поэтому чрезвычайно важно чтобы состоялся совместный союз врача и пациента. Таким образом они будут выступать единомышленниками и соратниками в борьбе с недугом. Победы достичь будет намного легче и проще. Именно в данном направлении — восстановлении доверия и веры во врача и необходимо скоординировать все усилия. Именно эти мысли необходимо вкладывать в головы будущих врачей, которые пока только овладевают искусством врачевания.

На практике уже доказано, что огромные инвестиции в оснащение и оборудование, а также строительство новых медицинских комплексов без соответствующей организации лечебного процесса и специалистов, являются просто бездарно потраченными деньгами и никоим образом не влияют на снижение заболеваемости, инвалидизацию и смертность населения. Данное утверждение, о нецелевом использовании средств, относится и к попытке всё решить через систему стандартизации протоколов лечения, когда не учитываются особенности конкретного пациента. Таким образом пациент не получают в полном объёме необходимое именно ему лечение и лекарственное обеспечение, что приводит к хронизации заболевания, повторной обращаемости и действительно растущей нагрузки на стационарное звено системы оказания медицинской помощи. Попытки выстроить систему, в которой врач исполняет роль диспетчера, отмечающего галочками нужные пункты в компьютере, являются крайне пагубными как для пациента, так и для врача и соответ-

ственно для всей страны. Нельзя создавать из молодых врачей, которые идут на смену, поколение – «окей гул».

Россия всегда славилась своими врачами и подходами к лечению пациентов. Попытки принизить роль врача, изменить его ментальность в сторону «фельдшеризма», наделив его только «навыками и умениями» катастрофичны по своей основе.

Десятилетние попытки вытравить из российских врачей, формировавшуюся столетиями ментальность врачевателя, пока не удаются. У нас есть ещё возможность восстановить утерянное. Ведь ментальность русского врача определялась в первую очередь как *духовность* и *душевность*. Эти понятия очень тяжелы для восприятия человеку из западного мира, однако они существовали и до сих пор присутствуют в нашем докторе. Русский врач как человек, специалист и гражданин обладает определённым набором национальных черт и профессиональных компетенций, детерминированных особенностями культуры и религии, которые проявляются в его отношении к самому себе, окружающим людям, государству и миру в целом. *Врачебная ментальность не врождённый феномен, а социально приобретённый!*

Крайне важно отметить, что понятие «*русский врач*» осуществляется не по национальному признаку, а по мыслительному процессу и методологическому подходу к процессу излечения конкретного человека, который столкнулся с болезнью. Это не симптоматическое, формулярное в подходах, лечение, а патогенетически обоснованное врачевание. Далее необходимо процитировать определение, которое даётся в толковом словаре. «*Врачевать*» – *заниматься лечением, облегчать душевные страдания, приносить освобождение от чего-либо неприятного, тяжёлого, исцелять.*

Поскольку надо изменять модель организации системы здравоохранения и основным действующим субъектом считать врача, то необходимо внести изменения в его подготовку и работу. Основопологающее изменение в предлагаемой модели – это восстановление ментальности русского врача.

Каким должен быть врач по мнению подавляющего большинства населения России? К чему необходимо стремиться молодым врачам?

Врач должен обладать следующими качествами:

1. *Эмоционально-нравственные качества.* Основные – из них это внимательность к пациенту и его состоянию здоровья. Вежливость в общении и тактичность в высказываниях. Милосердие и сострадание к пациенту и его недугу, что особенно высоко ценится болеющим человеком.

2. *Интеллектуальные качества.* У врача должно быть развито клиническое мышление, чтобы подходить к пациенту всесторонне и всецело, чтобы максимально быстро и с минимальными затратами помочь конкретному больному. Быть компетентным в своём вопросе, чётко и логично выстраивать план обследования и лечения. Быть мудрым и эрудированным для способности общаться с пациентами разных возрастных групп, уровня знаний, культурных и национальных традиций.

3. *Волевые качества.* Врач должен быть аккуратен в ознакомлении с данными исследований, анализов и консультаций смежных специалистов. Пунктуальность в намеченном плане лечения и обследования. Иметь самообладанием и терпение. А также иметь усердие в постоянном получении знаний и самосовершенствовании.

4. *Этикет профессиональной деятельности.* Для успешного лечения пациента врач должен владеть грамотно речью, чтобы доходчиво и понятно объяснять и разъяснять пациенту необходимость исследований, анализов, плана лечения. Внешний вид и облик врача играют важную невербальную часть в успешной курации пациента.

Надо чётко понимать, что всё это невозможно осуществить за один год. Необходимо отдавать себе отчёт, что поставленные ориентиры не являются легко достижимыми, но они абсолютно реальны при условии последовательности действий. Крайне важны определённые коррективы в этапы подготовки медицинских кадров и лечебный процесс. Для этого надо внести:

Коррективы в подготовку врачей

– Отбор в высшие медицинские образовательные учреждения дополнить психологическим отбором и собеседованием.

– Вернуть обучение на анатомических препаратах. Компьютерные технологии могут выступать лишь дополнительным, а не основным средством обучения.

– Увеличить количество часов на санитарскую практику, сестринское дело, субординатуру.

– Аттестационные мероприятия проводить на клинических базах с реальными пациентами. Симуляционные технологии могут быть только вспомогательными в оценке знаний и не могут быть основным инструментом аттестации.

Коррективы в научную деятельность

– Возобновить деятельность научных кружков на кафедрах.

– Поощрять различными способами и мотивировать участие студентов в научной деятельности.

– Обеспечить возможность реального, а не виртуального, ежемесячного участия врачей в научных конференциях, конгрессах, симпозиумах и т.п.

– Материально поощрять участие в научной деятельности.

Коррективы в постдипломное образование

– Обучение должно быть в основном в реальной обстановке, дистанционное обучение может быть только в случае крайней необходимости и как вспомогательное.

– Увеличить количество практической работы в стационарах, клиниках, поликлиниках и т.п.

Коррективы в лечебный процесс

– Создать академические клиники при высших учебных заведениях

– Вернуть в медицинские учреждения должности научных сотрудников для постоянного взаимодействия науки и практической медицины

– Основной упор сделать на профилактическую, превентивную модель здравоохранения

– Упростить доступ к медицинской помощи на уровне амбулаторного звена

– Не на словах, а на практике повысить доступность медицинской помощи на всех этапах лечебно-профилактического процесса

– Организовать модель оказания медицинской помощи по принципу результат, а не процесс

– Осуществить принцип работы полиса ОМС «деньги идут за пациентом», таким образом, что пациент будет сам выбирать где получить медицинскую помощь по полису ОМС вне зависимости от формы собственности медицинского учреждения.

Программа представлена в сжатом виде, без расшифровки каждого пункта и имеет в своей цели получение конкретного результата. Результатом должна стать не только удовлетворённостью пациента доступностью и получением медицинской помощи, но и повышением продолжительности и качества жизни населения.

Давайте подведём небольшой итог, что надо делать в системе здравоохранения, чтобы люди перестали бояться и начали с уважением относиться к человеку, надевшему белый халат.

1. Внесение изменений в систему оказания медицинской помощи в виде изменения парадигмы с ургентно-паллиативной на превентивно-профилактическую и основным субъектом врачом. Это чрезвычайно актуально и жизненно необходимо для сохранения здоровья нации.

2. Для осуществления мероприятий чрезвычайно важно акцентировать внимание на мировоззрение врача, воспитывая его в духе «русского врача» с эмоционально-нравственными, интеллектуальными, волевыми качествами и этикетом профессиональной деятельности.

Данное письмо написано с целью привлечения к широкой дискуссии не только профессорско-преподавательский состав, но и всё медицинское сообщество России.

У нас в стране *пока ещё* есть кадры и потенциал для развития.

Бесспорно одно – Время перемен настало.

Ведущий научный сотрудник
института медико-биологических исследований
Владикавказского научного центра РАН,
доктор медицинских наук

Иванов Д.В.

*Редакционная коллегия считает актуальным проведение научной дискуссии на тему,
предложенную автором письма в редакцию.*

МАКАРИЕВСКАЯ ПРЕМИЯ ПО ЕСТЕСТВЕННЫМ НАУКАМ 2022 ГОДА

MAKARIE PRIZE IN NATURAL SCIENCES 2022

24-го ноября 2022-го года в здании Президиума Российской академии наук состоялась торжественная церемония вручения Макариевских премий в области естественных наук за 2022-й год. Лауреатов приветствовали Патриарх Московский и всея Руси Кирилл, президент Российской академии наук Г.Я. Красников, заместитель мэра Москвы в Правительстве Москвы А.Н. Горбенко. Награждение вел митрополит Ташкентский и Узбекистанский Викентий, председатель фонда по премиям памяти митрополита Московского и Коломенского Макария (Булгакова). С докладом выступил председатель экспертного совета по премиям в номинации по естественным наукам, вице-президент РАН академик В.Н. Пармон. Лауреатские знаки награжденным вручал Патриарх Московский и всея Руси Кирилл.

Макариевская премия является одной из старейших и престижных в России, учреждена в память выдающегося иерарха Русской православной церкви, историка, богослова, крупного общественного деятеля своего времени, академика Российской императорской академии наук, родоначальника благополучного диалога РПЦ и ученого сообщества, митрополита Московского и Коломенского Макария (Булгакова М.П., 1816–1882 гг.) в 1882 году. Возобновление в 1995 году по благословению Святейшего Патриарха Московского и всея Руси Алексея II под руководством Московской Патриархии, Российской академии наук и Правительства Москвы. Конкурс по естественным и точным наукам проводится с 2018 года.

В текущем году в номинации «Научные исследования в области естественных и точных наук, имеющие высокое общественное и гражданское значение» лауреатом Макариевской премии стал Алексей Афанасьевич Яшин, заместитель главного редактора журнала «Вестник новых медицинских технологий», Заслуженный деятель науки РФ, доктор технических наук, доктор биологических наук, имеющий два ученых звания профессора, за труд «Универсальная эволюционная регуляция», изданный в 2-х книгах*, входящий в продолжающуюся серию книг А.А. Яшина под общим названием «Живая материя и феноменология ноосферы» (на сегодняшний день готовится к изданию том 19).

Автор пишет во введении к работе, что именно информационная теория биологических вирусов, ранее разработанная им совместно с проф. В.Н. Веселовским (Арзамас-16), подвинула его к развитию концепции обобщенно понимаемых «вирусов»; автор здесь вводит новый термин *сивиред*: системный вирусный регулятор движения <эволюции>. Согласно теории автора, сивиред является универсальным регулятором – корректором вселенной эволюции в универсализме ($1/0 = \infty$) и $(-\infty, \infty)$, то есть от известного человеком микромира до макромира (макрокосма) – именно известного, дозволенного к познанию человеком фундаментальным кодом Вселенной (термин автора лауреатской работы). В такой концепции регулирующая роль *сивиредов-вирусов* есть сокращение, выравнивание числа объектов. В микромире это есть цепная ядерная реакция с распадом тяжелых элементов, в макромире – «черные дыры», уничтожающие объекты космоса, в зримом земном мире – биологические, технические («компьютерные»), социальные, экономические и пр. вирусы. Проблематика вирусов – универсальных регуляторов рассмотрена автором с философских, логико-математических, естественно-научных позиций в их системном единстве.

А.А. Яшиным строго-системно доказано базовое философское утверждение развитой теории: действие *сивиредов* (вирусов) есть следствие *асимметрии* эволюционного проявления диалектического (Гегель–Энгельс) закона единства и борьбы противоположностей.

В части эволюционного анализа сущности и действительности биологических вирусов на примере ретровирусов: SARS-ассоциированном коронавирусе и COVID-19, – показано, что перехват человеком своей эволюции (по Конраду Лоренцу) в части вирусологии приводит к неоднозначно трактуемым результатам...

Блестяще, системно написанная работа адресована широкому кругу специалистов в области естествознания, космологии, теоретической биологии и медицины, философии, информатики и всем, интересующимся современной эволюционной наукой.

А.А. Хадарцев, лауреат Макариевской премии по естественным наукам 2018-го года.

Библиографическая ссылка:

Хадарцев А.А. Макариевская премия по естественным наукам 2022 года // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №4. С. 132–132.

Bibliographic reference:

Khadartsev A.A. Makarievskaia premiia po estestvennym naukam 2022 goda [Makarie prize in natural sciences 2022]. Journal of New Medical Technologies. 2022;4:132-132.

* Яшин А.А. Феноменология ноосферы: Универсальная эволюционная регуляция: монография «Живая материя и феноменология ноосферы». Том 18; в 2-х кн. / Предисл. А.И. Субетто. Спб: Астерион; Кн. 1, 2021. 245 с.; Кн. 2, 2022. 295 с. (В электронном виде см. на различных научных сайтах по поисковику (www.trinitas.ru и др.).

К статье авторов: **Е.Е. Лукьянычев, С.Г. Измайлов, Д.А. Евсюков, В.О. Никольский, А.И. Ротков, А.А. Бодров.**
«Феномен серомы области имплантации после протезирующей герниопластики брюшной стенки (литературный обзор)»
(С. 6–11)

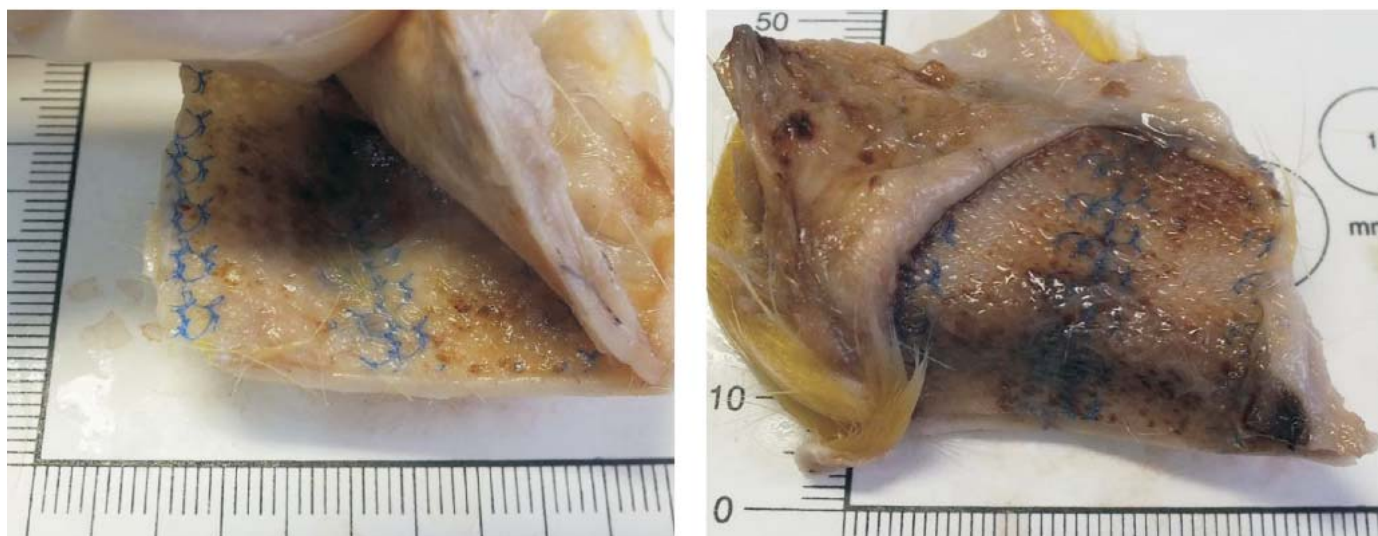


Рис. 4. Макропрепарат области имплантации «стандартного» полипропиленового протеза на 5 сутки после операции у крысы при применении ксимедона. В области имплантата определяются петехии. Эндпротез плотно фиксирован к окружающим тканям

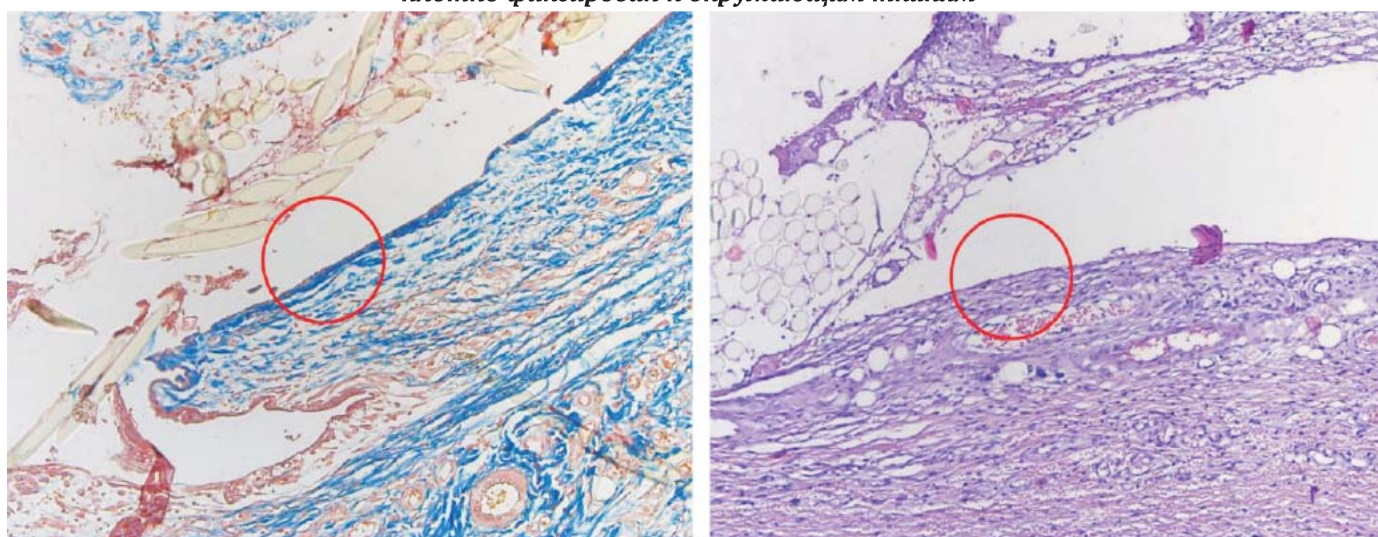


Рис. 5. Микрофото вертикального среза области имплантации «стандартного» полипропиленового протеза на 5 сутки после операции у крысы при применении метилурацила. Структурированность фибробластов вокруг жидкостного скопления в тканях около имплантата. Окраска по Маллори (слева) и гематоксилином-эозином (справа). Ув. ×400.

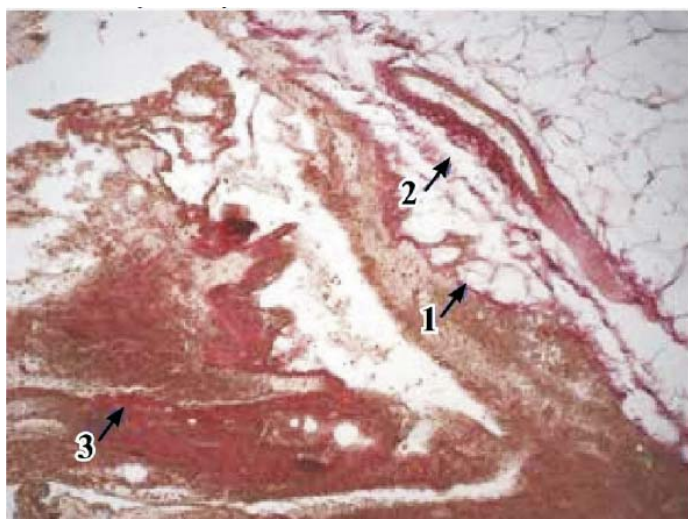


Рис. 6. Фрагмент удаленной стенки капсулы серомы (1) с периваскулярным фиброзом (2), кровоизлияниями и фибрином в ее полости (3). Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. Ув.×400. (Белоконев и соавт., 2014)

К статье авторов: Д.В. Харитонов, В.Г. Сапожников, С.В. Савин, А.В. Вайс, Н.В. Осипцов, И.В. Тимошенко, Ю.И. Никишина, Т.В. Судаченко.
«Язвенная болезнь желудка с прободением у ребенка 17 лет (клинический случай)»
(С. 45–47)

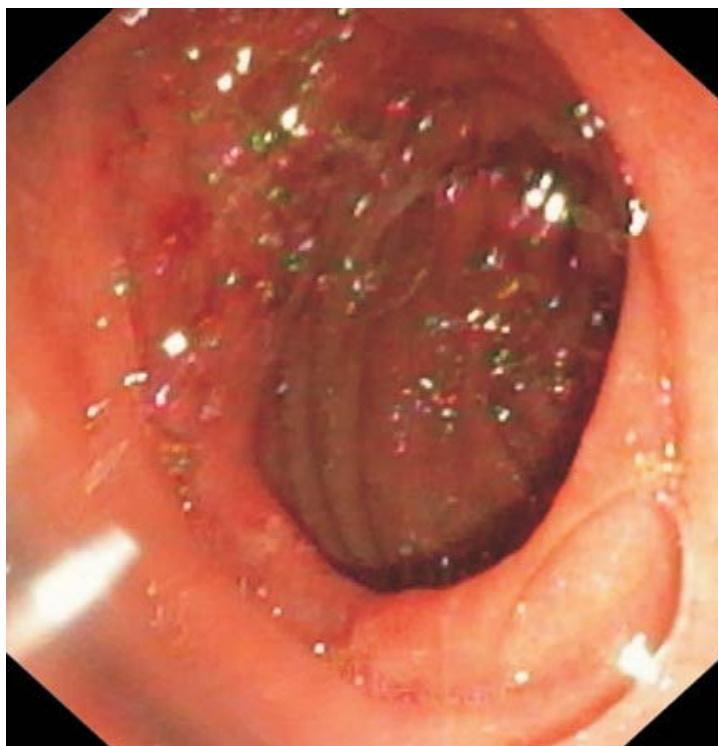


Рис. Эндоскопические изменения слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки у мальчика 17 лет с ЯБЖ с прободением, рефлюкс-эзофагитом, гипертрофическим гастритом, эрозивным дуоденитом: слизистая оболочка стенки луковицы двенадцатиперстной кишки умеренно гиперемирована, отмечаются дефекты стенки в виде нескольких эрозий размерами от 2 до 7 мм

К статье авторов: Д.В. Харитонов.
«Конституционные особенности хронического эрозивного гастродуоденита у детей»
(С. 62–64)

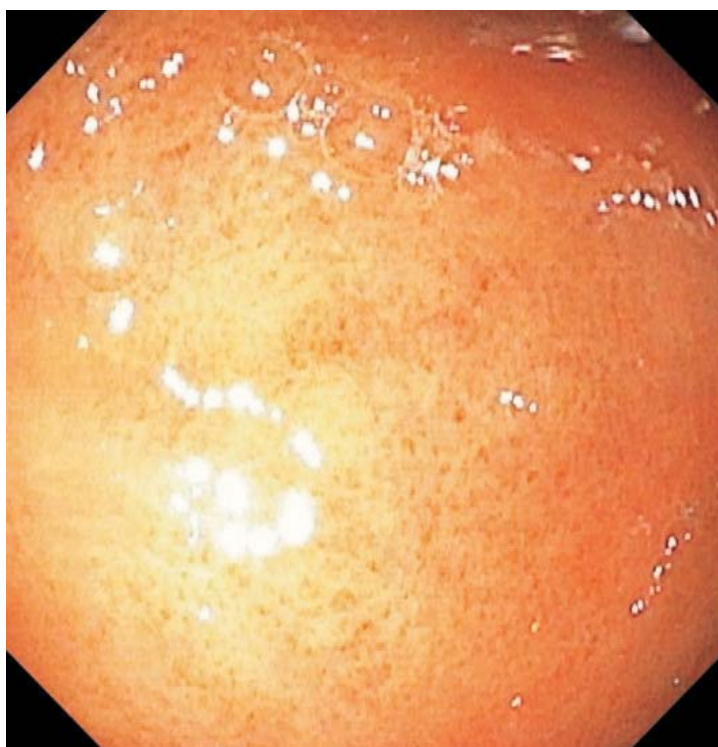


Рис. Эндоскопическая картина двенадцатиперстной кишки девочки 17 лет с ХЭГД в стадии обострения. Несколько эрозий слизистой стенки двенадцатиперстной кишки