

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

*JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES*

№ 3

*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**

Сентябрь, 2023
September, 2023



К статье авторов: Ю.А. Пархисенко, А.К. Воронцов, Е.Ф. Чередников, С.В. Баранников, А.В. Черных, А.В. Климашевич, А.А. Безалтынных, В.П. Трошин.
«Морфологическая оценка репаративной регенерации экспериментальных кровоточащих ран печени с применением метода хирургического гемостаза»
(С. 64-67)



Рис. 1. Опыт 10. Гемостаз моделированной кровоточащей раны печени свиньи в опытной группе.
А – тампонирование раны гемостатической салфеткой Сургитамп, Б – Аппликация раны сорбентом Молселект G-50, В – обертывание медиальной левой доли печени полоской полипропиленового сетчатого протеза

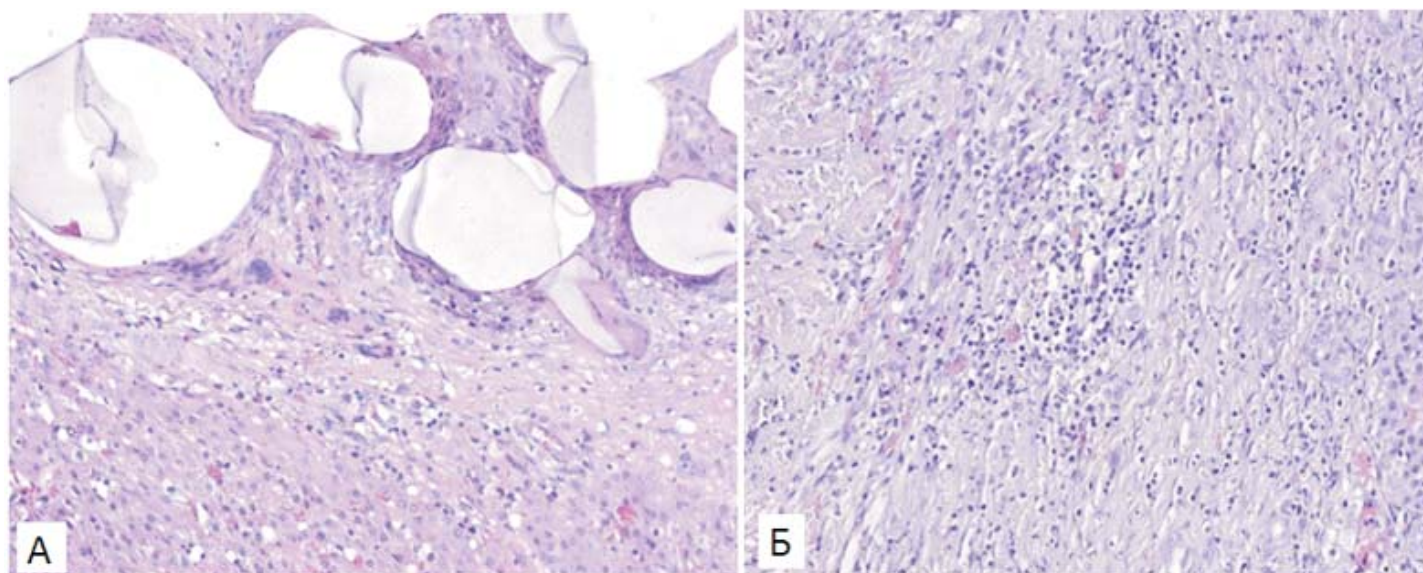


Рис. 2. Опыт 8. Ткань печени свиньи в зоне экспериментальной раны печени на 14 сутки эксперимента.
А – Опытная группа, Б – Контрольная группа. Окраска гематоксилин-эозин, Ув. ×200

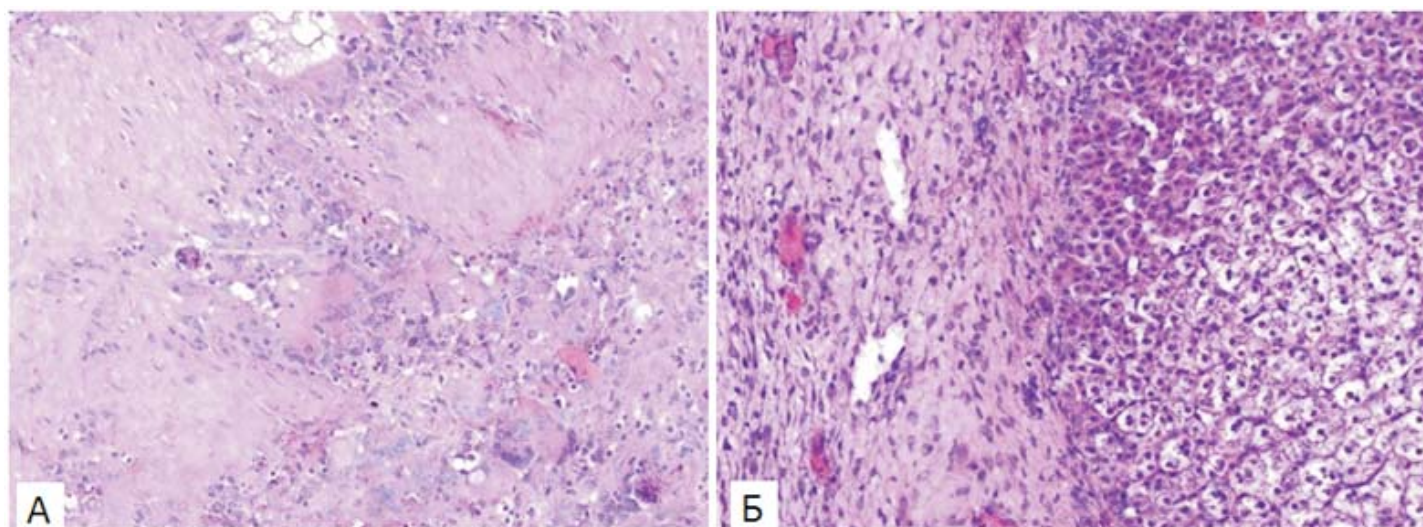


Рис. 3. Опыт 12. Ткань печени свиньи в зоне экспериментальной раны печени на 28 сутки.
А – Опытная группа, Б – Контрольная группа. Окраска гематоксилин-эозин, Ув. ×200

DOI 10.24412/1609-2163

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

© 2023

Индекс 72895
Объединенного
Каталога
«Пресса России»

Том 30, № 3, 2023

**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 17.07.2023 г. п. 581. Журнал представлен в РИНЦ (E-Library, Россия): двухлетний импакт-фактор 2021 – 1,010; Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников 2021 – 1,254, 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, информа-
ционных 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 естествен-
ных наук, Международная академия наук, Междуна-
родная академия информатизации, Петровская ака-
демия 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

Компьютерный дизайн, верстка и правка:

Е.В. Дронова

Перевод: И.С. Данилова

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, д. 95

Подписано в печать 22.09.2023.

Дата выхода в свет 28.09.2023.

Формат бумаги 70/100 1/16

Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6

Тираж 1000 Заказ 2089

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);

Зилов Вадим Георгиевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Иванов Денис Викторович – д.м.н. (Москва);

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);

Лищук Александр Николаевич – д.м.н., проф. (Москва);

Мальгин Владимир Леонидович – д.м.н., проф. (Москва);

Марийко Владимир Алексеевич – д.м.н., доцент (Тула);

Наумова Эльвина Муратовна – д.б.н., (Тула);

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);

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);

Зарубина Татьяна Васильевна – д.м.н., проф. (Москва);

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 30, № 3, 2023
**Periodic Theoretical and Scientific –
 Practical Journal**

The Journal has Registration Certificate of Russian Mass Media Agency – PI FS77-77-76897 from 11.10.2019. The journal is included in the new edition of the List of leading peer-reviewed scientific journals and publications of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation from 17.07.2023. The Journal of New Medical Technologies is presented in the Russian Science Citation Index: the two-year impact factor of 2021 is 1,010; The two-year impact factor, citing from all sources 2021, is 1,254, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (USA), Semantic Scholar and Scientific electronic library «Cyber-Leninka».

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).

Executive Secretary E.V. Dronova

Translation I.S. Danilova.

Computer make-up and production of original 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);
 Zilov V.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Ivanov D.V. – Doctor of Medical Science, Sc.D. (Moscow);
 Kireev S.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Kitashvili I.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Kozyrev 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 (Tula);
 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);
 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);
 Zherebtsova V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Zarubina T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Zurnadzhyantch 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 II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- П.С. Белова, В.Г. Волков, Г.Н. Лягушкина, Е.В. Сурвилло. Заболеваемость COVID-19 среди беременных в регионе центральной России (ретроспективное исследование) 5
- С.В. Хабаров, О.В. Денисова, А.В. Далинская. Роль дефицита и недостаточности витамина D у женщин в период гестации (обзор литературы) 11
- Т.И. Дутова, И.Н. Банин, Н.А. Ермоленко. Разработка «матрицы» для оценки динамики и прогноза восстановления при ишемическом инсульте у лиц молодого возраста в зависимости от генетического полиморфизма 18
- П.Ю. Прохоров, Л.В. Путилин, Т.Н. Кожевникова. Психоэмоциональное состояние студентов медицинского института, перенесших COVID-19 23
- Т.И. Дутова, Н.А. Ермоленко. Прогноз вероятности развития инфаркта мозга у пациентов молодого возраста в зависимости от генетического полиморфизма 26
- И.В. Фецура. Использование глутатиона в лечении алкогольной болезни печени 34
- С.Я. Тазина, Т.А. Федорова, Л.В. Кактурский. Проблема поражения миокарда при инфекционном эндокардите 39
- С.Н. Гонтарев, И.С. Гонтарева, Ю.И. Можайкина, Д.Х. Булгакова, Д.С. Пунько, Я. Мустафа. Клинические особенности заболевания слюнных желез при вирусных инфекциях (обзор литературы) 43
- К.Г. Томаева, С.Н. Гайдуков, Н.К. Кайтмазова, Л.А. Кокоев. Состояние биоценоза влагалища у беременных женщин с разными соматотипами 48
- С.И. Мандров, Л.А. Жданова, А.В. Шишова. Особенности суточных ритмов центральной гемодинамики у детей с гастродуоденитом в стадии ремиссии 52

- В.А. Земскова, Н.И. Бакулева, Ю.А. Трубчанина, З.А. Воронцова, А.М. Земсков, Т.А. Бережнова. Иммуно-метаболическая терапия в лечении комплексной патологии гнойно-воспалительных заболеваний 56
- Л.С. Ревчук, Я.В. Давыдова, В.В. Горелик. Особенности реабилитации больных с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения с использованием современных медико-биологических технологий 60
- Ю.А. Пархисенко, А.К. Воронцов, Е.Ф. Чередников, С.В. Баранников, А.В. Черных, А.В. Климашевич, А.А. Безалтынных, В.П. Трошин. Морфологическая оценка репаративной регенерации экспериментальных кровотокающих ран печени с применением метода хирургического гемостаза 64
- М.С. Бобков. Комплексная терапия глиальной опухоли высокой степени злокачественности (клинический случай) 68
- Д.М. Тебиева, Э.М. Гаглоева, Н.В. Соколовский, В.Б. Брин. Влияние мелатонина на состояние водо-электролитовыделительной, осморегулирующей и концентрирующей функции почек, экскрецию белка с мочой у крыс при хронической интоксикации сурьмой 72
- Б.Б. Бантыш, Т.И. Субботина, Д.В. Чекулаева, Л.А. Струговщикова. Сочетание первичного легочного туберкулеза со злокачественными опухолевыми процессами в поджелудочной железе и фолликулярной аденокарциномой культивированной железы (случай из практики) 77
- Т.В. Чубаров, И.В. Гребенникова, О.А. Жданова, О.Г. Шаршова, И.Н. Бузулукина. Патофизиологические особенности гормональной активности жировой ткани при ожирении у детей 82
- Е.Н. Овчинников, А.В. Шаров, М.В. Стогов. Влияние постоянного электрического тока на фазовые переходы гидроксипатита 87

РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

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

- Хромушин Виктор Александрович 92

CONTENTS

Page

SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

SECTION I. CLINICAL MEDICINE

- P.S. Belova, V.G. Volkov, G.N. Lyagushkina, E.V. Survillo.** Incidence of COVID-19 among pregnant women in the region of central Russia (retrospective study) 5
- S.V. Khabarov, O.V. Denisova, A.V. Dalinskaya.** The role of deficiency and insufficiency of vitamin D in pregnant women (literature review) 11
- T.I. Dutova, I.N. Banin, N.A. Ermolenko.** Matrix development for the assessment of the dynamics and prognosis of recovery from ischemic stroke in young people, depending on genetic polymorphism 18
- P.Yu. Prokhorov, L.V. Putilin, T.N. Kozhevnikova.** Psychoemotional status of medical students after COVID-19 23
- T.I. Dutova, N.A. Ermolenko.** Prognosis of probability of brain infarction in young patients depending on genetic polymorphism 26
- I.V. Fetsura.** The use of glutathione in the treatment of alcoholic liver disease 34
- S.Ia. Tazina, T.A. Fedorova, L.V. Kaktursky.** The problem of myocardial damage in infective endocarditis 39
- S.N. Gontarev, I.S. Gontareva, Y.I. Mozhaikina, D.H. Bulgakova, D.S. Punko, Y. Moustafa.** Clinical features of salivary gland disease in viral infections (literature review) 43
- K.G. Tomaeva, S.N. Gaidukov, N.K. Kaitmazova, L.A. Kokoev.** The state of vaginal biocenosis in pregnant women with different somatotypes 48
- S.I. Mandrov, L.A. Zhdanova, A.V. Shishova.** Features of daily rhythms of central hemodynamics in children with gastroduodenitis in remission 52

- V.A. Zemskova, N.I. Bakuleva, Y.A. Trubchagina, Z.A. Vorontsova, A.M. Zemskov, T.A. Berezhnova.** Immuno-metabolic treatment of mixed pyoinflammatory diseases 56
- L.S. Revchuk, Y.V. Davydova, V.V. Gorelik.** Features of rehabilitation of patients with the consequences of acute cerebrovascular accident using modern biomedical technologies 60
- Yu.A. Parkhisenko, A.K. Vorontsov, E.F. Cherednikov, S.V. Barannikov, A.V. Chernykh, A.V. Klimashevich, A.A. Bezaltynnykh, V.P. Troshin.** Morphological assessment of reparative regeneration of experimental bleeding liver wounds using the method of surgical hemostasis 64
- M.S. Bobkov.** Complex therapy of glial tumor high degree of malignancy (clinical case) 68
- D.M. Tebieva, E.M. Gagloeva, N.V. Sokolovsky, V.B. Brin.** Influence of the pineal hormone melatonin on the state of water-electrolyte excretion, osmoregulatory and concentrating functions of the kidneys, the level of protein excretion with urine in experimental animals with chronic intoxication 72
- B.B. Bantysh, T.I. Subbotina, D.V. Chekulaeva, L.A. Strugovshchikova.** Combination of primary pulmonary tuberculosis with malignant tumor processes in the pancreas and follicular adenocarcinoma of the stump of the thyroid gland (a case from practice) 77
- T.V. Chubarov, I.V. Grebennikova, O.A. Zhdanova, O.G. Sharshova, I.N. Buzulukina.** Pathophysiological characteristics of hormonal activity of adipose tissue in children with obesity 82
- E.N. Ovchinnikov, A.V. Sharov, M.V. Stogov.** Influence of a direct electric current on the phase transitions of hydroxyapatite 87

SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY

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

Khromushin Viktor Aleksandrovich 92

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Section I

CLINICAL MEDICINE

УДК: 618.3-06:[616.98:578.834.1 DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-5-10 EDN JDSIVO



ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ COVID-19 СРЕДИ БЕРЕМЕННЫХ В РЕГИОНЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РОССИИ (ретроспективное исследование)

П.С. БЕЛОВА*, В.Г. ВОЛКОВ**, Г.Н. ЛЯГУШКИНА*, Е.В. СУРВИЛЛО*

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300028, Россия

**Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия

Аннотация. Цель исследования – оценка особенностей течения COVID-19 у беременных в регионе центральной России. **Материалы и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 361 пациентки, проходивших стационарное лечение в родильном отделении с инфекционными койками для беременных, родильниц и рожениц. **Результаты и их обсуждение.** Наиболее часто заболевание выявлялось в III триместре беременности – 225 (62,3%). Состояние всех пациенток – средней тяжести. Основные симптомы заболевания: повышение температуры, общая слабость и заложенность носа. У заболевших ожирение выявлено у 98 (27,2%) и хронический пиелонефрит у 75 (20,8%). Среди осложнений беременности наиболее часто диагностировали железодефицитную анемию 158 (43,8%), гестационный сахарный диабет 44 (12,2%). За время наблюдения в 13 (3,6%) наблюдениях зарегистрированы репродуктивные потери (самопроизвольные и несостоявшийся аборт). На фоне заболевания 119 беременных родоразрешены. Большинство – при доношенном сроке 107 (89,9%). Среди новорожденных не выявлено ни одного случая инфицирования их коронавирусом. **Заключение.** COVID-19 у беременных чаще встречается в III триместре, течение заболевания среднетяжелое. Клинические проявления: повышение температуры тела, общая слабость, заложенность носа, сухой кашель, полная потеря обоняния. Чаще на фоне ожирения, хронического пиелонефрита, железодефицитной анемии.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, коронавирусная инфекция, здоровье матери, исход родов.

INCIDENCE OF COVID-19 AMONG PREGNANT WOMEN IN THE REGION OF CENTRAL RUSSIA (retrospective study)

P.S. BELOVA*, V.G. VOLKOV**, G.N. LYAGUSHKINA*, E.V. SURVILLO*

*Tula State University, Medical Institute, 128 Boldina str., Tula, 300028, Russia

**Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod National Research University»,
85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia

Abstract. The aim of the study was to assess the features of the course of COVID-19 in pregnant women in the Central Russia region. **Materials and methods of research.** A retrospective analysis of the medical documentation of 361 patients undergoing inpatient treatment in the maternity ward with injection beds for pregnant women, women in labor and women in labor was carried out. **Results and their discussion.** The disease was most often detected in the third trimester of pregnancy – 225 (62.3%). The condition of all patients is of moderate severity. The main symptoms of the disease are fever, general weakness and nasal congestion. Among the patients, obesity was detected in 98 (27.2%) and chronic pyelonephritis in 75 (20.8%). Among pregnancy complications, iron deficiency anemia 158 (43.8%), gestational diabetes mellitus 44 (12.2%) were most often diagnosed. During the follow-up, reproductive losses (spontaneous and abortive abortions) were recorded in 13 (3.6%) cases. Against the background of illness, 119 pregnant women were delivered. The majority – at full term 107 (89.9%). No cases of infection with coronavirus have been detected among the newborns. **Conclusion.** COVID-19 in pregnant women is more common in the third trimester, the course of the disease is moderate. Clinical manifestations: fever, general weakness, nasal congestion, dry cough, complete loss of sense of smell. More often against the background of obesity, chronic pyelonephritis, iron deficiency anemia.

Key words: pregnancy, COVID-19, coronavirus infection, maternal health, birth outcomes.

Введение. Коронавирусная инфекция COVID-19 (SARS-CoV-2) занимала лидирующие позиции по

числу заболевших среди острых респираторных заболеваний и продолжает оставаться серьезной про-

блемой общественного здравоохранения [9,11,26]. Известно, что вирусные инфекции связаны с неблагоприятным течением беременности и могут приводить к тяжелым осложнениям со стороны женщины и плода [5].

В настоящее время показано, что заболеваемость у беременных SARS-CoV-2 была выше, чем в популяции. В связи с физиологическими изменениями в иммунной, сердечно-сосудистой и дыхательной системах организма беременных возникает высокий риск заражения и тяжелого течения респираторных вирусных инфекций, в том числе и COVID-19 [2,3]. Большинство проводимых исследований свидетельствует о неблагоприятных исходах беременности при инфицировании коронавирусом [16,22,28]. Группу наиболее высокого риска развития тяжелых форм составляют беременные, имеющие соматическую патологию: хронические заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, артериальную гипертензию, сахарный диабет, онкологические заболевания, ожирение, хронические заболевания почек и печени [17].

В Тульской области для организации специализированной помощи и проведения профилактики распространения COVID-19 среди беременных 15.10.2020 г. Министерством здравоохранения был издан соответствующий приказ.

Цель исследования – оценка особенностей течения COVID-19 у беременных в регионе центральной России.

Материалы и методы исследования. На базе кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульского государственного университета» был проведен ретроспективный анализ медицинской документации (истории родов и индивидуальных карт беременных) 361 пациентки, проходивших стационарное лечение в родильном отделении с инфекционными койками для беременных, родильниц и рожениц с COVID-19 ГУЗ «Донская городская больница №1» в период с 16.10.2020 г. по 22.10.2021 г.

Всем пациенткам диагноз *новой коронавирусной инфекции (COVID-19)* подтвержден обнаружением РНК SARS-CoV-2 методом *полимеразной цепной реакции (ПЦР)*. Обязательно проводилось обследование всех новорожденных на предмет заражения COVID-19.

Диагностические и лечебные мероприятия осуществлялись в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родиль-

ницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19», актуализированными на момент проводимого исследования [10].

Критериями включения в исследование явились: перенесенная новая коронавирусная инфекция в I, II, III-м триместрах беременности, подтвержденная на основании обнаружения РНК SARS-CoV-2 с помощью ПЦР.

Критерии исключения: бессимптомная инфекция (положительная ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2 без клинической симптоматики), критическое заболевание на момент постановки диагноза, получение вакцины против SARS-CoV-2.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

При обработке и анализе материалов использованы математические и статистические методы. Примененные методы описательной статистики включали расчёт: средних значений, стандартных отклонений, медиан, интерквартильных интервалов для переменных числового типа, абсолютных (*n*) и относительных (%) частот для категориальных и бинарных переменных. Кроме того, уровень значимости принятия гипотезы о статистической достоверности посчитан равным 0.05. Приведенные расчеты и графические изображения выполнены с помощью пакета прикладных компьютерных программ *Statistica* версия 12.0 StatSoft, США.

Проведение представленной работы согласовано локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тульского государственного университета». Добровольное информированное согласие пациенток на участие в исследовании, публикацию их медицинских данных, интерпретацию результатов получено.

Результаты и их обсуждение. В Тульской области с 16.10.2020 г. по 22.10.2021 г. всего диагностировано 157 514 случаев заболевания COVID-19, летальных исходов – 5 217 (Численность населения Тульской области на начало 2022 года составляла 1 432 570 человек) от 29.11.22 г.

Средний возраст обследованных – 29±3,4 года. Место жительства: город – 257 (71,2%), село – 104 (28,8%). Образование: высшее – 147 (40,7%), среднее – 192 (53,2%), нет – 22 (6,1%). Работа: да – 210 (58,2%), нет – 151 (41,8%). Семейное положение: брак зарегистрирован – 248 (68,7%), брак не зарегистрирован – 113 (31,3%). Оценивалось также наличие вредных привычек (курение): да – 43 (11,91%), нет – 318 (88,1%). Распределение пациенток по срокам беременности представлено на рис. 2.

При анализе особенностей течения SARS-CoV-2 установлено, что беременные чаще заболевают в III триместре, что согласуется с результатами других исследований в России [14]. Состояние всех обследованных расценивалось как среднетяжелое.

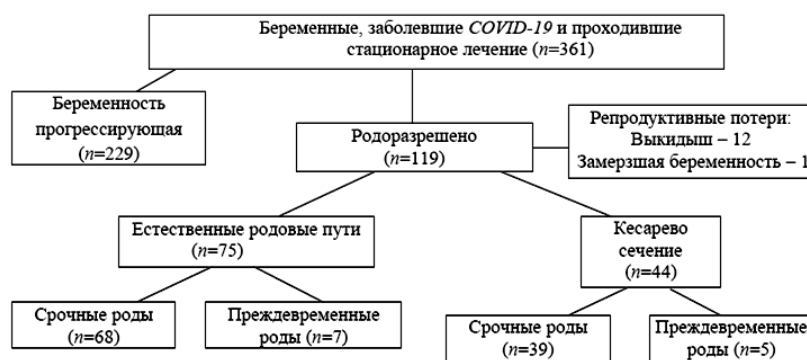


Рис. 1. Дизайн исследования

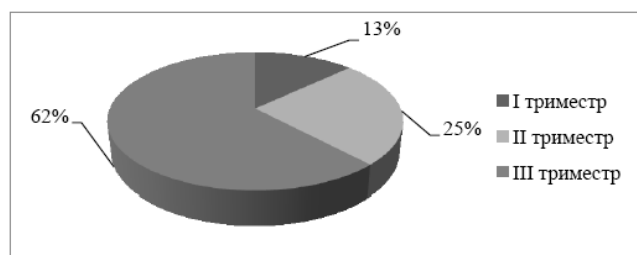


Рис. 2. Распределение обследованных по срокам беременности

При изучении перенесенных гинекологических заболеваний отмечается наличие эктопии шейки матки у 132 (36,6%), хронического сальпингоофорита – у 43 (11,9%), миомы матки – у 21 (5,8%), образований яичников – у 25 (6,9%), эндометриоза – у 4 (1,1%), полипа эндометрия – у 5 (1,4%).

При анализе сопутствующих соматических заболеваний обращает на себя внимание высокая частота ожирения – 98 (27,2%), что согласуется с данными литературы [7], а также хронического пиелонефрита – 75 (20,8%). Иными коморбидными состояниями стали: заболевания сердечно-сосудистой системы – 30 (8,3%), варикозная болезнь – 29 (8,0%), заболевания желудочно-кишечного тракта – 26 (7,2%), эндокринные заболевания (сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит) – 17 (4,7%).

У большинства беременных развились легкие или умеренные симптомы SARS-CoV-2 (табл.), подобная клиническая картина отмечается и по данным литературы [20].

Таблица

Симптомы COVID-19 у обследованных (абс/%)

Жалобы	Абс/%
Повышение температуры тела	278/77,0
Общая слабость и заложенность носа	275/76,2
Сухой кашель	171/47,4
Полная потеря обоняния	118/32,7
Ощущение заложенности в грудной клетке, одышка	23/6,4
Боли в горле	20/5,5
Головные боли, тошнота, сердцебиение	9/2,5

Течение беременности осложнилось: пневмонией – у 201 (55,7%) пациентки, дыхательной недостаточностью – у 75 (20,8%).

Среди осложнений беременности наиболее часто диагностировали железодефицитную анемию – 158 (43,8%) и гестационный сахарный диабет – 44 (12,2%), это прослеживается и в научных работах отечественных авторов [7,13]. Известно, что анемия встречается достаточно

часто среди беременных в Тульской области [4]. Также, после железодефицитной анемии, гестационный сахарный диабет занимал лидирующую позицию среди осложнений беременности, аналогичные результаты отмечаются в работе [1]. Некоторые авторы приводят другие данные, например, отсутствие статистически значимых отличий в частоте экстрагенитальной патологии (анемия, йоддефицитные состояния, заболевания почек, заболевания ЖКТ, частые ОРВИ в анамнезе, перенесенный COVID-19) в обследованных группах женщин не установлено [6].

Реже выявлены: отеки беременных – 24 (6,7%), нарушения маточно-плацентарного кровотока – 19 (5,3%), гипертонзия, связанная с беременностью – 9 (2,5%), многоводие – 8 (2,2%), гестационный пиелонефрит – 4 (1,1%).

Репродуктивные потери отмечались у 13 пациенток: у 12 (3,3%) – самопроизвольный аборт, у 1 (0,3%) – несостоявшийся аборт. Подобные неблагоприятные исходы беременности зарегистрированы и другими исследователями [3,8,10].

На фоне заболевания родоразрешено 119 (33,0%) женщин. В ряде исследований сообщалось о высоких показателях преждевременных родов, хотя ни в одном из них не было популяции со знаменателем для сравнения [15,18,24,25].

За период наших наблюдений преждевременные роды зарегистрированы у 12 пациенток из 119 (10,1%), во всех случаях причины прерывания носили ятрогенный генез вследствие ухудшения состояния матери в результате COVID-19 или вызваны акушерскими осложнениями, не связанными с данным инфекционным заболеванием [21,27].

Родоразрешены через естественные родовые пути – 75 (63,0%), из них при срочных родах – 68 (57,1%), преждевременных – 7 (5,9%); путем операции кесарева сечения – 44 (37,0%): в срок – 39 (32,8%), преждевременно – 5 (4,2%). Таким образом, на фоне заболевания процент родоразрешений через естественные родовые пути выше, по другим данным частота кесарева сечения у инфицированных более чем вдвое, превысила таковую для родов через естественные родовые пути [1].

Средняя масса тела доношенных новорожденных составила 3317 ± 457 г, рожденных преждевременно – 1922 ± 691 г. Родилось 68 (57,1%) мальчиков и 51 (42,9%) девочка. Оценка по шкале Апгар: 8/9 баллов у 93 (78,2%) новорожденных, 7/8 баллов – у 19 (15,9%), менее 7 – 7 (5,9%).

До сих пор продолжают активно вестись споры о возможности вертикальной передачи инфекции от матери к ребенку. Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2020) также отмечает, что передача SARS-CoV-2 от матери плоду во время беременности маловероятна, но после рождения ребенок потенциально может быть подвержен инфицированию вследствие контакта с COVID-положительным человеком. Систематический обзор, включивший 100 000 беременных, показал возможность вертикальной трансмиссии у 5,3% и частоту рождения COVID-19 позитивных новорожденных в 8% наблюдений: частота выделения SARS-CoV-2 из плаценты зарегистрирована в 12%, из пуповины – в 6%, из амниотической жидкости – в 5,6%, из грудного молока – в 5,0%, из вагинального секрета – в 4,6% наблюдений [19]. Среди наших наблюдений не зарегистрировано ни одного случая вертикальной передачи инфекции от матери к плоду, аналогичные данные получены и другими исследователями [7]. На протяжении указанного периода в РФ преобладал дельта-штамм, не оказывающий существенного влияния на внутриутробное состояние плода по сравнению с тяжестью протекания инфекционного заболевания у матери [12].

Средняя продолжительность лечения беременных в стационаре составила $8,7 \pm 3,9$ дней.

В связи с высокой вероятностью инфицирования SARS-CoV-2 во время беременности рекомендуется проведение вакцинации от COVID-19 на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности в соответствии с клиническими рекомендациями [10]. Для снижения нагрузки на использование ресурсов здравоохранения и целенаправленного сосредоточения их на тех, кто в наибольшей степени нуждается, необходимо выявление отдельных пациентов, у которых отмечается повышенный риск прогрессирования до критических состояний [23].

С учетом продолжающейся пандемии влияние SARS-CoV-2 на беременность еще предстоит определить, что требует согласования глобальных усилий для определения его ключевой роли на имплантацию, рост и развитие плода, роды и здоровье новорожденных.

Заключение. При проведении оценки течения COVID-19 у беременных зарегистрированы следующие особенности: наиболее высокая частота заболеваемости приходится на III триместр, состояние всех обследованных – средней тяжести. Основу клинических проявлений составляли: повышение температуры те-

ла, общая слабость, заложенность носа, сухой кашель, полная потеря обоняния. Среди соматических патологий выявлена высокая частота ожирения, хронического пиелонефрита, железодефицитной анемии.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках реализации плана госбюджетной научно-исследовательской работы – шифр 31-21 «Разработка методов прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики акушерской и гинекологической патологии».

Литература / References

1. Беженарь В.Ф., Нестеров И.М., Добровольская И.А. Перинатальные исходы беременности и родов у пациенток со среднетяжелыми и тяжелыми формами новой коронавирусной инфекции // Журнал акушерства и женских болезней. 2022. Т. 71, № 4. С. 5–12. DOI: 10.17816/JOWD105736 / Bezhenar' VF, Nesterov IM, Dobrovol'skaya IA. Perinatal'nye iskhody beremennosti i rodov u pacientok so srednetyazhelymi i tyazhelymi formami novoy koronavirusnoy infekcii [Perinatal outcomes of pregnancy and childbirth in patients with moderate and severe forms of new coronavirus infection]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. 2022;71(4):5-12. DOI:10.17816/JOWD105736. Russian.
2. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы) / Адамян Л.В., Вечорко В.И., Конишева О.В. [и др.] // Проблемы репродукции. 2021. Т. 27, № 3. С. 70–77. DOI: 10.17116/repro20212703170 / Adamyan LV, Vechorko VI, Konysheva OV, et al. Beremennost' i COVID-19: aktual'nye voprosy (obzor literatury) [Pregnancy and COVID-19: topical issues (literature review)]. Problemy reprodukcii. 2021;27(3):70-7. DOI: 10.17116/repro20212703170. Russian.
3. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока // Акушерство и гинекология. 2021. № 2. С. 48–54. DOI: 10.18565/aig.20212.48-54 / Belokrinitskaya TE, Artyumuk NV, Filippov OS, Frolova NI. Klinicheskoe techenie, materinskie i perinatal'nye iskhody novoy koronavirusnoy infekcii COVID-19 u beremennykh Sibiri i Dal'nego Vostoka. [Clinical course, maternal and perinatal outcomes of the new COVID-19 coronavirus infection in pregnant women in Siberia and the Far East]. Akusherstvo i ginekologiya. 2021;2: 48-54. DOI: 10.18565/aig.20212.48-54. Russian.
4. Волков В.Г. Анемия в структуре региональной экстрагенитальной патологии беременных и родильниц // Проблемы женского здоровья. 2017. Т. 12, № 1. С. 40–45 / Volkov VG. Anemiya v structure regionalnoy ekstragenitalnoy patologii beremennykh i rodilnits [Anemia in the structure of regional extragenital pathology of pregnant and maternity women]. Problems of women's health. 2017;12(1):40-5. Russian.
5. Волков В.Г. Перинатальная смертность среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 3. С. 98–102. DOI: 10.22328/2077-9828-2017-9-3-98-102 / Volkov VG. Perinatal'naya smertnost' sredi VICH-inficirovannykh beremennykh zhenshchin [Perinatal mortality among HIV-infected pregnant women]. VICH-infekciya i immunosupressii. 2017;9(3):98-102. DOI: 10.22328/2077-9828-2017-9-3-98-102. Russian.
6. Давлатзода Г.К., Юнусова М.М., Гадоева Т.Х. Особенности течения беременности у женщин перенесших COVID-19 в первом триместре беременности // Мать и дитя. 2021. № 3. С. 22–25 / Davlatzoda GK, Yunusova MM, Gadoeva TH. Osobennosti techeniya beremennosti u zhenshchin perenesshih COVID-19 v pervom trimestre beremennosti [Features of the course of pregnancy in women who underwent COVID-19 in the first trimester of pregnancy]. Mat' i ditya. 2021;3:22-5. Russian.
7. Доброхотова Ю.Э., Гуменюк Л.Н., Пучкина Г.А., Михайличенко В.Ю. Осложнения и исходы беременности у женщин с COVID-19 // Акушерство и гинекология. 2022. № 3. С. 32–38. DOI: 10.18565/aig.2022.3.32-38 / Dobrohotova YUE, Gumenyuk LN, Puchkina GA, Mihajlichenko VYU. Oslozhneniya i iskhody beremennosti u zhenshchin s COVID-19 [Complications and outcomes of pregnancy in

women with COVID-19]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;3:32–8. DOI: 10.18565/aig.2022.3.32–38. Russian.

8. Курбанова М.Х., Болиева Г.У., Азимова Д.А. Клинико-лабораторная характеристика и репродуктивные потери в первом триместре беременности у реконвалесцентов COVID-19 // *Мать и дитя*. 2021. № 3. С. 36–38 / Kurbanova MH, Bolieva GU, Azimova DA. Kliniko-laboratornaya harakteristika i reproduktivnye poteri v pervom trimestre beremennosti u rekonvalescentov COVID-19 [Clinical and laboratory characteristics and reproductive losses in the first trimester of pregnancy in COVID-19 convalescents]. *Mat' i ditya*. 2021;3:36–8. Russian.

9. Курцер М.А. Коронавирусная инфекция COVID-19 и беременность // *Вестник Российской академии наук*. 2022. Т. 92, № 8. С. 709–716. DOI: 10.31857/S0869587322080096 / Kurcer MA. Koronavirusnaya infekciya COVID-19 i beremennost' [COVID-19 coronavirus infection and pregnancy]. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk*. 2022;92(8):709–16. DOI: 10.31857/S0869587322080096. Russian.

10. Организация оказания медицинской помощи беременным, рожающим, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19: Методические рекомендации. Версия 5 от 28.12.2021г. / Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Беженарь В.Ф. [и др.]. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 135 с. / Adamyan LV, Artyumuk NV, Bezhenar VF, et al. Organizaciya okazaniya medicinskoj pomoshchi beremennym, rozhenicam, rodil'nicom i novorozhdennym pri novej koronavirusnoj infekcii COVID-19: Metodicheskie rekomendacii. Versiya 5 ot 28.12.2021g. [Organization of medical care for pregnant women, women in labor, maternity women and newborns with a new coronavirus infection COVID-19: Methodological recommendations. Version 5 from 12/28/2021]. Moscow: Ministerstvo zdorovoohraneniya Rossijskoj Federacii; 2021. Russian.

11. Припутневич Т.В., Гордеев А.Б., Любасовская Л.А., Шабанова Н.Е. Новый коронавирус SARS-CoV-2 и беременность: обзор литературы // *Акушерство и гинекология*. 2020. № 5. С. 6–12. DOI: 10.18565/aig.2020.5.6–12 / Priputnevich TV, Gordeev AB, Lyubasovskaya LA, SHabanova NE. Novyj koronavirus SARS-CoV-2 i beremennost': obzor literatury [New coronavirus SARS-CoV-2 and pregnancy: literature review]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;5:6–12. DOI: 10.18565/aig.2020.5.6–12. Russian.

12. Синчихин С.П., Брагина Г.С., Паршина О.В. COVID-19 у беременных в свете актуальных данных // *Гинекология*. 2022. Т. 24, № 3. С. 206–211. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201671 / Sinchihin SP, Bragina GS, Parshina OV. COVID-19 u beremennyh v svete aktual'nyh dannyh [COVID-19 in pregnant women in the light of current data]. *Ginekologiya*. 2022;24(3):206–11. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201671. Russian.

13. Хайдукова Ю.В., Ворopaева Е.Е., Ищенко Л.С. Беременность и роды у женщин при манифестации новой коронавирусной инфекции COVID-19 в первом триместре гестации // *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2021. № 3. С. 47–59 / Hajduкова YUV, Voropaeva EE, Ishchenko LS. Pregnancy and childbirth in women with the manifestation of a new coronavirus infection COVID-19 in the first trimester of gestation. *YUzhno-Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2021;3:47–59. Russian.

14. Шевелева Д.И., Романовская А.В., Хворостухина Н.Ф. Особенности течения вирусной инфекции COVID-19 при беременности // *Практическая медицина*. 2020. Т. 18, № 6. С. 20–23. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-20-23 / SHEveleva DI, Romanovskaya AV, Hvorostuhina NF. Osobennosti techeniya virusnoj infekcii COVID-19 pri beremennosti [Features of the course of COVID-19 viral infection during pregnancy]. *Prakticheskaya medicina*. 2020;18(6):20–3. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-20-23. Russian.

15. Akhtar H., Patel C., Abuelgasim E., Harky A. Covid-19 (SARS-CoV-2) Infection in Pregnancy: A Systematic Review // *Gynecol Obstet Invest*. 2020. Vol. 85(4). P. 295–306. DOI: 10.1159/000509290 / Akhtar H, Patel C, Abuelgasim E, Harky A. Covid-19 (SARS-CoV-2) Infection in Pregnancy: A Systematic Review. *Gynecol Obstet Invest*. 2020;85(4):295–306. DOI: 10.1159/000509290.

16. Chen L., Li Q., Zheng D., Jiang H., Wei Y., Zou L., Feng L., Xiong G., Sun G., Wang H., Zhao Y., Qiao J. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382, N25. P. e100. DOI: 10.1056/NEJMc2009226 / Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou L, Feng L, Xiong G, Sun G, Wang H, Zhao Y, Qiao J. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e100.

DOI: 10.1056/NEJMc2009226.

17. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. Version 12: RCOG. 14.10.2020. p. 77 / Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. Version 12: RCOG. 14.10.2020.

18. Cosma S., Carosso A., Cusato J. COVID-19 and first trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients // *medRxiv [Preprint]*. 2020. DOI: org/10.1101/2020.06.19.20135749 / Cosma S, Carosso A, Cusato J. COVID-19 and first trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. *medRxiv [Preprint]*. 2020. DOI: org/10.1101/2020.06.19.20135749.

19. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S., Bose D., Alimohammadi S., Basirjafari S., Mohammadi M., Rasmussen-Ivey C., Razizadeh M.H., Nouri-Vaskeh M., Zarei M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis // *Rev Med Virol*. 2021. DOI: 10.1002/rmv.2208 / Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, Basirjafari S, Mohammadi M, Rasmussen-Ivey C, Razizadeh MH, Nouri-Vaskeh M, Zarei M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021. DOI: 10.1002/rmv.2208.

20. Knight M., Bunch K., Vousden N., Morris E., Simpson N., Gale C. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study // *BMJ*. 2020. Vol. 369. P. m2107. DOI: 10.1136/bmj.m2107 / Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020;369:m2107. DOI: 10.1136/bmj.m2107.

21. Liu D., Li L., Wu X., Zheng D., Wang J., Yang L., Zheng C. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis // *AJR Am J Roentgenol*. 2020. Vol. 215, N1. P. 127–132. DOI: 10.2214/AJR.20.23072 / Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, Zheng C. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(1):127–32. DOI: 10.2214/AJR.20.23072.

22. Liu H., Wang L.L., Zhao S.J., Kwak-Kim J., Mor G., Liao A.H. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint // *J Reprod Immunol*. 2020. Vol. 139. P. 103122. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103122 / Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol*. 2020;139:103122. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103122.

23. Nana M., Nelson-Piercy C. COVID-19 in pregnancy // *Clin Med (Lond)*. 2021. Vol. 21, N5. P. e446–e450. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0503 / Nana M, Nelson-Piercy C. COVID-19 in pregnancy. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(5):e446–e450. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0503.

24. Pierce-Williams R.A.M., Burd J., Felder L., Khoury R., Bernstein P.S., Avila K., Penfield C.A., Roman A.S., DeBolt C.A., Stone J.L., Bianco A., Kern-Goldberger A.R., Hirshberg A., Srinivas S.K., Jayakumar J.S., Brandt J.S., Anastasio H., Birsner M., O'Brien D.S., Sedev H.M., Dolin C.D., Schnettler W.T., Suhag A., Ahluwalia S., Navathe R.S., Khalifeh A., Anderson K., Berghella V. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study // *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020. Vol. 2, N3. P. 100134. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100134 / Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, Avila K, Penfield CA, Roman AS, DeBolt CA, Stone JL, Bianco A, Kern-Goldberger AR, Hirshberg A, Srinivas SK, Jayakumar JS, Brandt JS, Anastasio H, Birsner M, O'Brien DS, Sedev HM, Dolin CD, Schnettler WT, Suhag A, Ahluwalia S, Navathe RS, Khalifeh A, Anderson K, Berghella V. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100134. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100134.

25. Rasmussen S.A., Smulian J.C., Lednický J.A., Wen T.S., Jamieson D.J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know // *Am J Obstet Gynecol*. 2020. Vol. 222, N5. P. 415–426. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.017 / Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J*

Obstet Gynecol. 2020;222(5):415-26. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.

26. Vincenzo Berghella. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues. Berghella Vincenzo, Hughes Brenna L . 10.10.2022. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-overview-of-pregnancy-issues> / Vincenzo Berghella. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues. Berghella Vincenzo, Hughes Brenna L . 10.10.2022. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-overview-of-pregnancy-issues>.

27. Wastnedge E.A.N., Reynolds R.M., van Boeckel S.R., Stock S.J., Denison F.C., Maybin J.A., Critchley H.O.D. Pregnancy and COVID-19 // *Physiol Rev.* 2021. Vol. 101, N1. P. 303–318. DOI: 10.1152/physrev.00024.2020 / Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy

and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303-18. DOI: 10.1152/physrev.00024.2020.

28. Yan J., Guo J., Fan C., Juan J., Yu X., Li J., Feng L., Li C., Chen H., Qiao Y., Lei D., Wang C., Xiong G., Xiao F., He W., Pang Q., Hu X., Wang S., Chen D., Zhang Y., Poon L.C., Yang H. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases // *Am J Obstet Gynecol.* 2020. Vol. 223, N1. P. 111.e1-111.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.014 / Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, Feng L, Li C, Chen H, Qiao Y, Lei D, Wang C, Xiong G, Xiao F, He W, Pang Q, Hu X, Wang S, Chen D, Zhang Y, Poon LC, Yang H. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):111.e1-111.e14. DOI: 10.1016/j.ajog. 2020.04.014.

Библиографическая ссылка:

Белова П.С., Волков В.Г., Лягушкина Г.Н., Сурвилло Е.В. Заболеваемость COVID-19 среди беременных в регионе центральной России (ретроспективное исследование) // *Вестник новых медицинских технологий.* 2023. №3. С. 5–10. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-5-10. EDN JDSIVO.

Bibliographic reference:

Belova PS, Volkov VG, Lyagushkina GN, Survillo EV. Zabolevaemost' COVID-19 sredi beremennykh v regione tsentral'noy Rossii (retrospektivnoe issledovanie) [Incidence of COVID-19 among pregnant women in the region of central Russia (retrospective study)]. *Journal of New Medical Technologies.* 2023;3:5-10. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-5-10. EDN JDSIVO. Russian.



РОЛЬ ДЕФИЦИТА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ (обзор литературы)

С.В. ХАБАРОВ^{*,**,*}, О.В. ДЕНИСОВА^{*}, А.В. ДАЛИНСКАЯ^{*}

^{*}Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России,
Волоколамское шоссе, д. 91, г. Москва, 125371, Россия

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

^{***}ВитроКлиник, Сеть клиник ЭКО «Геном», Группа компаний «Медма»,
Волоколамский проезд, д. 1А, г. Москва, 125424, Россия

Аннотация. Цель обзора – изучить важность достаточного уровня витамина D для женщин в период гестации. Здесь рассматриваются формы витамина D, способы их поступления в организм, процессы превращения в биологически активную форму, и их воздействие на организм. Представлены данные о широком распространении дефицита витамина D в мире, в т. ч. среди женщин и новорожденных. Описываются методы диагностики уровня витамина D в крови. Приводятся референтные значения концентраций метаболитов витамина D в крови. Выявлена связь между низким уровнем кальцидиола в крови и высоким риском развития патологических состояний, ассоциированных с беременностью: преэклампсии, гестационного сахарного диабета, невынашивания беременности, а также высокой частотой рождения детей с низкой массой тела, синдромом задержки внутриутробного развития и других осложнений. С целью изучения данной проблемы был выполнен поиск литературных источников в отечественных и международных базах данных Elibrary, Cyberleninka, PubMed, MedLine, Embase, CINAHL за период 2020–2023 гг. В обзор включены 41 статья из рецензируемой литературы.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, репродуктивное здоровье, беременность, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии.

THE ROLE OF DEFICIENCY AND INSUFFICIENCY OF VITAMIN D IN PREGNANT WOMEN (literature review)

S.V. KHABAROV^{*,**,*}, O.V. DENISOVA^{*}, A.V. DALINSKAYA^{*}

^{*}Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency of Russia, Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russia

^{**}Tula State University, Medical Institute, Boldin str., 128, Tula, 300012, Russia

^{***}VitroClinic, Network of IVF clinics «Genom», Group of companies «Medma»,
1A, Volokolamskiy proezd str., Moscow, 125424, Russia

Abstract. The aim of this review is to investigate the importance of adequate levels of vitamin D for women during pregnancy. The different forms of vitamin D, ways of intake, conversion processes into the biologically active form, and their effects on the body are discussed. Data on the widespread prevalence of vitamin D deficiency in the world, including among women and newborns, is presented. The reference values of the concentrations of vitamin D metabolites in the blood are given. The correlation between low levels of calcidiol in the blood and a high risk of developing pathological conditions associated with pregnancy, such as preeclampsia, gestational diabetes, miscarriage, as well as a high frequency of low birth weight, intrauterine growth restriction syndrome and other complications is highlighted. In order to study this problem, a search for literature sources was conducted in domestic and international databases Elibrary, Cyberleninka, PubMed, MedLine, Embase, CINAHL for the period 2020–2023. The review includes 41 articles from peer-reviewed literature.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, reproductive health, pregnancy, preeclampsia, gestational diabetes, infertility, assisted reproductive technologies.

Эпидемиология. Согласно популяционным исследованиям, дефицит витамина D является распространенным явлением по всему миру среди различных групп населения, независимо от уровня жизни в стране и ее географического расположения, составляя до 30–50% среди жителей планеты в целом [7,8,16,20,24]. Практически повсеместно отмечается высокая распространенность дефицита и/или недостаточности витамина D среди женщин детородного возраста, которая варьирует в разных странах в за-

висимости от расы, образа жизни, времени года, приема указанного витамина [12,14,27,28,30,36,40].

По данным Л.А. Суплотовой и соавт. (2021), в Российской Федерации низкую обеспеченность витамином D имеют более 70% от общего числа населения [22].

В качестве групп риска выделены беременные, дети и подростки, как имеющие наибольшую физиологическую потребность в данном витамине [13,28]. С.В. Хабаров и соавт. (2019), обследовавшие

105 женщин в гестационном периоде, выявили у 61,1% из них дефицит витамина *D*, у 27,8% – недостаточность и только у 11,1% содержание витамина *D* соответствовало норме. При этом каждая шестая женщина страдает от выраженного дефицита витамина *D*, уровень которого не превышает 10 нг/мл [4].

Согласно результатам исследований, проведенных в различных странах, большинство детей независимо от срока гестации рождаются с недостаточным уровнем 25(OH)*D*. Так, более половины всех недоношенных детей юга России страдают от дефицита витамина *D* [1]. Использование препаратов колекальциферола помогает уменьшить уровень дефицита в 6,6 раз. Уровень витамина *D* у грудных младенцев напрямую связан с уровнем этого витамина у их матери и, соответственно, в составе грудного молока [7,34,37].

Метаболизм витамина *D*. Витамин *D* относится к жирорастворимым витаминам и имеет множество форм, наиболее важными из которых являются эргокальциферол (*D*₂) и колекальциферол (*D*₃). *D*₃ синтезируется в организме в основном при воздействии на кожу ультрафиолетовых лучей из 7-дегидрохолестерола в мальпигиевом и базальном слое эпидермиса кожи. Организм получает очень небольшое количество витамина *D*₂ и *D*₃ из пищевых продуктов, часть которых редко входит в рацион питания (туканий жир, китовый жир, печень белого медведя, жирная рыба, грибы и др.). По мнению многих экспертов, дефицит витамина *D* невозможно полностью компенсировать только за счет продуктов питания [4,13,16,23,24].

В отличие от других витаминов, обе формы витамина *D* неактивны. Их поступление в организм происходит разными путями – через пищу (20%), либо синтез в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей (80%). Затем они попадают в кровоток и достигают печени, где под действием ферментов семейства цитохромов *P*-450 происходит первичное преобразование в неактивный кальцидиол [25(OH)*D*]. Далее кальцидиол поступает в почки, где в клетках проксимальных канальцев фермент 1 α -гидроксилаза (*CYP27B1*) превращает его в биологически активный кальцитриол [1,25(OH)*D*], гормональная активность которого в 10-100 раз выше, чем у кальцидиола. Большая часть 1,25(OH)*D* образуется в почках, но есть и внепочечный синтез за счет других клеток, которые сами могут экспрессировать 1 α -гидроксилазу, локально преобразуя кальцидиол в активный *D*-гормон и дополняя объем синтезированного витамина. К таким клеткам относят иммунные, эпителиальные, клетки костной ткани, эндотелия сосудов, паратиреоидных желез, слизистой оболочки кишечника, клетки нервной ткани, а также ткани простаты, молочной железы, легких [4,8,13-16,23,24].

Большинство органов и тканей, включая половые, имеют специфические рецепторы, относящиеся

к семейству ядерных рецепторов транскрипционных факторов, которые связываются с кальцитриолом в ядрах клеток – *Vitamin D Receptors (VDR)*. Активированный гормоном *VDR* взаимодействует с ДНК, регулируя транскрипцию более 11000 и экспрессию по меньшей мере 229 генов. Таким образом, кальцитриол участвует практически в каждой реакции организма, оказывая комплексное воздействие на различные биологические процессы в тканях-мишенях [3,9,13-16,23]. Основными из этих процессов являются:

- регуляция обмена кальция, фосфора и других минералов;
- поддержание нормального кровяного давления;
- регуляция гормонального баланса;
- антибактериальное, противовирусное, фунгицидное действие;
- коррекция иммунного ответа;
- регуляция клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза;
- регуляция нервно-мышечной проводимости;
- коррекция обмена веществ [4,6-8,14-16,18].

Витамин *D* играет важную роль в регуляции иммунной системы путем модуляции различных типов иммунных клеток и цитокинов. Он способствует дифференциации и слиянию макрофагов, что усиливает их способность уничтожать бактерии и вирусы. Витамин *D* также ингибирует пролиферацию *T*-хелперов 1-го типа (*Th1*), которые продуцируют провоспалительные цитокины (*IL-2*, *IFN γ* , *TNF α* , *Th9* – *IL-9* и *Th22* – *IL-22*), и стимулирует пролиферацию *T*-хелперов 2-го типа (*Th2*), которые вырабатывают противовоспалительные цитокины (*IL-3*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-10*, *IL-13*). Это способствует поддержанию баланса между провоспалительным и противовоспалительным ответом на инфекции. Кроме того, витамин *D* стимулирует образование антимикробных пептидов, таких как β 2-дефензины и кателицидины, которые уничтожают бактерии, вирусы и грибы путем нарушения целостности их мембран и связывания с их ДНК и РНК. Это помогает предотвращать развитие инфекций и неонатального сепсиса у новорожденных. Уровень витамина *D* в крови может быть связан с риском развития инфекционных заболеваний у беременных женщин, особенно в период естественного транзитного иммунодефицитного состояния, связанного с беременностью [5,18,20].

Очевидно, что правильное функционирование всех клеток и систем организма невозможно без витамина *D* [15]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра недостаточность витамина *D* классифицируется как заболевание и имеет код *E55*.

Значение витамина *D* для беременных и детей. Многочисленными публикациями последних лет продемонстрирована сохраняющаяся актуаль-

ность проблемы дефицита витамина *D* в качестве важного индикатора состояния репродуктивного здоровья женщин, особенно в период зачатия, поддержания беременности и рождения здорового ребенка [9,16]. Рецепторы к витамину *D* имеются во всех репродуктивных органах женщины, включая яичники, матку, плаценту, гипоталамус и гипофиз [24]. Кальцитриол влияет на созревание фолликулов, овуляцию, лютеинообразование, стимулирует экспрессию генов, ответственных за синтез гормонов, правильное развитие матки и эндометрия, что создает условия для успешной имплантации эмбриона и повышает иммунологическую толерантность к плоду [5,12,16,24,32]. Также данный витамин способствует инвазии трофобласта и децидуализации эндометрия, необходимых для поддержания беременности. По мнению ряда специалистов, добавление витамина *D* в рацион питания содействует этим процессам, являющимся ключевым этапом в зачатии и начале беременности [12,22,29]. Между тем другие исследования не подтверждают эффективность приема витамина *D* для улучшения исходов беременности и снижения частоты выкидышей [37].

Недостаток витамина *D* приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышению уровня ангиотензина II, способствующего сужению кровеносных сосудов и повышению артериального давления [2,4,16,24]. Из-за неполноценного ремоделирования маточно-плацентарных спиральных артерий во время беременности возникает недостаточная перфузия и гипоксия плаценты с высвобождением в кровоток матери антиангиогенных факторов, повреждающих эндотелий сосудов. Кроме того, провоспалительные цитокины, выделяемые из нейтрофилов и моноцитов децидуальной оболочки, могут усилить негативное воздействие на сосуды [30]. Эти патологические механизмы приводят, в конечном итоге, к развитию системной эндотелиальной дисфункции [17]. Результаты ряда мета-анализов показывают, что низкий уровень витамина *D* у беременных женщин достоверно ассоциирован с повышенным артериальным давлением и риском развития *преэклампсии* (ПЭ), и коррекция дефицита витамина *D* может уменьшить вероятность возникновения гипертензивных состояний [12,31,35]. Тем не менее, в некоторых исследованиях отсутствовала статистически значимая связь между содержанием витамина *D* в крови и возможностью развития ПЭ [25].

В панкреатических β -клетках имеются *VDR*, что указывает на возможность прямого воздействия витамина *D* на эту ткань, стимулируя синтез инсулина и улучшая чувствительность тканей к нему. Кальцитриол снижает воспалительный ответ в поджелудочной железе, способствуя улучшению функции β -клеток. Между уровнями кальцидола и глюкозы крови имеется обратная зависимость [7,16,24]. Результаты проведенных мета-анализов демонстрируют

связь между низкой концентрацией витамина *D* у беременных женщин и высоким риском развития *гестационного сахарного диабета* (ГСД) [1,4,12,24,26,33]. Прием добавок с витамином *D* может повысить его содержание в крови, а также снизить инсулинорезистентность у беременных женщин, не страдающих диабетом [38], улучшить прогноз и снизить вероятность неблагоприятных исходов беременности у женщин с ГСД [41].

Низкий уровень сывороточного *25(OH)D* в родах может приводить к слабости мышечной деятельности, увеличивая риск оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, по данным разных авторов, в 2-4 раза [17]. Недостаточное потребление витамина *D* во время беременности способствует развитию послеродовой остеопении [9].

В период гестации витамин *D* играет ключевую роль в онтогенезе [2,7,8]. Начиная с четвертой недели беременности и до момента начала родов, *25(OH)D* легко проникает через плаценту, благодаря чему его концентрация в кровотоке плода достигает 87% от концентрации этого вещества в кровотоке матери. Физиологически активный метаболит *1,25(OH)2D* не способен проникать через плаценту. Однако плацента и почки плода синтезируют фермент 1α -гидроксилазу, с помощью которого уже с 24-й недели гестации превращают кальцидол в кальцитриол, участвующий в обеспечении плода питательными веществами [8,16,38]. Начиная с первого триместра гестации, у матери и плода общий уровень *1,25(OH)2D* возрастает со 100 до 200%, но большая часть этого витамина *D* находится в связанном состоянии с витамин-*D*-связывающим белком. Ежесуточное употребление женщиной во время беременности более 2000 МЕ витамина *D* связано с улучшением костной массы у плода, антенатальным увеличением длины плечевой кости и длины тела при рождении. Однако влияние витамина на долгосрочный рост у детей пока не доказано [38].

Содержание *25(OH)D* в пуповинной крови ребенка составляет до 80% концентрации материнского *25(OH)D* независимо от гестационного срока. Уровень кальцидола в сыворотке крови матери менее 20 нг/мл, может иметь серьезные последствия для здоровья плода. Дефицит витамина содействует накоплению активных форм глюкокортикоидов в организме матери и плода, а также уменьшению количества *VDR* в плаценте, приводя к преждевременному и неконтролируемому апоптозу клеток плаценты, что в итоге способствует развитию плацентарной недостаточности и задержке роста плода. Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой распространенности перинатальных осложнений у матерей с недостаточным содержанием витамина *D*: у них чаще рождаются дети с низкой массой тела и более низкой оценкой по шкале Апгар. В последующем у этих детей может наблюдаться

постнатальная задержка роста и развития, а также повышенный риск возникновения бронхолегочной патологии [1,8-10,18,24]. Вместе с тем ряд работ демонстрирует также связь высокого уровня витамина *D* у беременных с повышенной частотой преждевременных родов, задержкой роста и развитием нервно-психических расстройств у потомства [10,12]. Период грудного вскармливания, как и гестация, является периодом повышенной потребности организма женщины в витамине *D* [9,17].

Несмотря на прием поливитаминных добавок во время беременности и лактации большинством женщин, они относятся к группе риска по развитию дефицита витамина *D* [7]. Для беременных женщин установлены рекомендуемые целевые уровни *25(OH)D* более 40 нг/мл [4,16,24]. Эта дозировка стала альтернативой непосредственному воздействию солнечного излучения и соответствует результатам исследований, проведенных среди беременных, проживающих в зонах с достаточным количеством солнечного света, у которых содержание витамина *D* в крови сопоставимо с его ежедневным приемом в дозе 4000 МЕ/сут. Кроме того, доказана безопасность данной дозировки как для беременной, так и для плода [7,16]. Тесная взаимосвязь между матерью и плодом приводит к тому, что материнский дефицит витамина *D* во время гестации создает дефицитное состояние у ребенка с периода внутриутробного развития, поэтому решающее значение может иметь коррекция уровня *25(OH)D* еще до наступления беременности [4,23,24]. Поэтому в соответствии с клиническим протоколом, разработанным Междисциплинарной ассоциацией специалистов репродуктивной медицины (2020), прием витамина *D* также рекомендован для прегравидарной подготовки [19].

Вне беременности дефицит витамина *D* может быть связан с развитием эндометриоза, миомы матки и др. [2,9,25]. Мета-анализ 9 клинических исследований подтвердил, что уровень витамина *D* ниже у женщин с эндометриозом, чем у здоровых женщин, и его сывороточная концентрация коррелирует с тяжестью заболевания [38]. Оценка *R. Mohammadi* (2020) содержания витамина *D* в крови 1730 женщин с миомой матки продемонстрировала его значительно более низкие показатели у данных пациенток, чем у женщин из контрольной группы [28].

А.Т. Сафи и соавт. (2020) утверждают, что нарушение метаболизма витамина *D* играет ключевую роль в патогенезе синдрома поликистозных яичников (СПЯ) [21]. Гиперэкспрессия *VDR* может указывать на попытку организма компенсировать дефицит витамина *D* и нарушения в процессах пролиферации клеток фолликулов яичников [2,25].

При дефиците витамина *D* нарушается синтез эстрогенов, снижается бактерицидность мукополисахаридного слоя и продукция защитных цитокинов на поверхности уротелия мочевого пузыря, что спо-

собствует возникновению инфекций мочевыводящих путей и влагалища [2,3,13,25].

По мнению О.И. Братчикова (2021), при повторном возникновении инфекций нижних мочевыводящих путей у женщин следует обязательно проверять уровень витамина *D* и принимать его в сочетании с антибактериальной терапией, поскольку дефицит этого витамина является распространенным при данных заболеваниях [3].

Диагностика уровня витамина *D*. Уровень витамина *D* в организме – это динамический параметр, который может изменяться в зависимости от многих факторов, таких как географическая широта проживания, степень экспозиции к солнечному свету, сезонность, цвет кожи, особенности питания, наличие заболеваний или прием лекарственных средств, блокирующих процессы преобразования витамина *D* в активную форму, использование солнцезащитных средств и закрытой одежды, препятствующих попаданию ультрафиолетовых лучей и др. [8,13,20,22–24].

Для поддержания нормального уровня витамина *D* в крови использование профилактической дозы не всегда эффективно, поэтому следует измерять его содержание и подбирать лечебную дозу индивидуально [2,14,17]. Подсчитано, что у беременных ежедневное общее потребление витамина *D* около 30 мкг (1200 МЕ) гарантирует сывороточную концентрацию *25(OH)D* ≥ 50 нг/мл и его концентрацию в пуповинной крови > 25 нг/мл у 99% женщин и ≥ 30 нмоль/л у 95% новорожденных [18].

При оценке концентрации витамина *D* в крови определяют концентрацию кальцидиола, т. к. он циркулирует в крови более длительное время (2–3 недели) по сравнению с биологически активным кальцитриолом, уровень которого всегда поддерживается в пределах нормы и распадается через 4 часа после поступления в кровь [2,9,18].

На сегодня нет единого мнения по вопросу оптимального уровня витамина *D* и границы нормального его содержания остаются спорными [2,4,8,11,16,18]. В России нормой считается уровень ≥ 30 нг/мл, недостаток определяется как снижение показателя *25(OH)D* до уровня < 30 нг/мл, а дефицит витамина *D* – при концентрации < 20 нг/мл [8,11]. Эти же референтные значения рекомендуют Международное эндокринное общество (*The Endocrine Society*), Европейское общество эндокринологов (*European Society of Endocrinology*). Канадские эксперты из «*The Vitamin D Society*» рекомендуют в качестве нормы уровень активного метаболита $> 40–60$ нг/мл.

Определение содержания витамина *D* может давать значительную вариабельность полученных результатов, как внутри, так и между лабораториями, особенно при низких концентрациях витамина *D* из-за применения реактивов различных производителей и использования разнообразных биохими-

ческих анализаторов. Поэтому важно убедиться в надежности используемого метода относительно международных стандартов (*DEQAS, NIST*) и использовать один и тот же метод и лабораторию при измерении в динамике [7,20,23].

Существует несколько методов для определения уровня витамина *D* в организме. Некоторые из них являются непрямыми и используются для измерения конкретного параметра в результате присоединения лиганда к связывающему агенту, такие как радиоиммунологический (*RIA*), иммуоферментный (*EIA*), иммунохемилюминесцентный (*CLIA*) анализы, а также методы, основанные на конкурентном связывании белка (*CPBA, CLPBA*). Ранее *RIA* широко использовался для определения веществ в минорных концентрациях. Сегодня он редко используется из-за ограниченного срока годности радиоактивной метки. Другие методы являются прямыми и основаны на непосредственном измерении содержания аналита, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (*HPLC*) или ее сочетание с масс-спектрометрией (*LC-MS/MS*) [1,23].

В настоящее время для измерения концентрации кальцидола в крови в клинических лабораториях чаще всего применяется автоматизированный иммуоферментный метод *EIA*, точность которого зависит от нескольких факторов, таких как специфика используемого антитела, полнота отделения кальцидола от витамин *D*-связывающего белка, перекрестная реактивность антител с другими метаболитами витамина *D*, а также наличие примесей, поглощающих 24,25(*OH*)*D*₂, диастереоизомеры α -кольца или эпимеры в УФ-спектре. Эти факторы могут привести к завышению уровня витамина *D* в крови на 8–16%. Важно отметить, что у детей в возрасте до 1 года основной долей от общего количества кальцидола является *C3-epi 25(OH)D*, это может усложнить точное измерение концентрации метаболитов витамина *D*. В связи с этим, определение концентрации 25(*OH*)*D* методом *EIA* не рекомендуется для пациентов с остеопорозом, с печеночной недостаточностью, употребляющих добавки, содержащие эргокальциферол, а также находящихся на гемодиализе.

HPLC/LC-MS/MS считается «золотым стандартом», как один из самых точных методов анализа сложных смесей, что позволяет проводить одновременное определение концентрации 25(*OH*)*D*₂ и 25(*OH*)*D*₃ и других метаболитов витамина *D*, однако является дорогостоящим и требует специально обученного персонала [9,23].

Помимо рутинного измерения в сыворотке крови свободного 25(*OH*)*D*, в современные методы исследований входят также генетические тесты на мутации, связанные с синтезом и метаболизмом витамина *D*, и нарушениями в его рецепторе.

Заключение. Таким образом, недостаток витамина *D* представляет собой проблему мирового

масштаба. Мета-анализы РКИ показали, что витамин *D* оказывает многогранное воздействие на организм, его дефицит имеет негативные последствия для здоровья человека, в т. ч. беременных и плода. Поэтому включение исследования уровня 25-гидроксикальциферола сыворотки крови в скрининг женщин в гестационный период является важным шагом в поддержании здоровья матери и ребенка.

Литература / References

1. Анализ обеспеченности витамином *D* недоношенных новорожденных на юге России / Верисокина Н.Е. [и др.] // Медицинский совет. 2022. Т. 16, №12. С. 10–19. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-10-19 / Verisokina NE, et al. Analiz obespechennosti vitaminom *D* nedonoshennykh novorozhdennykh na yuge Rossii [Analysis of vitamin *D* sufficiency in premature newborns in the south of Russia]. Meditsinskii sovet. 2022;16(12):10-9. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-10-19. Russian.
2. Андреева Е.Н., Григорян О.Р. Эндокринная гинекология: избранные семинары / под ред. И.И. Дедова, Н.Г. Мокрышевой. М.: МЕДпресс-информ, 2023. 436 с. / Andreeva EN, Grigoryan OR. Endokrinnaia ginekologiya: izbrannye seminary [Endocrine gynecology: selected seminars]. Pod red. Dedova II, Mokryshevoi NG. Moscow: MEDpress-inform; 2023. Russian.
3. Братчиков О.И. Влияние дефицита витамина *D* и его коррекции на показатели урогенитального здоровья и частоту рецидивов хронического цистита у женщин репродуктивного возраста (пилотное исследование) // Фармакология & Фармакотерапия. 2021. №2. С. 46–52 / Bratchikov OI. Vliyanie defitsita vitamina *D* i ego korrektsii na pokazateli urogenital'nogo zdorov'ya i chastotu recidivov hronicheskogo tsistita u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta (pilotnoe issledovanie) [The impact of vitamin *D* deficiency and its correction on urogenital health indicators and the recurrence rate of chronic cystitis in women of reproductive age (pilot study)]. Farmakologiya i Farmakoterapiia. 2021;2:46-52. Russian.
4. Вислоцкий Н.А., Хабаров С.В. Международный опыт применения препаратов витамина *D* с целью профилактики осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №3. С. 47–53. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16704 / Vislotskii NA, Khabarov SV. Mezhdunarodnyi opyt primeneniya preparatov vitamina *D* s cel'yu profilaktiki oslozhnenij beremennosti i neblagopriatnykh perinatal'nykh iskhodov (obzor literatury) [International experience in the use of vitamin *D* preparations to prevent pregnancy complications and adverse perinatal outcomes (literature review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. 2020;3:47-53. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16704. Russian.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 672 с. / Gromova OA, Torshin IU. Mikronutrienty i reproduktivnoe zdorov'e: rukovodstvo. [Micronutrients and reproductive health: a guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. Russian.
6. Денисова А.С., Иващенко Т.Э., Ярмолинская М.И., Шагина А.А., Мишарина Е.В. Анализ полиморфизма гена рецептора витамина *D* (*VDR*) у женщин с наружным генитальным эндометриозом, сахарным диабетом 1-го типа и в популяции // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70, №4. С. 25–33. DOI: 10.17816/JOWD70796 / Denisova AS, Ivashchenko TE, Yarmolinskaya MI, SHagina AA, Misharina EV. Analiz polimorfizma gena receptora vitamina *D* (*VDR*) u zhenshchin s naruzhnym genital'nym endometriozom, saharnym diabetom 1-go tipa i v populyatsii [Analysis of the polymorphism of the vitamin *D* receptor (*VDR*) gene in women with external genital endometriosis, type 1 diabetes mellitus and in the population]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2021;70(4):25-33. DOI: 10.17816/JOWD70796. Russian.
7. Дефицит витамина *D* у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: учеб. пособие / ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. М.; Тверь: Триада, 2020. 48 с. / Deficit vitamina *D* u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika: ucheb. posobie [Vitamin

D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention: textbook. stipend]. FGBU «NMC endokrinologii» Minzdrava Rossii. Moscow, Tver': Triada; 2020. Russian.

8. Дюсенова С.Б., Гордиенко М.Я., Еремичева Г.Г., Кунц Е.А., Мамлина З.Н. Роль дефицита витамина D при соматических заболеваниях // Медицина и экология. 2020. №3. С. 14–21 / Diusenova SB, Gordienko MYA, Eremicheva GG, Kunc EA, Mamlina ZN. Rol' defitsita vitamina D pri somaticheskikh zabolovaniyakh [The role of vitamin D deficiency in somatic diseases]. Meditsina i ekologiya. 2020;3:14-21. Russian.

9. Зазерская И.Е., Дорофеев В.В., Кузнецова Л.В. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины. СПб.: Эко-Вектор, 2017. 151 с. / Zazerskaya IE, Dorofeykov VV, Kuznetsova LV. Vitamin D i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny [Vitamin D and women's reproductive health]. SPb: Eko-Vektor; 2017. Russian.

10. Заячникова Т.Е., Красильникова А.С., Островский О.В. Физическое и нервно-психическое развитие у детей первого года жизни в зависимости от уровня витамина D в пуповинной крови // Вестник Волгоградского медицинского университета. 2021. №4. С. 44–50. DOI: 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-44-50 / Zaiachnikova TE, Krasil'nikova AS, Ostrovskii OV. Fizicheskoe i nervno-psichicheskoe razvitiye u detey pervogo goda zhizni v zavisimosti ot urovnya vitamina D v pupovinoj krovi [Physical and neuropsychic development in children of the first year of life depending on the level of vitamin D in the umbilical cord blood]. Vestnik Volgogradskogo meditsinskogo universiteta. 2021;4:44-50. DOI: 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-44-50. Russian.

11. Клинические рекомендации от 2021 г. // Министерство здравоохранения Российской Федерации / Klinicheskie rekomendatsii ot 2021 g. [Clinical guidelines from 2021]. Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Russian.

12. Ковалева И.В., Баклейчева М.О., Беспалова О.Н. Оценка влияния уровня витамина D на течение беременности I триместра // Медицинский совет. 2021. Т. 21, №2. С. 131–137. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-21-2-131-137 / Kovaleva IV, Bakleicheva MO, Bepalova ON. Ocenka vliyaniya urovnya vitamina D na techenie beremennosti I trimestra [Evaluation of the influence of vitamin D levels on the course of pregnancy in the first trimester]. Meditsinskii sovet. 2021;21(2):131-7. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-21-2-131-137. Russian.

13. Купина А.Д., Петров Ю.А. Роль витамина D в репродуктивном здоровье женщин // Вопросы питания. 2021. Т. 90, №1. С. 6–14. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-1-6-14 / Kupina AD, Petrov YUA. Rol' vitamina D v reproduktivnom zdorov'e zhenshchin [The role of vitamin D in women's reproductive health]. Voprosy pitaniia. 2021;90(1):6-14. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-1-6-14. Russian.

14. Кушникова И.П., Нелидова Н.В. Эффективность профилактики дефицита витамина D среди женщин г. Сургута // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. №11 (125). С. 1–5. DOI: 10.23670/IRJ.2022.125.16 / Kushnikova IP, Nelidova NV. Effektivnost' profilaktiki defitsita vitamina D sredi zhenshchin g. Surguta [Effectiveness of prevention of vitamin D deficiency among women in Surgut]. Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal. 2022;11:1-5. DOI: 10.23670/IRJ.2022.125.16. Russian.

15. Мальцев С.В. Современные аспекты применения витамина D в клинической практике // РМЖ. Мать и дитя. 2022. Т. 5, №3. С. 244–252. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-244-252 / Mal'tsev SV. Sovremennye aspekty primeneniya vitamina D v klinicheskoy praktike [Modern aspects of the use of vitamin D in clinical practice]. RMZH. Mat' i ditia. 2022;5(3):244-52. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-244-252. Russian.

16. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Гарифуллова Ю.В. Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин // Практическая медицина. 2020. Т. 18, №2. С. 12–20. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-12-20 / Mal'tseva LI, Vasil'eva EN, Denisova TG, Garifullova YUV. Vliyaniye vitamina D na techenie i iskhody beremennosti u zhenshchin [The effect of vitamin D on the course and outcomes of pregnancy in women]. Prakticheskaya meditsina. 2020;18(2):12-20. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-12-20. Russian.

17. Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – E55). СПб.: Эко-Вектор, 2020. 79 с. / Mezhdisciplinarnoe rukovodstvo po profilaktike i lecheniyu defitsita vitamina D v pregravidarnom periode, vo vremya beremennosti i

posle rodov (kod po Mezhdunarodnoj klassifikatsii boleznej 10-go peresmotra – E55) [Interdisciplinary guidelines for the prevention and treatment of vitamin D deficiency in the preconception period, during pregnancy and after childbirth (code according to the International Classification of Diseases 10th revision – E55)]. SPb: Eko-Vektor; 2020. Russian.

18. Пилз С., Зиттерманн А., Труммер К., Тейлер-Шветц В., Лерхбаум Э., Кеппель М.Х., Грюблер М.Р., Мерц В., Пандис М. Определение витамина D и лечение его дефицита: обзор имеющихся данных. Лабораторная служба. 2021. Т. 10, №2. С. 55–72. DOI: 10.17116/labs20211002155 / Pilz S, Zittermann A, Trummer Ch, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel MH, Grubler MR, März W, Pandis M. Opredelenie vitamina D i lechenie ego defitsita: obzor imeyushchisya dannykh [Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence]. Laboratornaya sluzhba. 2021;10(2):55-72. DOI: 10.17116/labs20211002155 Russian.

19. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. Версия 2.0 / Радзинский В.Е. [и др.]. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. 128 с. / Radzinskij VE, et al. Pregravidarnaya podgotovka: klinicheskij protokol. Versiya 2.0 [Pregravid preparation: clinical protocol. Version 2.0]. Moscow: StatusPraesens; 2020. Russian.

20. Руденко Э.В. Современные тенденции в диагностике, профилактике и лечении дефицита витамина D // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2021. №2. С. 70–81 / Rudenko EV. Sovremennye tendentsii v diagnostike, profilaktike i lechenii defitsita vitamina D [Current trends in the diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency]. Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e. 2021;2:70-81. Russian.

21. Сафи А.Т., Демьяшин Г.А., Оразов М.Р., Калиниченко С.Ю., Шаймарданова Г.М., Карибеков Т.С. Роль витамина D в развитии синдрома поликистозных яичников // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020. Т. 10, №4. С. 36–42 / Safi AT, Demyashin GA, Orazov MR, Kalinichenko SYU, SHajmardanova GM, Karibekov TS. Rol' vitamina D v razvitiy sindroma polikistoznykh yaichnikov [The role of vitamin D in the development of polycystic ovary syndrome]. Krymskij zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy mediciny. 2020;10(4):36-42. Russian.

22. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // Проблемы эндокринологии. 2021. Т. 66, №2. С. 84–92. DOI: 10.14341/probl12736 / Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYA, Troshina EA. Defitsit vitamina D v Rossii: pervye rezul'taty registrovogo neintervencionnogo issledovaniya chastoty defitsita i nedostatochnosti vitamina D v razlichnykh geograficheskikh regionah strany [Vitamin D deficiency in Russia: first results of a registry non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographical regions of the country]. Problemy endokrinologii. 2021;66(2):84-92. DOI: 10.14341/probl12736. Russian.

23. Хабаров С.В., Вислоцкий Н.А., Денисова О.В., Навасардянец Д.Г. Современные тенденции в аналитическом определении витамина D // Медицинский алфавит. 2020. Т. 5. С. 54–58. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-5-54-58 / Khabarov SV, Vislockij NA, Denisova OV, Navasardyan DG. Sovremennye tendentsii v analiticheskoy opredelenii vitamina D [Modern trends in the analytical determination of vitamin D]. Meditsinskii alfavit. 2020;5:54-8. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-5-54-58. Russian.

24. Хабаров С.В., Хадарцева К.А., Волков В.Г. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. Т. 20, №5. С. 45–53. DOI: 10.17116/rosakush202005145 / Khabarov SV, Khadartseva KA, Volkov VG. Vitamin D i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny [Vitamin D and women's reproductive health]. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2020;20(5):45-53. DOI: 10.17116/rosakush202005145. Russian.

25. Юматова Т.Ф., Будник И.В. Релевантность витамина D в генезе нарушений здоровья женщин // Вестник Медицинского института непрерывного образования. 2022. Т. 4. С. 68–74. DOI: 10.46393/27821714_2022_4_68 / Umatova TF, Budnik IV. Relevantnost' vitamina D v geneze narusheniy zdorov'ya zhenshchin [The relevance of vitamin D in the genesis of women's health disorders]. Vestnik

Meditsinskogo instituta nepreryvnogo obrazovaniia. 2022;4:68-74. DOI: 10.46393/27821714_2022_4_68. Russian.

26. Association between vitamin D levels in early pregnancy and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis / Fatima K. [et al]. // J Family Med Prim Care. 2022. Vol. 11, № 9. P. 5569–5580. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_107_22 / Fatima K, et al. Association between vitamin D levels in early pregnancy and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. J Family Med Prim Care. 2022;11(9):5569-80. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_107_22.

27. Childbearing Age Women Characteristics in Latin America. Building Evidence Bases for Early Prevention. Results from the ELANS Study / Herrera-Cuenca M. [et al]. // Nutrients. 2020. Vol. 13, № 1. P. 1–18. DOI: 10.3390/nu13010045 / Herrera-Cuenca M, et al. Childbearing Age Women Characteristics in Latin America. Building Evidence Bases for Early Prevention. Results from the ELANS Study. Nutrients. 2020;13(1):1-18. DOI: 10.3390/nu13010045

28. Correlation of low serum vitamin-D with uterine leiomyoma: a systematic review and meta-analysis / Mohammadi R. [et al]. // Reproductive Biology and Endocrinology. 2020. Vol. 18, N1. P. 1–8. DOI: 10.1186/s12958-020-00644-6 / Mohammadi R, et al. Correlation of low serum vitamin-D with uterine leiomyoma: a systematic review and meta-analysis. Reproductive Biology and Endocrinology. 2020;18(1):1-8. DOI: 10.1186/s12958-020-00644-6

29. Effect of Vitamin D Supplementation on In Vitro Fertilization Outcomes: A Trial Sequential Meta-Analysis of 5 Randomized Controlled Trials / Zhou X. [et al]. // Front Endocrinol (Lausanne). 2022. Vol. 13. P. 1–10. DOI: 10.3389/fendo.2022.852428 / Zhou X, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on In Vitro Fertilization Outcomes: A Trial Sequential Meta-Analysis of 5 Randomized Controlled Trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1-10. DOI: 10.3389/fendo.2022.852428.

30. Gerges M.E.S., Amin G.E.A., Andraous F., Abdel Hamid D.M., Allam M.F. Vitamin D level in a sample of Egyptian females of childbearing age attending a family medicine center // Int J Clin Pract. 2021. Vol. 75, N4. P. :e13738. DOI: 10.1111/ijcp.13738 / Gerges MES, Amin GEA, Andraous F, Abdel Hamid DM, Allam MF. Vitamin D level in a sample of Egyptian females of childbearing age attending a family medicine center. Int J Clin Pract. 2021;75(4):e13738. DOI: 10.1111/ijcp.13738

31. Hu K.L., Zhang C.X., Chen P., Zhang D., Hunt S. Vitamin D Levels in Early and Middle Pregnancy and Preeclampsia, a Systematic Review and Meta-Analysis // Nutrients. 2022. Vol. 14, N5. P. 1–13. DOI: 10.3390/nu14050999 / Hu KL, Zhang CX, Chen P, Zhang D, Hunt S. Vitamin D Levels in Early and Middle Pregnancy and Preeclampsia, a Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2022;14(5):1-13. DOI: 10.3390/nu14050999.

32. Influence of Vitamin D supplementation on reproductive outcomes of infertile patients: a systematic review and meta-analysis / Meng X. [et al]. // Reproductive Biology and Endocrinology. 2023. Vol. 21, N17. P. 1–16. DOI: 10.1186/s12958-023-01068-8 / Meng X, et al. Influence of Vitamin D supplementation on reproductive outcomes of infertile patients: a systematic review and meta-analysis. Reproductive Biology and Endocrinology. 2023;21(17):1-16. DOI: 10.1186/s12958-023-01068-8.

33. Joint effect of 25-hydroxyvitamin D and secondhand smoke exposure on hypertension in non-smoking women of childbearing age: NHANES 2007-2014 / Shen Q. [et al]. // Environ Health. 2021. Vol. 20. P. 1–10. DOI: 10.1186/s12940-021-00803-1 / Shen Q, et al. Joint effect of 25-hydroxyvitamin D and secondhand smoke exposure on hypertension in non-smoking women of childbearing age: NHANES 2007-2014. Environ Health. 2021;20:1-10. DOI: 10.1186/s12940-021-00803-1.

34. Kumar R.K., Das H., Girish S.V., Nevilebasappa A. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Newborns // Indian Pediatr. 2020. Vol. 57, N3. P. 258–259 / Kumar RK, Das H, Girish SV, Nevilebasappa A. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Newborns. Indian Pediatr. 2020;57(3):258-9.

35. Mazaheri-Tehrani S., Mirzapour M.H., Yazdi M., Fakhrolmobarashi M., Abhari A.P. Serum vitamin D levels and COVID-19 during pregnancy: A systematic review and meta-analysis // Clin Nutr ESPEN. 2022. Vol. 51. P. 120–127. DOI: 10.1016/j.clnesp.2022.09.008 / Mazaheri-Tehrani S, Mirzapour MH, Yazdi M, Fakhrolmobarashi M, Abhari AP. Serum vitamin D levels and COVID-19 during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr ESPEN. 2022;51:120-7. DOI: 10.1016/j.clnesp.2022.09.008

36. Prevalence of calcium and vitamin D deficiency and their association with feto-maternal outcomes in a sample of Iranian pregnant women / Amouzegar A. [et al]. // Hum Antibodies. 2020. Vol. 28, N4. P. 305–312. DOI: 10.3233/hab-200415 / Amouzegar A, et al. Prevalence of calcium and vitamin D deficiency and their association with feto-maternal outcomes in a sample of Iranian pregnant women. Hum Antibodies. 2020;28(4):305-12. DOI: 10.3233/hab-200415.

37. Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis / Mogire R.M. [et al]. // Lancet Glob Health. 2020. Vol. 8, N1. P. 134–142. DOI: 10.1016/s2214-109x(19)30457-7 / Mogire RM, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2020;8(1):134-42. DOI: 10.1016/s2214-109x(19)30457-7.

38. Qiu Y., Yuan S., Wang H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2020. Vol. 302, N1. P. 141–152. DOI: 10.1007/s00404-020-05576-5 / Qiu Y, Yuan S, Wang H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2020;302(1):141-52. DOI: 10.1007/s00404-020-05576-5

39. Sharafi S.M., Yazdi M., Goodarzi-Khoigani M., Kelishadi R. Effect of Vitamin D Supplementation on Serum 25-Hydroxyvitamin D and Homeostatic Model of Insulin Resistance Levels in Healthy Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis // Iran J Med Sci. 2023. Vol. 48, N1. P. 4–12. DOI: 10.30476/ijms.2021.90586.2166 / Sharafi SM, Yazdi M, Goodarzi-Khoigani M, Kelishadi R. Effect of Vitamin D Supplementation on Serum 25-Hydroxyvitamin D and Homeostatic Model of Insulin Resistance Levels in Healthy Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Iran J Med Sci. 2023;48(1):4-12. DOI: 10.30476/ijms.2021.90586.2166.

40. Vitamin D deficiency and associated factors in south Korean childbearing women: a cross-sectional study / Pang Y. [et al]. // BMC Nurs. 2021. Vol. 20, N1. P. 1–8. DOI: 10.1186/s12912-021-00737-6 / Pang Y, et al. Vitamin D deficiency and associated factors in south Korean childbearing women: a cross-sectional study. BMC Nurs. 2021;20(1):1-8. DOI: 10.1186/s12912-021-00737-6

41. Wu C., Song Y., Wang X. Vitamin D Supplementation for the Outcomes of Patients with Gestational Diabetes Mellitus and Neonates: A Meta-Analysis and Systematic Review // Int J Clin Pract. 2023. Vol. 2023. P. 1907222. DOI: 10.1155/2023/1907222 / Wu C, Song Y, Wang X. Vitamin D Supplementation for the Outcomes of Patients with Gestational Diabetes Mellitus and Neonates: A Meta-Analysis and Systematic Review. Int J Clin Pract. 2023;2023:1907222. DOI: 10.1155/2023/1907222.

Библиографическая ссылка:

Хабаров С.В., Денисова О.В., Далинская А.В. Роль дефицита и недостаточности витамина D у женщин в период гестации (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 11–17. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-11-17. EDN PDKCVF.

Bibliographic reference:

Khabarov SV, Denisova OV, Dalinskaya AV. Rol' defitsita i nedostatochnosti vitamina D u zhenshchin v period gestatsii (obzor literatury) [The role of deficiency and insufficiency of vitamin D in pregnant women (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2023;3:11-17. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-11-17. EDN PDKCVF. Russian.

**РАЗРАБОТКА «МАТРИЦЫ» ДЛЯ ОЦЕНКИ ДИНАМИКИ И ПРОГНОЗА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА**Т.И. ДУТОВА*, И.Н. БАНИН^{*,**}, Н.А. ЕРМОЛЕНКО^{**}

*БУЗ Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1»,
пр-т Патриотов, д. 23, г. Воронеж, 394065, Россия

**ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394622, Россия

Аннотация. Введение. Выявление генетических предпосылок к развитию инсульта – важный фактор его первичной и вторичной профилактики, особенно у лиц молодого и среднего возраста, имеющих отягощенную наследственность. Результаты исследований по изучению генетических факторов риска возникновения инсульта, доказывают мультифакторность заболевания. Персонализированный подход к управлению течением инсульта должен начинаться на стадии составления вариантов терапии, учитывать широкий набор биомаркеров, задействованных в развитии этого заболевания. **Цель исследования** – разработка способа индивидуальной оценки динамики восстановления после ишемического инсульта на основании совокупности клинических параметров, функциональных нарушений, анализа ДНК на наличие генетической предрасположенности к «сосудистым катастрофам». **Материалы и методы исследования.** Проанализированы генетические, клинические и лабораторные результаты обследования 280 человек. I группу составили пациенты с ишемическим инсультом ($n=180$) в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст $33,4 \pm 6,57$, в том числе 38 пациентов испытали повторный ишемический инсульт. II группа – пациенты с ишемическим инсультом ($n=50$) в возрасте от 52 до 100 лет (средний возраст $73,4 \pm 8,24$ года). Группу контроля – III группа, составили практически здоровые лица ($n=50$) в возрасте от 20 до 43 лет (средний возраст $31,5 \pm 5,82$ год). Всем пациентам выполняли компьютерную томографию головного мозга, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, эхокардиографию. Всем исследуемым однократно выполнены анализы венозной крови для выявления генетических полиморфизмов системы гемостаза, иммунного ответа, эндотелиальной функции, липидного обмена. **Результаты и их обсуждение.** Разработана матрица для оценки динамики и прогноза восстановления при ишемическом инсульте у лиц молодого возраста в зависимости от генетического полиморфизма. Комбинации генетических полиморфизмов, достоверно значимо влияющих на динамику восстановления после инфаркта мозга: на уровне гена синтазы оксида азота *NOS3 (4b\4a)*, контролирующего тонус сосудов ($p<0,05$); гена интерлейкина -1b *IL-1b (C-511T)*, контролирующего иммунный ответ ($p<0,05$); гена метионин синтазы редуктазы *MTRR(A66G)*, контролирующего уровень гомоцистеина ($p<0,05$), гена фактора V, Лейденская мутация (*Arg506Gln*), относящегося к тромбофильному спектру ($p<0,05$); гена тромбоцитарного рецептора фибриногена *GP III a (HPA1-1 a\1 b)*, контролирующего аспиринорезистентность ($p<0,05$); гена интегрин альфа-2 *GPIa (C807T)*, контролирующего агрегацию тромбоцитов ($p<0,05$). **Заключение.** Согласно полученным данным и принципам фармакогенетики, вторичная профилактика инфаркта мозга должна включать коррекцию тонуса сосудов, гипергомоцистеинемии, недостаток фолиевой кислоты, витамина B12, выбор соответствующего антиагреганта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, молодой возраст, генетический полиморфизм, прогноз восстановления.

MATRIX DEVELOPMENT FOR THE ASSESSMENT OF THE DYNAMICS AND PROGNOSIS OF RECOVERY FROM ISCHEMIC STROKE IN YOUNG PEOPLE, DEPENDING ON GENETIC POLYMORPHISMT.I. DUTOVA*, I.N. BANIN^{*,**}, N.A. ERMOLENKO*

*Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care № 1, 23 Prospekt Patriotov, Voronezh, 394065, Russia

**Voronezh State Medical University; 10 Studencheskaya Str., Voronezh, 394622, Russia

Abstract. Introduction. Revealing the genetic predispositions for stroke development is an important factor in its primary and secondary prevention, especially in young and middle-aged hereditary tainted people. A lot of researches dealing with the study of genetic risk factors for stroke prove the multifactorial nature of the disease, that is, the simultaneous involvement of several genes determining the inclusion of various stages in the disease pathogenetic cascade. A personalized approach to stroke management should begin at the stage of clinical trials for therapy options. To achieve this goal, the impact of stroke biomarkers should be taken into consideration. **The purpose of the study:** to develop a method for individualized assessment of recovery dynamics after ischemic stroke based on a set of clinical parameters, functional disorders, DNA analysis for the presence of a genetic predisposition to 'vascular catastrophes'. **Materials and methods.** The genetic, clinical and laboratory results of 280 patients' examination have been analyzed. Group I consisted of patients with ischemic stroke ($n=180$) aged from 22 to 45 years (mean age is 33.4 ± 6.570), including 38 patients experienced recurrent ischemic stroke. Group II comprised patients with ischemic stroke ($n=50$) aged from 52 to 100 years (mean age is 73.4 ± 8.24 years). Group III (the control one) covered virtually healthy individuals ($n=50$) aged from 20 to 43 years (average age is 31.5 ± 5.82 years). All patients underwent computed tomography of the brain, ultrasound examination of the brachiocephalic arteries, as well as echocardiography. All the subjects once underwent venous blood tests to identify genetic polymorphisms of the hemostasis system, immune response, endothelial function, and lipid metabolism. **Results.** The matrix to assess the dynamics and prognosis of recovery from ischemic stroke in young people, depending on genetic polymorphism has been developed. Combinations of genetic polymor-

phisms significantly affecting the dynamics of recovery after a brain infarction have been revealed at the following levels: nitric oxide synthase gene NOS3 (4b\4a), which controls vascular tone ($p<0.05$); interleukin-1b IL-1b (C-511T) gene, which controls the immune response ($p<0.05$); methionine reductase synthase gene MTRR (A66G), controlling homocysteine rate ($p<0.05$), factor V gene, Leiden mutation (Arg506Gln), related to the thrombophilic spectrum ($p<0.05$); platelet fibrinogen receptor gene GP III a (HPA1-1 a\1 b), controlling aspirin resistance ($p<0.05$); integrin alpha-2 gene GPIa (C807T), controlling platelet aggregation ($p<0.05$). **Conclusion.** According to the data obtained and the principles of pharmacogenetics, secondary prevention of cerebral infarction should include the correction of vascular tone, hyperhomocysteinemia, the lack of folic acid and vitamin B12, as well as the choice of an appropriate antiaggregant (antiplatelet agent).

Keywords: ischemic stroke, young age, genetic polymorphism, mutations, matrix.

Введение. Заболеваемость инсультом в мире постоянно растёт, особенно в высокоразвитых странах [8]. По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности. В Российской Федерации проживают свыше 1 млн человек, перенесших инсульт, при этом треть из них составляют лица трудоспособного возраста, к труду же возвращается только каждый четвертый больной. Таким образом, учитывая высокие показатели заболеваемости, смертности, а также инвалидизации среди выживших после инсульта пациентов, следует констатировать все еще огромный экономический и социальный ущерб от этого заболевания [1]. В настоящее время гипергомоцистеинемия расценивается как независимый фактор риска развития ишемического инсульта, при этом риск развития инсульта ассоциируется со степенью повышения гомоцистеина [9,11].

Известно, что повышение уровня гомоцистеина в крови может быть сопряжено с наследственной предрасположенностью, определяемой наличием мутаций в генах фолатного цикла. Из метаболических факторов, определяющих высокий уровень гомоцистеина, выделяют дефицит фолиевой кислоты и витаминов группы витаминов B, в частности B12 и B6. Латентный дефицит, в частности, витамина B12 может быть заподозрен при повышении среднего объёма эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроците. В целом нарушение обмена гомоцистеина является важным фактором возникновения различных заболеваний, в том числе ишемического инсульта у молодых людей. Повышение уровня гомоцистеина нуждается в терапевтической коррекции [1].

Гиперкоагуляционные состояния, наследственные тромбофилии (протеин C, протеин S, дефицит антитромбина III, мутация V фактора (фактора Лейдена) или протромбина – G20210A), как причину ишемического инсульта, выделяют преимущественно в педиатрической практике.

Некоторые редкие наследственные заболевания часто осложняются инсультом. Среди них церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (*Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy-CADASIL*), которая характеризуется субкортикальными инфарктами, деменцией, мигренью *Notch3*. При синдроме Марфана, нейрофиброматозе I и II типа, бо-

лезни Фабри также повышен риск развития инсульта. В настоящее время показано, что локус на хромосоме 12p13 ассоциируется с повышенным риском развития ишемического инсульта, особенно атеротромботического [6,7,9].

Выявление генетических предпосылок к развитию инсульта – важный фактор его первичной и вторичной профилактики, особенно у лиц молодого и среднего возраста, имеющих отягощённую наследственность [5,8].

Множество исследований, связанных с изучением генетических факторов риска возникновения инсульта, доказывают мультифакторность заболевания, то есть одновременное задействование нескольких генов, являющихся детерминирующим фактором включения различных звеньев патогенетического каскада заболевания [3].

Персонализированный подход к управлению течением инсульта должен начинаться на стадии подготовки вариантов терапии, индивидуально для каждого пациента с учетом генетически детерминированных биомаркеров инсульта. К известным на сегодняшний день классам этих веществ, участвующих в патогенетическом каскаде реакций ишемического инсульта известны следующие: антифосфолипидные антитела, антитела к фосфатидилэтаноламину, нейротрофический фактор роста, матриксная металлопротеиназа -9, N-метил-d-аспаратат-рецепторы подтипа NR2A, Tau-белок, хемокины, интерлейкины, маркеры экспрессии генов после ишемии головного мозга, гомоцистеин и другие.

Большинство известных биомаркеров не находит практического применения при составлении плана ведения пациента с инсультом.

Повышенный уровень гомоцистеина, серосодержащей аминокислоты, образующейся при метаболизме метионина, является фактором риска развития инсульта. Антифосфолипидные антитела представляют собой биомаркеры повышенного риска инсульта, особенно у лиц в возрасте до 50 лет [4,10].

Выявление и лечение как часто упоминаемых, так и более редких причин развития ишемического инсульта (ИИ), особенно у лиц молодого возраста, имеет важное значение в первичной и вторичной профилактике ИИ [10].

Цель исследования – разработка способа индивидуальной оценки динамики восстановления после ишемического инсульта на основании совокупности клинических параметров, функциональ-

ных нарушений, анализа ДНК на наличие генетической предрасположенности к «сосудистым катастрофам».

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на базе ВГКБ СМП № 1 в период с 2015 по 2021 годы (6 лет). Критерии включения: возраст от 18 до 100 лет; клинически подтвержденный ИИ, диагноз «Инфаркт мозга» (МКБ 10-I63); наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие общесоматических заболеваний в стадии обострения, онкологической патологии.

В исследование вошло 280 пациентов. В зависимости от возраста установления клинического диагноза «ишемический инсульт» все пациенты распределены по группам. I группу составили пациенты с ИИ ($n=180$) в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст $33,4 \pm 6,57$, женщины 55%, мужчины 45%, соотношение 1:0,8), в том числе 38 пациентов (21,11%) испытали повторный ИИ. II группа – пациенты с ИИ ($n=50$) в возрасте от 52 до 100 лет (средний возраст $73,4 \pm 8,24$ года, женщины 70%, мужчин 30%, соотношение 2,5:1).

Группу контроля – III группу, составили практически здоровые лица ($n=50$) в возрасте от 20 до 43 лет (средний возраст $31,5 \pm 5,82$ год), в том числе 45% женщин, 55% мужчин, соотношение 0,8:1).

Для удобства статистической обработки показатели, полученные в ходе обследования больных систематизировались с помощью специально разработанной «Карты обследования пациента».

Всем исследуемым выполняли компьютерную томографию (КТ) головного мозга на компьютерном томографе *Revolution EVO* (64 среза), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗДС БЦА), эхокардиографию на аппарате *Vivid T9/Vivid T8 User Manual*.

Уровень гомоцистеина (ГЦ) определяли автоматизатором *IMMULITE 2000 (Siemens)* в лаборатории «Диагностика-плюс» г. Воронежа. Уровень витамина В 12 и фолиевой кислоты определяли с помощью автоматизатора *Elecsys 2010* фирмы *F.Hoffman-La Roche*, Швейцария) в лаборатории «Новые медицинские технологии» в г. Воронеже.

Анализ крови для выявления генетических полиморфизмов определяли с помощью полимеразной цепной реакции в г. Санкт-Петербурге в лаборатории «МедЛаб» на амплификаторе «Терцик» от ООО ДНК-технология, амплификаторе с оптическим модулем *CFX96* от «Bio-Rad».

Наличие мутаций в определенных генах обозначены с использованием следующей шкалы – «0» – нет мутаций, «1» – гомозиготная мутация, «2» – гетерозиготная мутация.

Оценивали наличие или отсутствие когнитивных нарушений в течение пяти лет после ишемического инсульта; наличие признаков атеросклероза

брахиоцефальных артерий; динамику восстановления неврологического статуса (речевые нарушения, двигательный дефицит) согласно шкале *NIHSS*.

Атрофия головного мозга на КТ расценивается как нейровизуализационный признак последствий тяжелого ишемического инсульта. Оценивали ширину конвекситальных борозд – 0 мм – нет атрофии, 0-3 мм умеренные признаки атрофии, 3-6 мм – атрофия средней степени выраженности, 6-9 мм – выраженная атрофия. Ведущий признак эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта – наличие или отсутствие повторных инсультов в течение пяти лет.

Всем пациентам при выявлении наличия генетической предрасположенности к гипергомоцистемии было рекомендовано наблюдение уровня гомоцистеина в крови, при выявлении высоких цифр – назначался препарат, содержащий фолиевую кислоту, витамин В12, витамин В6. Также даны рекомендации по образу жизни и питанию – обеспечение в пищевом рационе фолатов.

Каждый параметр формализовано оценивали на основании шкал, выраженных в баллах: проявления либо изменения либо нарушения отсутствуют – 0 баллов; незначительно выраженные – 1 балл; умеренно выраженные – 2 балла; значительно выраженные – 3 балла.

Баллы суммировали, использовали при интерпретации результатов показателей «матрицы»: минимальное количество 2 балла – удовлетворительное восстановление и вторичная профилактика проведена с должным эффектом. Максимальное количество баллов (12 баллов) – отсутствие эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта.

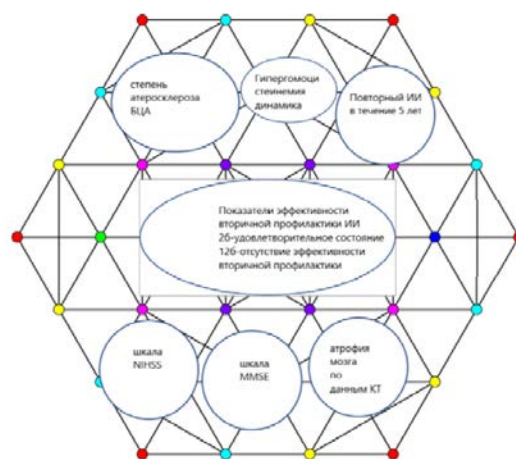


Рис. «Матрица» оценки динамики восстановления после ишемического инсульта

Для сравнения отличных от нормального распределения количественных данных и качественных показателей, например гомо- или гетерозиготной мутации в генах, оценку достоверности различий выполняли с использованием непараметрического кри-

терия Фишера. Статистически значимыми считали различия при более, чем 95% вероятности ($p < 0,05$).

Работа поддержана грантами Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (УМНИК 2019, 2015 годы).

Результаты и их обсуждение. Обнаружено, что уровень ГЦ в крови при ИИ был равен $23,53 \pm 3,51$ мкмоль/л ($p < 0,05$). После лечения $15,67 \pm 1,84$ мкмоль/л. Этот факт указывает на значительную роль ГЦ в развитии повторного инсульта. Уровень фолиевой кислоты был равен $2,6 \pm 0,4$ нг/л, после лечения – $4,2 \pm 0,5$ нг/л. У пациентов с ИИ уровень витамина B12 равнялся $120,5 \pm 2,9$ СИ ($p < 0,05$), после лечения $240,9 \pm 17,6$ СИ.

Согласно «матрице» оценки динамики восстановления после ишемического инсульта получены следующие данные (табл. 1).

Таблица 1

Количество пациентов, восстановившихся после ишемического инсульта, согласно «матрице»

Сумма баллов согласно «матрице» оценки динамики восстановления	Количество пациентов	
	абс.	%
8	3	1,3
7	9	3,9
6	5	2,2
5	33	14,3
4	63	27,4
3	39	16,95
2	63	27,4
1	15	6,5

Далее мы выполнили расчёты, позволяющие оценить полиморфизм каких генетических факторов статистически значимо влиял на динамику восстановления (табл. 2).

Согласно полученным данным и принципам фармакогенетики, вторичная профилактика инфаркта мозга должна включать коррекцию тонуса сосудов, гипергомоцистеинемии, недостаток фолиевой кислоты, витамина B12, выбор соответствующего антиагреганта.

На современном этапе одним из наиболее плодотворных подходов к изучению наследственной предрасположенности к ишемическому инсульту является исследование ассоциаций полиморфных вариантов генов-кандидатов с риском развития заболевания. В первую очередь это гены, продукты которых либо вовлечены в липидный гомеостаз, либо оперируют в системе свертывания крови, либо влияют на физиологию стенки сосудов [2].

Нами выявлены комбинации генетических полиморфизмов достоверно влияющие на оценку динамики восстановления после ишемического инсульта на уровне гена синтазы оксида азота NOS3 (4b\4a), гена интерлейкина -1b IL-1b (C-511T), гена метионин синтазы редуктазы MTRR(A66G), гена фактора V, Лейденская мутация (Arg506Gln); гена тром-

боцитарного рецептора фибриногена GP III a (HPA1-1 a\1 b); гена интегрин альфа-2 GPIa (C807T).

Таблица 2

Результаты множественного регрессионного анализа влияния наличия генетических мутаций на эффективность восстановления пациента

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	Значение t-критерия	уровень значимости (p)
константа	0,917	0,637	1,439	0,1517
пол	0,445	0,232	1,918	0,0566*
возраст	0,034	0,008	4,188	0,0000*
ген рецептора ангиотензина IIAGTR1 (A1166C)	-0,152	0,136	-1,116	0,2656
ген ангиотензиногена AGT1 (Met235 Thr)	-0,150	0,136	-1,109	0,2688
ген ангиотензинпревращающего фермента ACE(Ins\Del)	0,143	0,154	0,930	0,3537
ген G-белка бета 3 GNB3 (C825T)	0,049	0,138	0,354	0,7241
ген синтазы оксида азота NOS3 (4b\4a)	-0,278	0,138	-2,007	0,0461*
ген ренина REN (C-5312 T)	-0,179	0,227	-0,791	0,4297
ген альдостеронсинтазы CYP11B2(C-344T)	0,042	0,138	0,305	0,7610
ген альфа - аддукцина ADD1 (Gly460 Trp)	0,109	0,156	0,694	0,4884
ген трансформ. Фактора роста бета-1 TGFb1 (Leu10Pro)	0,291	0,212	1,372	0,1716
ген интерлейкина -1b IL-1b (C-511T)	0,412	0,141	2,933	0,0038*
ген интерлейкина -6 IL-6 (G-174 C)	-0,186	0,157	-1,185	0,2376
ген интерлейкина -10 IL-10 (A-1082G)	-0,050	0,176	-0,282	0,7783
ген фактора некроза опухоли альфа TNFA(G-308A)	-0,093	0,155	-0,602	0,5480
ген фактора некроза опухоли альфа TNFA(G-238A)	-0,164	0,178	-0,925	0,3562
ген метионин синтазы MTR (A2756G)	-0,210	0,196	-1,072	0,2852
ген метионин синтазы редуктазы MTRR(A66G)	0,628	0,262	2,401	0,0173*
ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) A1298C	-0,210	0,198	-1,062	0,2896
ген метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (C677T)	-0,149	0,147	-1,011	0,3134
ген протромбина PTT (G20210A)	0,115	0,223	0,517	0,6055
ген фактора V, Лейденская мутация (Arg506Gln)	1,085	0,435	2,495	0,0134*
ген фибриногена FGB (G-455A)	0,076	0,127	0,602	0,5477
ген ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (5G\4G)	0,131	0,157	0,832	0,4062
ген тромбоцитарного рецептора фибриногена GP III a (HPA1-1 a\1 b)	0,349	0,158	2,213	0,0280*
ген интегрин альфа-2 GPIa (C807T)	0,400	0,135	2,971	0,0033*
ген тканевого активатора плазминогена PLAT (Ins\Del)	0,192	0,144	1,332	0,1843
ген аполипопротеина ApoE	0,058	0,105	0,552	0,5815

Основным препаратом для первичной и вторичной профилактики тромботических событий является Аспирин, действующим веществом которого

является ацетилсалициловая кислота (АСК). Несмотря на систематический прием данного препарата, в клинической практике очень часто наблюдается отсутствие эффекта от проводимой терапии. Термин «аспиринорезистентность» был введен для описания такой клинической ситуации, когда, несмотря на прием терапевтических доз препарата, развиваются повторные тромботические события. Резистентность к терапии АСК составляет от 10 до 61% [12].

В рамках научного исследования нами разработана и внедрена (акт о внедрении от 04.07.22 в работу первичного неврологического и неврологического отделений для больных с нарушением мозгового кровообращения БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» г. Воронежа) методика оценки динамики восстановления после ишемического инсульта.

Заключение. Согласно полученным данным и принципам фармакогенетики, вторичная профилактика инфаркта мозга должна себя включать коррекцию тонуса сосудов, гипергомоцистеинемии, недостатка фолиевой кислоты, витамина B12, выбор соответствующего антиагреганта.

Литература / References

1. Баранцевич Е.Р., Эмануэль Ю.В. Восстановление после ишемического инсульта в молодом возрасте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2020. Т. 120, №12-2. С. 49–55 / Barantsevich ER, Emanuel' YuV. Vosstanovlenie posle ishemicheskogo insul'ta v molodom vozraste [Recovery from ischemic stroke at a young age]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski. 2020;120(12-2):49-55. Russian.
2. Белова Л.А., Овсянникова А.Н., Машин В.В., Саенко Ю.В., Бырина А.В. Клинико-генетическая характеристика больных ишемическим инсультом молодого и среднего возраста // Ульяновский медико-биологический журнал. 2016. № 3. С. 48–58 / Belova LA, Ovsyannikova AN, Mashin VV, Saenko YuV, Byrina AV. Kliniko-geneticheskaya kharakteristika bol'nykh ishemicheskim insul'tom molodogo i srednego vozrasta [Clinical and genetic characteristics of young and middle-aged ischemic stroke patients]. Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal. 2016;3:48-58. Russian.
3. Гунченко А.С. Факторы риска острой и хронической ишемии головного мозга (клинико-генетический анализ). Дисс. к.м.н. Москва: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2018. 123 с. / Gunchenko AS. Faktory riska ostroy i khronicheskoy ishemii golov-nogo mozga (kliniko-geneticheskii analiz) [Risk factors for acute and chronic cerebral ischemia (clinical and genetic analysis)] [dissertation]. Moscow: FGBOU VO RNI MU im. N.I. Pirogova; 2018. Russian.
4. Джайн К.К., Шарипов К.О. Основы персонализированной медицины: медицина XXI века: омикс технологии, новые знания, компетенции и инновации. Москва: Литтера, 2020. 34 с. / Dzhayn KK, Sharipov KO. Osnovy personalizirovannoy meditsiny: meditsina XXI veka: omiks tekhnologii, novye znaniya, kompetentsii i innovatsii [fundamentals of personalized medicine: medicine of the XXI century: omics technologies, new knowledge, competencies and innovations]. Moscow: Littera; 2020. Russian.
5. Дутова Т.И., Пелешенко Е.И. Особенности предиктивного и

прогностического генетического тестирования наследственной предрасположенности к ишемическому инсульту у лиц молодого возраста // Прикладные информационные аспекты медицины. 2018. Т. 21, № 4. С. 147–164 / Dutova TI, Peleshenko EI. Osobennosti prediktivnogo i prognosticheskogo geneticheskogo testirovaniya nasledstvennoy predispozitsii k ishemicheskomu insul'tu u lits molodogo vozrasta [Features of predictive and prognostic genetic testing of hereditary predisposition to ischemic stroke in young people]. Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny. 2018;21(4):147-64. Russian.

6. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики: методические рекомендации / под. ред. Д.Р. Хасановой, В.И. Данилова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 352 с. / Insul't. Sovremennye podkhody diagnostiki, lecheniya i profilaktiki: metodicheskie rekomendatsii / pod. red. D.R. Khasanovoy, V.I. Danilova. 2-e izd., pererab. i dop. [Stroke. Modern approaches to diagnosis, treatment and prevention: methodological recommendations / ed. by D.R. Khasanova, V.I. Danilova. 2nd ed., reprint. and add.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. Russian.

7. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей / Пирадов М.А., Максимов М.Ю. [и др.]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 272 с. / Piradov MA, Maksimov MYu, et al. Insul't: poshagovaya instruktsiya. Rukovodstvo dlya vrachei [Stroke: step-by-step instructions. A guide for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. Russian.

8. Инсульт: Руководство для врачей / Под. ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. 400 с. / Insul't: Rukovodstvo dlya vrachei / Pod. red. L.V. Stakhovskoy, S.V. Kotova [Stroke: A guide for doctors / Edited by L.V. Stakhovskaya, S.V. Kotova]. Moscow: ООО «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informa-tsionnoe agens'tvo»; 2014. Russian.

9. Парфёнов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. 288 с. / Parfenov VA, Khasanova DR. Ishemicheskii insul't [Ischemic stroke]. Moscow: ООО «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agens'tvo»; 2012. Russian.

10. Пизов Н.А., Скачкова О.А., Пизова Н.В., Баранова Н.С. Традиционные и редкие причины ишемического инсульта у лиц 18–50 лет // Consilium Medicum. 2021. Т. 23. №2. С. 122–126. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200651 / Pizov NA, Skachkova OA, Pizova NV, Baranova NS. Traditsionnye i redkie prichiny ishemicheskogo insul'ta u lits 18–50 let [Traditional and rare causes of ischemic stroke in persons aged 18–50 years]. Consilium Medicum. 2021; 23(2):122-6. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200651. Russian.

11. Цыганенко О.В., Волкова Л.И., Алашеев А.М. Клинические особенности ишемических инсультов в молодом возрасте при носительстве полиморфизма метионин-синтазы-редуктазы A66G // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021. Т. 13, №4. С. 25–29. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-25-29 / Tsyganenko OV, Volkova LI, Alasheev AM. Klinicheskie osobennosti ishemicheskikh insul'tov v molodom vozraste pri nosi-tel'stve polimorfizma metionin-sintazy-reduktazy A66G [Clinical features of ischemic strokes at a young age with the carrier polymorphism of methionine synthase-reductase A66G]. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika. 2021;13(4):25-9. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-25-29. Russian.

12. Эверстова Т.Е., Николаева Т.Я. Проблемы аспиринорезистентности во вторичной профилактике ишемического инсульта // Вестник Северо-Восточного Федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки». 2021. № 1. С. 33–40 / Everstova TE, Nikolaeva TYa. Problemy aspirinorezistentnosti vo vtorichnoy profilaktike ishemicheskogo insul'ta [Problems of aspirin resistance in secondary prevention of ischemic stroke]. Vestnik Severo-Vostochnogo Federal'nogo universiteta imeni M.K. Ammosova. Seriya «Meditsinskie nauki». 2021;1:33-40. Russian.

Библиографическая ссылка:

Дутова Т.И., Банин И.Н., Ермоленко Н.А. Разработка «матрицы» для оценки динамики и прогноза восстановления при ишемическом инсульте у лиц молодого возраста в зависимости от генетического полиморфизма // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 18–22. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-18-22. EDN LEPIXE.

Bibliographic reference:

Dutova TI, Banin IN, Ermolenko NA. Razrabotka «matritsy» dlya otsenki dinamiki i prognoza vosstanovleniya pri ishemicheskome insul'te u lits molodogo vozrasta v zavisimosti ot geneticheskogo polimorfizma [Matrix development for the assessment of the dynamics and prognosis of recovery from ischemic stroke in young people, depending on genetic polymorphism]. Journal of New Medical Technologies. 2023;3:18-22. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-18-22. EDN LEPIXE. Russian.

УДК: 612.821 DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-23-25 EDN KVEMQK



ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

П.Ю. ПРОХОРОВ, Л.В. ПУТИЛИН, Т.Н. КОЖЕВНИКОВА

ФГБОУ ВО Тульский государственный университет, Медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. Цель работы – изучение влияния коронавирусной инфекции на уровень тревожности и депрессии у молодых людей. **Материалы и методы исследования.** Весной 2022 года в рамках занятий по пропедевтике внутренних болезней 163 студента (111 девушек и 52 юноши 2-3 курсов медицинского института ТулГУ, средний возраст $21,5 \pm 2,8$ и $21,3 \pm 1,7$ лет соответственно) заполнили анкету, где отметили факт перенесения/отсутствия коронавирусной инфекции, а также оценили свой уровень тревожности и депрессии. Для оценки уровня тревожности и депрессии применялась госпитальная шкала тревожности и депрессии (HADS; A.S. Sigmond, R.P. Snaith, 1983). **Результаты и их обсуждение.** Средний балл шкалы HADS был выше у переболевших девушек ($12,1 \pm 0,9$ балла) в сравнении с не болевшими студентками ($9,6 \pm 0,9$ балла при $p=0,03$). В свою очередь, у юношей этот показатель составил $11,3 \pm 1,3$ и $7,8 \pm 1,1$ балла соответственно ($p<0,05$). Уровень депрессии был ниже у не болевших девушек по сравнению с девушками, перенесших заболевание ($4,3 \pm 0,5$ б и $5,5 \pm 0,5$ балла при $p<0,05$). Выраженность тревожности также оказалась ниже среди не болевших студентов: $5,4 \pm 0,4$ балла и $6,5 \pm 0,5$ балла при $p<0,05$. Среди юношей достоверные различия наблюдались только в уровне депрессии ($3,7 \pm 0,6$ балла у не болевших и $6,1 \pm 0,8$ балла у переболевших; $p=0,03$). **Заключение.** Новая коронавирусная инфекция способна негативно влиять на психическое здоровье молодых людей.

Ключевые слова: депрессия, тревожность, студенты, COVID-19.

PSYCHOEMOTIONAL STATUS OF MEDICAL STUDENTS AFTER COVID-19

P.YU. PROKHOROV, L.V. PUTILIN, T.N. KOZHEVNIKOVA

Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. The aim of the work was to study the influence of coronavirus infection on the level of anxiety and depression in young people. **Materials and Methods.** In the spring of 2022, 163 students of 2-3 years (111 girls and 52 boys) in the classes of propaedeutics of internal medicine filled in the questionnaire, where the fact of having had/not having had coronavirus infection as well as their anxiety and depression levels were noted. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; A.S. Sigmond, R.P. Snaith, 1983) was used to assess the level of anxiety and depression. **Results.** The mean score of the HADS scale was higher in those with Covid-19 females (12.1 ± 0.9) compared with those without (9.6 ± 0.9 at $p=0.03$). In turn, this index was 11.3 ± 1.3 and 7.8 ± 1.1 , respectively (at $p<0.05$) in males. Depression levels were lower in non-disease-exposed females compared with disease-exposed female (4.3 ± 0.5 and 5.5 ± 0.5 at $p<0.05$). Anxiety severity was also lower among the female students who had not been ill: 5.4 ± 0.4 and 6.5 ± 0.5 at $p<0.05$. Significant differences in males were observed only in the level of depression (3.7 ± 0.6 among the healthy and 6.1 ± 0.8 among the once-infected at $p=0.03$). **Conclusion.** A new coronavirus infection is capable of adversely affecting the mental health of young people.

Keywords: depression, anxiety, students, COVID-19.

Введение. Последствия новой коронавирусной инфекции могут выражаться в психосоматических расстройствах, в том числе в нарушении функционирования отдельных органов или целых систем организма, с чем уже сталкиваются врачи разных специальностей в лечебных учреждениях всех профилей [3]. В свою очередь, информационное сопровождение пандемии COVID-19 может усиливать выраженность тревоги и беспокойства [1].

Постковидные проявления могут в том числе негативно отражаться и на психическом здоровье студентов. Шкала депрессии и тревожности HADS (A.S. Sigmond, R.P. Snaith, 1983) способна выявить и оценить влияние на психоэмоциональное состояние студентов самой инфекции, а также связанных с нею ограничений [2].

Подобные исследования представляются очень

важными: во время пандемии COVID-19 студенты тайваньского университета медицины чаще всего указывали депрессию (52%), страх (41%), тревожность (32%), а также стресс (30%) и нарушения сна (27%) как основные факторы, снизившие их уровень здоровья [6].

Подобные влияния пандемии обнаруживались и в Ливане: дистанционное обучение на онлайн-платформах увеличило уровень эмоциональных расстройств среди студентов, что выразилось в существенной корреляции удовлетворенности обучающихся с выраженностью депрессии, тревоги и стресса [5].

Высокая ответственность за будущих пациентов, профессиональное выгорание ещё до первого дежурства, а также ежедневный стресс от недосыпания делают студентов медицинских университетов особенно уязвимой группой для возникновения ментальных

расстройств [4], именно поэтому своевременное выявление изменений в психоэмоциональной сфере молодых врачей является актуальной задачей.

Целью работы явилось изучение влияния коронавирусной инфекции на уровень тревожности и депрессии у молодых людей.

Материалы и методы исследования. Весной 2022 года в рамках занятий по пропедевтике внутренних болезней 163 студента (111 девушек (Д) и 52 юноши (Юн), средний возраст $21,5 \pm 2,8$ и $21,3 \pm 1,7$ лет соответственно) 2-3 курсов медицинского института ТулГУ заполнили анкету, где отметили факт перенесения/отсутствия коронавирусной инфекции, а также оценили свой уровень тревожности и депрессии. Для оценки уровня тревожности и депрессии применялась госпитальная шкала тревожности и депрессии (HADS; A.S. Sigmond, R.P. Snaith, 1983), в которой отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии принимаются при сумме баллов меньше 7, субклинически выраженная тревога или депрессия – от 8 до 10 баллов, а клинически выраженная тревога или депрессия – больше 11 баллов [7].

Статистическая обработка выполнялась с использованием MS Office Excel 2016 и включала описательную статистику, двухвыборочный *t*-тест с различными дисперсиями. Данные представлены как $M \pm m$. Достоверность различий между группами оценивали по *t*-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В зависимости от наличия инфекции в анамнезе все студенты были разделены на четыре группы: перенесших COVID-19 (55 Д и 26 Юн) и не подвергшихся инфекции COVID-19 (56 Д и 26 Юн). Длительность заболевания юношей и девушек достоверно не различалась и составила, соответственно, $10,6 \pm 0,8$ и $10,8 \pm 0,6$ дней.

Средний балл шкалы HADS был выше у переболевших Д ($12,1 \pm 0,9$ б) в сравнении с не болевшими Д ($9,6 \pm 0,9$ б при $p = 0,03$). В свою очередь, у Юн этот показатель составил $11,3 \pm 1,3$ б и $7,8 \pm 1,1$ б соответственно (при $p < 0,05$).

Уровень депрессии был ниже у не болевших Д по сравнению с Д, перенесших заболевание ($4,3 \pm 0,5$ б и $5,5 \pm 0,5$ б при $p < 0,05$). Выраженность тревожности также оказалась ниже среди не болевших студенток и составила $5,4 \pm 0,4$ и $6,5 \pm 0,5$ б ($p < 0,05$). Среди Юн достоверные различия наблюдались только в уровне депрессии: $3,7 \pm 0,6$ б у не болевших и $6,1 \pm 0,8$ б у перенесших COVID-19; $p = 0,03$ (табл. 1).

Клинически выраженные признаки депрессии (11 баллов и выше) чаще встречались у студентов, перенесших коронавирусную инфекцию (у 15%; 8/55 Д и 23%; 6/26 Юн), а среди не болевших – у 5% (3/56) Д и 4% (1/26) Юн соответственно ($p < 0,05$). Сумма баллов по шкале депрессии не превышала 7 баллов у 92% (52/56) не болевших девушек (без клинических проявлений), а среди перенесших инфекцию девушек – лишь у 73%; 40/55 ($p = 0,07$; тенденция к достоверности).

При изучении отдельных проявлений тревоги и депрессии было обнаружено, что Д, перенесшие COVID-19, чаще указывали, что совсем не испытывают чувство бодрости (47%; 26/55), в сравнении с не болевшими студентками (29%; 16/56 при $p = 0,04$). Не болевшие COVID-19 Юн реже отмечали наличие беспокойных и тревожных мыслей (12%; 3/26), в то время как болевшие – в 35%; 9/26 случаев ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1

Показатели баллов шкалы HADS у студентов с разным анамнезом COVID-19, $M \pm m$

	Девушки, n=111		Юноши, n=52	
	Перенесшие COVID-19, n=55	Не болевшие COVID-19, n=56	Перенесшие COVID-19, n=26	Не болевшие COVID-19, n=26
HADS, баллы	$12,1 \pm 0,9$	$9,6 \pm 0,9^*$	$11,3 \pm 1,3$	$7,8 \pm 1,1^*$
Уровень депрессии, баллы	$4,3 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,5^*$	$3,7 \pm 0,6$	$6,1 \pm 0,8^*$
Уровень тревожности, баллы	$5,4 \pm 0,4$	$6,5 \pm 0,5^*$	$5,2 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,6$

Примечание: $p < 0,05^*$ – достоверность различий между перенесшими COVID-19 и не болевшими студентами (*t*-критерий Стьюдента)

Таблица 2

Распространенность клинически выраженной и субклинической депрессии среди студентов, а также отдельных проявлений тревожности, %

	Девушки, n=111		Юноши, n=52	
	Перенесшие COVID-19, n=55	Не болевшие COVID-19, n=56	Перенесшие COVID-19, n=26	Не болевшие COVID-19, n=26
Уровень депрессии >11 баллов	15	5*	23	4*
Уровень депрессии <7 баллов	73	92*	70	92
Отсутствие чувства бодрости	47	29*	11	7
Наличие беспокойных мыслей	32	26	35	12*

Примечание: $p < 0,05^*$ – достоверность различий между перенесшими COVID-19 и не болевшими студентами (*t*-критерий Стьюдента)

Корреляционный анализ не выявил связей проявлений тревоги и депрессии с длительностью заболевания у молодых людей.

Выводы. Новая коронавирусная инфекция способна негативно влиять на психическое здоровье молодых людей. Уровень тревожности и депрессии был выше у студентов, перенесших COVID-19. Вне зависимости от пола клинически выраженные признаки депрессии чаще встречались у переболевших студентов.

Литература / References

1. Голубева Н.В., Иванов Д.В., Троицкий М.С. Панические расстройства во внутрисемейных отношениях, как последствия воздействия коронавирусной инфекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №2. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/1-5.pdf> (дата обращения 24.04.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16629 / Golubeva NV, Ivanov DV, Troitsky MS. Panicheskie rasstrojstva vo vnutrisemejnyh otnoshenijah, kak posledstviya vozdejstviya koronavirusnoj infekcii (obzor literatury) [Panic disorders in family relations as consequences of the coronavirus effects (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Apr 24];2 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/1-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16629.
2. Игнатенков К.А., Соболенкова В.С., Федоров С.Ю., Атышева В.С., Грачев Р.В. Курение в среде студентов-медиков // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №2. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-2/1-2.pdf> (дата обращения: 17.03.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-2-1-2. EDN RFSIIT / Ignatenkov KA, Sobolenkova VS, Fedorov SY, Atyasheva VS, Grachev RV. Kurenje v srede studentov-medikov [Smoking among medical students]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Mar 17];2 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-2/1-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-2-1-2. EDN RFSIIT.
3. Назарьев Н.В., Чахнашвили М.Л., Иванов Д.В., Личук А.Н., Колтунов А.Н. Психосоматические расстройства после вспышки коронавирусной инфекции (клинические случаи) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №3. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-3/1-1.pdf> (дата обращения 08.05.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16640 / Nazariyev NV, Chakhnashvili ML, Ivanov DV, Lischuk AN, Koltunov AN. Psihosomaticheskie rasstrojstva posle vspyshki koronavirusnoj infekcii (klinicheskie sluchai) [Psychoso-

matic disorders after an outbreak of coronavirus infection (clinical cases)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 May 08];3 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-3/1-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16640.

4. Dyrbye L.N., Thomas M.R., Shanafelt T.D. Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among U.S. and Canadian medical students // Acad Med. 2006. Vol. 81, N4. P. 354-373. DOI: 10.1097/00001888-200604000-00009 / Dyrbye LN, Thomas MR, Shanafelt TD. Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among U.S. and Canadian medical students. Acad Med. 2006;81(4):354-73. DOI: 10.1097/00001888-200604000-00009.

5. Fawaz M., Samaha A. E-learning: Depression, anxiety, and stress symptomatology among Lebanese university students during COVID-19 quarantine // Nurs Forum. 2021. Vol. 56, N1. P. 52-57. DOI: 10.1111/nuf.12521 / Fawaz M, Samaha A. E-learning: Depression, anxiety, and stress symptomatology among Lebanese university students during COVID-19 quarantine. Nurs Forum. 2021;56(1):52-7. DOI: 10.1111/nuf.12521.

6. Mulyadi M., Tonapa S.I., Luneto S., Lin W.T., Lee B.O. Prevalence of mental health problems and sleep disturbances in nursing students during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis // Nurse Educ Pract. 2021. Vol. 57. P. 103228. DOI: 10.1016/j.nepr.2021.103228 / Mulyadi M, Tonapa SI, Luneto S, Lin WT, Lee BO. Prevalence of mental health problems and sleep disturbances in nursing students during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. Nurse Educ Pract. 2021;57:103228. DOI: 10.1016/j.nepr.2021.103228.

7. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // Acta Psychiatr Scand. 1983. Vol. 67, N6. P. 361-370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x / Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361-70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

Библиографическая ссылка:

Прохоров П.Ю., Путилин Л.В., Кожевникова Т.Н. Психозоматическое состояние студентов медицинского института, перенесших COVID-19 // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 23–25. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-23-25. EDN KVEMQK.

Bibliographic reference:

Prokhorov PYu, Putilin LV, Kozhevnikova TN. Psikhoemotsional'noe sostoyanie studentov meditsinskogo instituta, perenesshikh COVID-19 [Psychoemotional status of medical students after COVID-19]. Journal of New Medical Technologies. 2023;3:23-25. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-23-25. EDN KVEMQK. Russian.

УДК: 611.1 DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-26-33 EDN QXGMIP

ПРОГНОЗ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА

Т.И. ДУТОВА*, Н.А. ЕРМОЛЕНКО**

*БУЗ Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1»,
пр-т Патриотов, д. 23, г. Воронеж, 394065, Россия

**ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394622, Россия

Аннотация. Введение. Важной проблемой современной ангионеврологии является цереброваскулярная патология у лиц молодого возраста. Рост распространённости инфаркта мозга у лиц молодого возраста приводит к значительному ограничению жизнедеятельности и инвалидизации самой трудоспособной части населения. **Цель исследования:** Установить вклад факторов, выбранных среди генов-кандидатов тромбофильного спектра, иммунного ответа, тонуса сосудов для определения возраста инфаркта мозга, разработать методы первичной и вторичной профилактики заболевания. **Материалы и методы.** Проанализированы генетические, клинические и лабораторные результаты обследования 280 человек. I группу составили пациенты с ишемическим инсультом ($n=180$) в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст $33,4\pm 6,57$, в том числе 38 пациентов испытали повторный ишемический инсульт. II группа – пациенты с ишемическим инсультом ($n=50$) в возрасте от 52 до 100 лет (средний возраст $73,4\pm 8,24$ года). Группу контроля – III группа, составили практически здоровые лица ($n=50$) в возрасте от 20 до 43 лет (средний возраст $31,5\pm 5,82$ год). Всем пациентам выполняли компьютерную томографию головного мозга, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, эхокардиографию. Всем исследуемым однократно выполнены анализы венозной крови для выявления генетических полиморфизмов системы гемостаза, иммунного ответа, эндотелиальной функции, липидного обмена. **Результаты и их обсуждение.** Значимыми генами в развитии инфаркта мозга в более молодом возрасте из группы тонуса сосудов являются: рецептора ангиотензина *AGTR1* ($p=0,0002$), ангиотензиногена *AGT1* ($p=0,0007$), ангиотензинпревращающего фермента *ACE* ($p=0,0000$), G-белка бета 3 *GNB3* ($p=0,0043$), синтазы оксида азота *NOS3* ($p=0,0031$), ренина *REN* ($p=0,0000$), альфа - аддукцина *ADD1* ($p=0,0001$). Значимыми генами в развитии инфаркта мозга в более молодом возрасте из группы иммунного ответа являются все исследуемые полиморфизмы. Значимыми генами в развитии инфаркта мозга в более молодом возрасте из группы полиморфизмов, контролирующего уровень гомоцистеина являются: метионин синтазы *MTR* ($p=0,0001$), метионин синтазы редуктазы *MTRR* ($p=0,0000$), метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* ($p=0,0078$). Патологические аллели на уровне гена аполипопротеина, контролирующего липидный обмен не влияли статистически значимо на возраст инфаркта мозга. Значимыми генами в развитии инфаркта мозга в более молодом возрасте из группы полиморфизмов, контролирующих систему гемостаза являются: протромбин *PTT* ($p=0,0089$), фактора V, Лейденская мутация ($p=0,0038$), фибриногена *FGB* ($p=0,0062$), ингибитора активатора плазминогена *PAI-1* ($p=0,0000$), тромбоцитарного рецептора фибриногена *GP III*, контролирующего аспиринорезистентность ($p=0,0000$), интегрин альфа-2 *GPIa* ($p=0,0000$). **Заключение.** Из группы генов гемостаза практическое значение имеет ген тромбоцитарного рецептора фибриногена *GP III*, контролирующий аспиринорезистентность, при выявлении мутации, необходимо назначить другой антиагрегант. При выявлении патологических полиморфизмов во всех остальных генах системы гемостаза – контроль, коррекция коагулограммы. При выявлении патологического полиморфизма на уровне гена синтазы оксида азота *NOS3* – необходимо назначение препаратов, улучшающих работу тонуса сосудов. При выявлении мутаций в генах системы PAAC, при реализации артериальной гипертензии, необходим фармакогенетический подход к назначению гипотензивных препаратов. При выявлении патологических полиморфизмов, контролирующих уровень гомоцистеина, при выявлении повышения в крови, необходима коррекция данного показателя. Изучение распространенности полиморфных вариантов генов различных систем, вовлеченных в патогенез ишемического инсульта в различных популяциях, позволит выявить наиболее значимые для данного мультифакторного заболевания.

Ключевые слова: ишемический инсульт, молодой возраст, возраст инфаркта мозга, генетический полиморфизм, мутации.

PROGNOSIS OF PROBABILITY OF BRAIN INFARCTION IN YOUNG PATIENTS DEPENDING ON GENETIC
POLYMORPHISM

T.I. DUTOVA*, N.A. ERMOLENKO**

*Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care № 1, 23 Prospekt Patriotov, Voronezh 394065, Russia

**Voronezh State Medical University; 10 Studencheskaya Str., Voronezh, 394622, Russia

Abstract. Introduction. An important problem of modern angioneurology is cerebrovascular pathology in young people. The increase in the prevalence of brain infarction in young people leads to a significant restriction of vital activity and disability of the most able-bodied population. **The purpose of the study:** to determine the contribution of factors selected among candidate genes of the thrombophilic spectrum, the immune response, and the vascular tone to determine the age of a brain infarction, to develop methods of primary and secondary prevention of the pathology. **Materials and methods.** The genetic, clinical and laboratory results of the examination of 280 people have been analyzed. Group I consisted of patients with ischemic stroke ($n=180$) aged 22 to 45 years (mean age 33.4 ± 6.57 , including 38 patients who experienced repeated ischemic stroke. Group II included patients with ischemic stroke ($n=50$)

aged 52 to 100 years (mean age 73.4 ± 8.24 years). The control group - group III, consisted of practically healthy individuals ($n=50$) aged 20 to 43 years (average age 31.5 ± 5.82 years). All patients underwent computed tomography of the brain, ultrasound examination of the brachiocephalic arteries, and echocardiography. All the subjects underwent venous blood tests once to identify genetic polymorphisms of the hemostasis system, the immune response, the endothelial function, and the lipid metabolism. **Results.** The significant genes in the development of brain infarction at a younger age from the vascular tone group are angiotensin receptor IIAGTR1 ($p=0.0002$), angiotensinogen AGT1 ($p=0.0007$), angiotensin converting enzyme ACE ($p=0.0000$), G-protein beta 3 GNB3 ($p=0.0043$), nitric oxide synthase NOS3 ($p=0.0031$), renin REN ($p=0.0000$), alpha-adducine ADD1 ($p=0.0001$). The significant genes in the development of brain infarction at a younger age from the immune response group are all the polymorphisms studied. The significant genes in the development of cerebral infarction at a younger age from the group of polymorphisms controlling homocysteine levels are methionine synthase MTR ($p=0.0001$), methionine synthase reductase MTRR ($p=0.0000$), and methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR ($p=0.0078$). The pathological alleles at the level of the apolipoprotein gene controlling lipid metabolism did not significantly affect the age of brain infarction. The significant genes in the development of cerebral infarction at a younger age from the group of polymorphisms controlling the hemostasis system are prothrombin PTT ($p=0.0089$), factor V, Leiden mutation ($p=0.0038$), fibrinogen FGB ($p=0.0062$), plasminogen activator inhibitor PAI-1 ($p=0.0000$), platelet receptor fibrinogen GP III controlling aspirin resistance ($p=0.0000$), and integrin alpha-2 GPIa ($p=0.0000$). **Conclusion.** From the group of hemostasis genes, the GP III platelet fibrinogen receptor gene, which controls aspirin resistance, is of practical importance. If a mutation is detected, the other antiplatelet agent should be prescribed. When pathological polymorphisms are detected in all other genes of the hemostasis system, control and correction of the coagulogram should be performed. If pathological polymorphism is detected at the level of the nitric oxide synthase gene NOS3, it is necessary to prescribe drugs that improve the functioning of vascular tone. When detecting mutations in the genes of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), in arterial hypertension, a pharmacogenetic approach to the appointment of antihypertensive drugs is necessary. When detecting pathological increase of polymorphisms in blood that control the homocysteine level, a correction of this indicator is necessary. The study of the prevalence of polymorphic variants of various systems genes involved in the pathogenesis of ischemic stroke in various populations will reveal the most significant ones for this multifactorial pathology.

Keywords: ischemic stroke, young age, age of brain infarction, genetic polymorphism, mutations.

Введение. Важной проблемой современной ангионеврологии является развитие цереброваскулярной патологии у лиц молодого возраста. Рост распространённости инфаркта мозга в этой возрастной категории приводит к значительному ограничению жизнедеятельности и инвалидизации самой трудоспособной части населения [1,2,11,25]. Развитие инсультов тесно связано с наследственной предрасположенностью, особенностями образа жизни и наличием факторов риска. Основными причинами развития цереброваскулярных заболеваний являются *артериальная гипертензия* (АГ), сахарный диабет, гиперхолестеринемия, заболевания сердца, курение, злоупотребление алкоголем, ожирение. Согласно статистике, около 3% всех инсультов развивается вследствие более редких причин [3]. Драматическое бремя «молодых» инсультов может быть объяснено, по крайней мере частично, увеличением числа основных сосудистых факторов риска (ФР) инсульта у молодежи [10,13]. Наличие инсульта в семейном анамнезе повышает риск приблизительно на 30% [7]. Риск инсульта у монозиготных близнецов в 1,65 раза выше, чем у гетерозиготных [4]. Наследственность оказывает влияние на возраст возникновения и подтип инсульта [17,26].

У более молодых пациентов выше вероятность наличия близкого родственника с инсультом [24], а у женщин с инсультом более вероятно наличие отягощенного по инсульту семейного анамнеза, чем у мужчин [5]. В то же время этиология примерно 20-30% случаев инсульта у молодых людей остается неясной [18,35]. Поэтому подгруппа молодых пациентов, перенесших *ишемический инсульт* (ИИ), должна быть обеспечена расширенным медицинским обследованием с включением методов генотипирования,

цель которых – разработка персонализированных мер первичной и вторичной профилактики [4,7,10,17].

Цель исследования – установить вклад факторов, выбранных среди генов-кандидатов тромбофильного спектра, иммунного ответа, тонуса сосудов для определения возраста инфаркта мозга, разработать методы первичной и вторичной профилактики заболевания.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнялось в Воронежской городской клинической больнице скорой медицинской помощи № 1 в период с 2015 по 2021 годы (6 лет). Для отбора пациентов были разработаны критерии включения и исключения.

Критерии включения: возраст пациента от 18 до 100 лет, клинически подтвержденный диагноз «Инфаркт мозга» (МКБ 10-I63); наличие информированного согласия на участие исследовании.

Критерии исключения: наличие общесоматических заболеваний в стадии обострения, онкологической патологии.

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование вошло 280 пациентов. В зависимости от возраста установления клинического диагноза «ишемический инсульт» все пациенты распределены по группам. I группу составили пациенты с ИИ ($n=180$) в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст $33,4 \pm 6,57$, женщины 55%, мужчины 45%), в том числе 38 пациентов (21,11 %) испытали повторный ИИ. II группа – пациенты с ИИ ($n=50$) в возрасте от 52 до 100 лет (средний возраст $73,4 \pm 8,24$ года, женщины 70%, мужчин 30%).

Группу контроля – III группа, составили практически здоровые лица ($n=50$) в возрасте от 20 до

43 лет (средний возраст $31,5 \pm 5,82$ год), в том числе 45% женщин, 55% мужчин).

Всем пациентам выполняли компьютерную томографию (КТ) головного мозга на компьютерном томографе *Revolution EVO* (64 среза), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗДС БЦА), эхокардиографию на аппарате *Vivid T9/Vivid T8 User Manual*.

Анализ крови для выявления генетических полиморфизмов выполняли с помощью полимеразной цепной реакции в г. Санкт-Петербурге в лаборатории «МедЛаб» на амплификаторе «Терцик» от ООО ДНК-технология, амплификаторе с оптическим модулем *CFX96* от «Bio-Rad».

Тяжесть клинического течения оценивалась по шкале *NIHSS*.

Оценку достоверности различий показателей между группами выполняли с использованием непараметрического критерия Фишера. Статистически значимыми считали значения при более чем 95% вероятности ($p < 0,05$) различий. Для оценки значимости влияния генетических факторов на прогноз развития инсульта в группах исследования использовали множественный дисперсионный анализ (*ANOVA*).

Работа поддержана грантами Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (УМНИК 2019, 2015 годы).

Таблица 1

Результаты дисперсионного анализа влияния набора исследованных генов, контролирующих тонус сосудов на возраст развития инфаркта мозга

Регулируемый фактор	Название гена	Сумма квадратов	Степень свободы	Среднеквадратическое отклонение	Распределение Фишера	Уровень значимости (p)
Тонус сосудов	рецептора ангиотензина <i>IIAGTR1 (A1166C)</i>	4171,66	2	2085,83	8,71	0,0002
	ангиотензиногена <i>AGT1 (Met235 Thr)</i>	3590,99	2	1795,49	7,50	0,0007
	ангиотензинпревращающего фермента <i>ACE(Ins/Del)</i>	8121,15	2	4060,57	16,96	0,0000
	G-белка бета 3 <i>GNB3 (C 825T)</i>	2678,09	2	1339,05	5,59	0,0043
	синтазы оксида азота <i>NOS3 (4b/4a)</i>	2842,52	2	1421,26	5,94	0,0031
	ренина <i>REN (C-5312T)</i>	6696,25	2	3348,12	13,98	0,0000
	альдостеронсинтазы <i>CYP11B2(C-344T)</i>	1130,34	2	565,169	2,36	0,0967
	альфа - аддуцина <i>ADD1 (Gly460 Trp)</i>	4820,53	2	2410,27	10,07	0,0001

Результаты и их обсуждение. Значимыми генами в развитии инфаркта мозга в более молодом возрасте из группы тонуса сосудов являются: рецептора ангиотензина *IIAGTR1* ($p=0,0002$), ангиотензиногена *AGT1* ($p=0,0007$), ангиотензинпревращающего

фермента *ACE* ($p=0,0000$), G-белка бета 3 *GNB3* ($p=0,0043$), синтазы оксида азота *NOS3* ($p=0,0031$), ренина *REN* ($p=0,0000$), альфа - аддуцина *ADD1* ($p=0,0001$) (табл. 1).

Значимыми генами в развитии инфаркта мозга в более молодом возрасте из группы иммунного ответа являются все исследуемые полиморфизмы (табл. 2).

Значимыми генами в развитии инфаркта мозга в более молодом возрасте из группы полиморфизмов, контролирующих уровень гомоцистеина являются: метионин синтазы *MTR* ($p=0,0001$), метионин синтазы редуктазы *MTRR* ($p=0,0000$), метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* ($p=0,0078$). Патологические аллели на уровне гена аполипопротеина, контролирующего липидный обмен не влияли статистически значимо на возраст инфаркта мозга (табл. 3).

Таблица 2

Результаты дисперсионного анализа влияния набора генов иммунного ответа факторов на возраст развития инфаркта мозга

Регулируемый фактор	Название гена	Сумма квадратов	Степень свободы	Среднеквадратическое отклонение	Распределение Фишера	Уровень значимости (p)
Иммунный ответ	трансформ. Фактора роста бета-1 <i>TGFb1 (Leu10Pro)</i>	4153,73	2	2076,86	8,67	0,0002
	интерлейкина -1b <i>IL-1b (C-511T)</i>	13563,1	2	6781,54	28,32	0,0000
	интерлейкина - 6 <i>IL-6 (G-174 C)</i>	2350,37	2	1175,19	4,91	0,0082
	интерлейкина - 10 <i>IL-10 (A-1082G)</i>	18679,3	2	9339,64	39,01	0,0000
	фактора некроза опухоли альфа <i>TNFA(G-308A)</i>	1429,32	2	714,659	2,98	0,0525
	фактора некроза опухоли альфа <i>TNFA(G-238A)</i>	2670,02	2	1335,01	5,58	0,0043

Значимыми генами в развитии инфаркта мозга в более молодом возрасте из группы полиморфизмов, контролирующих систему гемостаза являются: протромбина *PTT* ($p=0,0089$), фактора V, Лейденская мутация ($p=0,0038$), фибриногена *FGB* ($p=0,0062$), ингибитора активатора плазминогена *PAI-1* ($p=0,0000$), тромбоцитарного рецептора фибриногена *GP III*, контролирующего аспиринорезистентность ($p=0,0000$), интегрин альфа-2 *GPIa* ($p=0,0000$) (табл. 4).

Таблица 3

Результаты дисперсионного анализа влияния набора генов, контролирующих уровень гомоцистеина, липидный обмен на возраст развития инфаркта мозга

Регулируемый фактор	Название гена	Сумма квадратов	Степени свободы	Среднеквадратическое отклонение	Распределение Фишера	Уровень значимости (p)
Метаболизм гомоцистеина	метионин синтазы <i>MTR (A2756G)</i>	4834,89	2	2417,44	10,10	0,0001
	метионин синтазы редуктазы <i>MTRR(A66G)</i>	14082,1	2	7041,04	29,41	0,0000
	метилентетрагидрофолатредуктазы <i>(MTHFR) A1298C</i>	2374,61	2	1187,31	4,96	0,0078
	метилентетрагидрофолатредуктазы <i>MTHFR (C677T)</i>	166,981	2	83,4907	0,35	0,7060
Липидный обмен	аполипопротеина <i>ApoE</i>	535,965	2	267,982	1,12	0,3283

Таблица 4

Результаты дисперсионного анализа влияния набора генов системы гемостаза на возраст развития инфаркта мозга

Регулируемый фактор	Название гена	Сумма квадратов	Степени свободы	Среднеквадратическое отклонение	Распределение Фишера	Уровень значимости (p)
Свёртывающая система крови	протромбина <i>PTT (G20210A)</i>	1668,61	1	1668,61	6,97	0,0089
	фактора V, Лейденская мутация <i>(Arg506Gln)</i>	2728,23	2	1364,11	5,70	0,0038
	фибриногена <i>FGG (G-455A)</i>	2489,59	2	1244,8	5,20	0,0062
	ингибитора активатора плазминогена <i>PAI-1 (5G4G)</i>	5165,07	2	2582,53	10,79	0,0000
	тромбоцитарного рецептора фибриногена <i>GP III a (HPA1-1 a\1 b)</i>	6111,6	1	6111,6	25,53	0,0000
	интегрин альфа-2 <i>GPIIa (C807T)</i>	8365,17	2	4182,59	17,47	0,0000
	тканевого активатора плазминогена <i>PLAT (InsDel)</i>	832,519	2	416,259	1,74	0,1781

Если графически представить количество ИИ в зависимости от генетических причин, то большая доля приходится на период от 20-40 лет, наиболее меньшее количество приходится на возраст от 40 до

60 лет, от 60 до 80 лет, на возраст от 80 до 100 лет приходится самое малое количество (рис. 1).

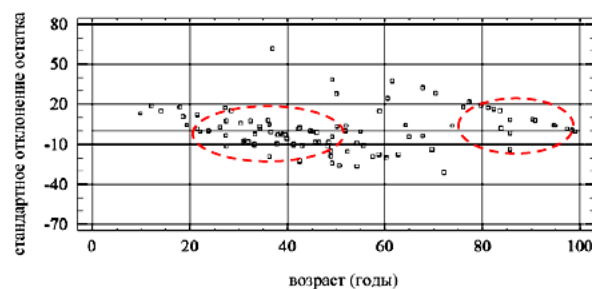


Рис. 1. График рассеяния стандартного отклонения остатка дисперсионной модели влияния набора генетических признаков на возраст развития инфаркта мозга

Клинический пример. Пациент III. 21 год. Жалоб не предъявляет из-за тяжести состояния.

Анамнез заболевания.

В ночь с 23.03.19. на 24.03.19 был в ночном клубе. Принимал алкоголь. Был избит. Утром почувствовал слабость в левых конечностях, позвонил родителям сказал что трудно разговаривать. Вызвана «скорая помощь» доставлен в БСМП 1.

Анамнез жизни. Когда служил в армии после прививки – осложнение гломерулонефрит.

Диагноз – хронический гломерулонефрит мембранозный тип. Леченный сверхвысокими дозами. КС и ЦФ. Нефротический синдром.

Состояние тяжелое. Кровоподтеки. Ссадины лица справа. АД 160\85 см. ЧСС 86 уд. в мин.

Уровень бодрствования – оглушение 2. ШКТ 14 баллов. Речь дизартрична. Отвечает на вопросы односложно. За молоточком не следит. Спонтанного нистагма нет. Левосторонняя гемиплегия. На уколы стоп хуже реагирует слева. Мышечный тонус снижен слева.

Диагноз: Обширный ишемический инсульт от 24.03.19. в бассейне правой средней мозговой артерии вследствие диссекции правой внутренней сонной артерии. Симптоматическая артериальная гипертензия 3 ст. Симптоматическая гипергликемия. Ушибы, ссадины мягких тканей головы.

УЗИ сердца Полости сердца не расширены. Сократимость удовлетворительная. ФВ 71%. Регургитация на митральном клапане 1 ст.

УЗДС БСА Правая БСА заполнена гипоехогенными массами кровотоков регистрируется вдоль задней стенки узкой полоской стенозирующая просвет 65 %. Кровоток в правой ОСА и БСА снижен. Диссекция правой внутренней сонной артерии.

КТ головного мозга – справа в лобной, теменной, височной области, затылочной областях гиподенсная зона 133×56×78 мм с нечеткими контурами плотностью 29-31 Н.

Картина обширного ишемического инсульта в правой гемисфере головного мозга. Отека правой

гемисферы. Костно-травматической патологии костей черепа не выявлено.

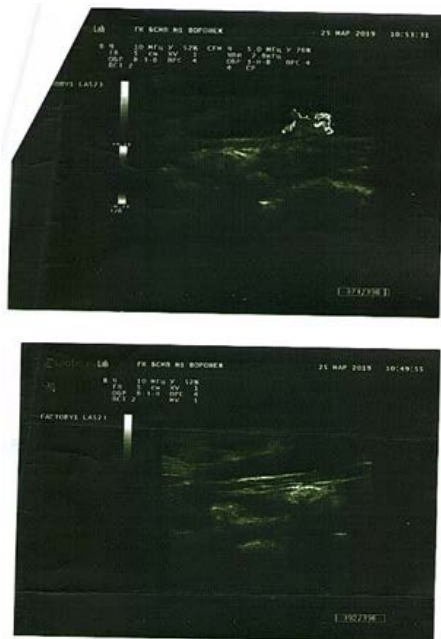


Рис. 2. УЗДС БСА пациента III



Рис. 3. КТ головного мозга пациента III

Гомоцистеин 56 мкмоль/л. (Норма для мужчин 15 мкмоль/л).

Заключение генетика:

- Генетические маркеры тромбофилии высокого риска по исследованным генам выявлены.
- Установлены генетические маркеры умеренного совокупного риска предрасположенности к витамин B6, B12 – зависимой гипергомоцистеинемии. Реализовавшийся избыток гомоцистеина прямым токсическим воздействием повышает коагуляционный потенциал эндотелия, т.е. повышает риск атеросклероза, пролиферативных заболеваний ЖКТ. Реализовавшаяся гипергомоцистеинемия относится к врожденным тромбофилиям высокого риска.

Выявлен генетический маркер патологии тонуса сосудов.

Установлены множественные маркеры предрасположенности к артериальной гипертензии РААС.

Выявлена гипергомоцистеинемия, проведена коррекция. Пациент переведен в ОКБ №1 нейрохирургическое отделение для проведения оперативного лечения – гемикраниотомии.

Гены-кандидаты, влияющие на гемостаз у пациентов с ИИ – фактора V [5], протромбина [18], фибриногена [35], фактора XIII [12,27], фактора фон Виллебранда [32], ингибитора активатора плазминогена-1 [15] являются наиболее изученными на сегодняшний день. Таким образом, изучение влияния полиморфизмов генов, регулирующих систему гемостаза, у пациентов с инсультом является перспективным направлением.

Нами выявлено, что значимыми генами в развитии инфаркта мозга в более молодом возрасте из группы полиморфизмов, контролирующих систему гемостаза являются: протромбина *PTT*, фактора V, Лейденская мутация, фибриногена *FGB*, ингибитора активатора плазминогена *PAI-1*, тромбоцитарного рецептора фибриногена *GP III*, контролирующего аспиринорезистентность, интегрин альфа-2 *GPIa*.

Ген *аполипопротеина E (APOE)*, образует кластер с некоторыми генами *APOC* на длинном плече 19-й хромосомы (19q13.2) и является наиболее изученным в значении повышения риска ИИ. Для гена *APOE* человека выявлены 3 распространенные полиморфные аллели ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), кодирующие 3 изоформы фермента (*E2*, *E3*, *E4*) [6].

Эндотелиальная *NO-синтаза (eNOS)*, которая кодируется геном, расположенным на хромосоме 7q35 (*NOS3*). *NO*, продуцируемый эндотелием играет важную роль в артериях, включая подавление адгезии тромбоцитов и лейкоцитов, расширение сосудов и снижение образования окисленных ЛПНП, что препятствует атерогенезу. Как перспективные рассматриваются полиморфизмы *NOS3 Glu298Asp*, которые связаны с повышенным риском ИИ крупных артерий [20,31]. Анализ полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты семейства *NO-синтаз*, поможет выявить маркеры, связанные с развитием инсульта. Нами выявлена роль синтазы оксида азота *NOS3* в возникновении ишемического инсульта в молодом возрасте.

Большое значение, связанное с риском артериальной гипертензии и инсультом выявлено в полиморфизмах нескольких генов *ренин-ангиотензиновой системы (РААС)*: кодирующие *альдостерон-синтазу (CYP11B2)*, рецептор *ангиотензина II 1-го типа (AT1R)*, *ангиотензиноген (AGT)* и *ангиотензин-превращающий фермент (ACE)* [9,34]. Полиморфизмы *AGT M235T* и *ACE I/D* являются наиболее широко исследованными.

Альдостерон, один из основных эффекторов РААС, регулирует баланс натрия, объем циркулирующей крови и артериальное давление. У человека альдостерон-синтаза кодируется геном *CYP11B2* [34]. Таким образом, не вызывает сомнения важность изучения полиморфизмов генов, кодирующих рецепторы и ферменты РААС, с целью выявления наиболее значимых в патогенезе инсульта.

Нами выявлена высокая значимость нарушений нормальной последовательности аллелей в генах рецептора ангиотензина *11AGTR1*, ангиотензиногена *AGT1*, ангиотензинпревращающего фермента *ACE*, G-белка бета 3 *GNB3*, ренина *REN*, альфа - аддуктина *ADD1* в возникновении ишемического инсульта у лиц молодого возраста.

Провоспалительные цитокины, образующиеся в центральной нервной системе в рамках иммунного ответа, могут участвовать в процессе воспалительного повреждения тканей головного мозга в условиях ишемии. Кроме того, они оказывают важное влияние на процессы нейронального повреждения и репарации [23]. Воспалительная реакция может способствовать флюктуации тромботических масс и острому ИИ. Процесс воспаления играет важную роль как в этиологии, так и в патофизиологии ишемического церебрального повреждения. Провоспалительные цитокины, являющиеся основой иммунного ответа, оказывают значительное влияние на процесс воспалительного повреждения после церебральной ишемии. В настоящее время доказана роль полиморфизмов генов фактора межклеточной адгезии 1, интерлейкинов-1A, 10, 17A, фактора некроза опухоли-α и фосфодиэстеразы в повышении риска развития инсульта [8,19,22,28,29,33]. Таким образом, изучение генетических детерминант, белковые продукты которых играют роль в развитии воспаления при инсульте, позволит улучшить имеющиеся представления об их роли в формировании заболевания. Нами выявлена роль генов иммунного ответа: трансформ. Фактора роста бета-1 *TGFβ1*, интерлейкина-1b *IL-1b*, интерлейкина - 6 *IL-6*, интерлейкина-10 *IL-10*, фактора некроза опухоли альфа *TNFA*, фактора некроза опухоли альфа *TNFA*.

Повышенный уровень гомоцистеина – независимый фактор риска ИИ [21]. Повышение концентрации гомоцистеина ведет к увеличению уровня S-аденозилгомоцистеина, который является ингибитором метилтрансфераз и регулирует процесс метилирования и экспрессии генов. Ключевую роль в снижении активности метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) и повышении уровня гомоцистеина играет полиморфизм гена *MTHFR C677T* [14]. Изучение полиморфизмов, связанных с нарушением работы генов, ответственных за гомеостаз гомоцистеина, позволит не только более детально понять патогенез развития инсульта при повышенном уровне гомоцистеина, но и может помочь предот-

вратить гомоцистеин-индуцированное повреждение клеток у данной категории пациентов. В нашем исследовании показана роль генов, контролирующих уровень гомоцистеина являются: метионин синтазы *MTR*, метионин синтазы редуктазы *MTRR*, метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR*.

Заключение. На основании полученных данных необходима коррекция рекомендаций и принципов диспансеризации лиц молодого возраста, в качестве первичной профилактики и лиц, перенесшим ИИ, в качестве вторичной профилактики. Один из вариантов такой коррекции – разработка и внедрение специальной программы, предупреждающей развитие сосудистых катастроф, основанной на результатах тщательной генетической и биохимической диагностики.

Из группы генов гемостаза практическое значение имеет ген тромбоцитарного рецептора фибриногена *GP III*, контролирующий аспиринорезистентность, при выявлении мутации, необходимо назначить другой антиагрегант. При выявлении патологических полиморфизмов во всех остальных генах системы гемостаза – контроль, коррекция коагулограммы. При выявлении патологического полиморфизма на уровне гена синтазы оксида азота *NOS3* – необходимо назначение препаратов, улучшающих работу тонуса сосудов. При выявлении мутаций в генах системы РААС, при реализации артериальной гипертензии, необходим фармакогенетический подход к назначению гипотензивных препаратов.

При выявлении патологических полиморфизмов, контролирующих уровень гомоцистеина, при выявлении повышения в крови, необходима коррекция данного показателя. Таким образом, изучение распространенности полиморфных вариантов генов различных систем, вовлеченных в патогенез ИИ в различных популяциях, позволит выявить наиболее значимые для данного мультифакторного заболевания.

Литература / References

1. Виберс Д., Фейгин В., Браун Р. Инсульт: клиническое руководство. М.: БИНОМ, 2005. 608 с. / Vibers D, Feygin V, Braun R. Insul't: klinicheskoe rukovodstvo [Stroke: A clinical guide]. Moscow: BINOM; 2005. Russian.
2. Инсульт. Руководство для врачей. Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 488 с. / Insul't. Rukovodstvo dlya vrachey. Pod red. L.V. Stakhovskoy, S.V. Kotova [Stroke. A guide for doctors. Edited by L.V. Stakhovskaya, S.V. Kotov]. Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2018. Russian.
3. Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврология. Справочник практического врача – 13-е изд., перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2020. 880 с. / Levin OS, Shtul'man DR. Nevrologiya. Spravochnik prakticheskogo vracha – 13-e izd., pererab. [Neurology. Handbook of a practical doctor – 13th ed., reprint.]. Moscow: MEDpress-inform; 2020. Russian.
4. Шкловский В.М., Лукашевич И.П., Ременник А.Ю. Роль генетических факторов и связанных с ними нарушений фолатного цикла в развитии ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2016. Т. 116. №8-2. С. 30–32 / Shklovskiy VM, Lukashevich IP, Remennik AYU. Rol' geneticheskikh faktorov i svyazannykh s nimi narusheniy folatnogo tsikla v razvitiy ishemicheskogo insul'ta [A role of genetic factors and related

disorder of the folate cycle in ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(8-2):30-2. Russian.

5. Alhazzani A.A., Kumar A., Selim M. Association between Factor V Gene Polymorphism and Risk of Ischemic Stroke: An Updated Meta-Analysis // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018. Vol. 27, N5. P. 1252–1261 / Alhazzani AA, Kumar A, Selim M. Association between Factor V Gene Polymorphism and Risk of Ischemic Stroke: An Updated Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(5):1252-61.

6. Au A., Griffiths L.R., Irene L., Kooi C.W., Wei L.K. The impact of APOA5, APOB, APOC3 and ABCA1 gene polymorphisms on ischemic stroke: Evidence from a meta-analysis // *Atherosclerosis*. 2017. Vol. 265. P. 60–70 / Au A, Griffiths LR, Irene L, Kooi CW, Wei LK. The impact of APOA5, APOB, APOC3 and ABCA1 gene polymorphisms on ischemic stroke: Evidence from a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017;265:60-70.

7. Cabral N.L., Freire A.T., Conforto A.B. Increase of stroke incidence in young adults in a middle-income country: a 10-year population-based study // *Stroke*. 2017. Vol. 48, N11. P. 2925–2930 / Cabral NL, Freire AT, Conforto AB. Increase of stroke incidence in young adults in a middle-income country: a 10-year population-based study. *Stroke*. 2017;48(11):2925-30.

8. Chen Y.C., Hu F.J., Chen P., Wu Y.R., Wu H.C., Chen S.T., Lee-Chen G.J., Chen C.M. Association of TNF-gene with spontaneous deep intracerebral hemorrhage in the Taiwan population: A case control study // *BMC Neurol*. 2010. Vol. 10. P. 41 / Chen YC, Hu FJ, Chen P, Wu YR, Wu HC, Chen ST, Lee-Chen GJ, Chen CM. Association of TNF-gene with spontaneous deep intracerebral hemorrhage in the Taiwan population: A case control study. *BMC Neurol*. 2010;10:41.

9. Das S., Roy S., Sharma V., Kaul S., Jyothy A., Munshi A. Association of ACE gene I/D polymorphism and ACE levels with hemorrhagic stroke: comparison with ischemic stroke // *Neurol Sci*. 2015. Vol. 36, N1. P. 137–142 / Das S, Roy S, Sharma V, Kaul S, Jyothy A, Munshi A. Association of ACE gene I/D polymorphism and ACE levels with hemorrhagic stroke: comparison with ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2015;36(1):137-42.

10. Ekker M.S., Boot E.M., Singhal A.B. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults // *Lancet Neurol*. 2018. Vol. 17, N9. P. 790–801. Doi: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3 / Ekker MS, Boot EM, Singhal AB. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):790-801. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3.

11. Griffiths D., Sturm J. Epidemiology and Etiology of young stroke. *Stroke research and treatment*, 2011. Article ID 209370. 9 p. / Griffiths D, Sturm J. Epidemiology and Etiology of young stroke. *Stroke research and treatment*; 2011. Article ID 209370.

12. Hanscombe K.B., Traylor M., Hysi P.G., Bevan S., Dichgans M., Rothwell P.M., Worrall B.B., Seshadri S., Sudlow C. Metastroke Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Williams FM, Markus HS, Lewis CM. Genetic Factors Influencing Coagulation Factor XIII B-Subunit Contribute to Risk of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015;46(8):2069-74.

13. Hathidara M.Y., Saini V., Malik A.M. Stroke in the Young: a Global Update // *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019. Vol. 19, N11. P. 91. DOI: 10.1007/s11910-019-1004-1 / Hathidara MY, Saini V, Malik A.M. Stroke in the Young: a Global Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(11):91. DOI: 10.1007/s11910-019-1004-1.

14. He W., Lu M., Li G., Sun Z., Liu D., Gu L. Methylene Tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) rs868014 Polymorphism Regulated by miR-1203 Associates with Risk and Short Term Outcome of Ischemic Stroke // *Cell Physiol Biochem*. 2017. Vol. 41, N2. P. 701–710 / He W, Lu M, Li G, Sun Z, Liu D, Gu L. Methylene Tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) rs868014 Polymorphism Regulated by miR-1203 Associates with Risk and Short Term Outcome of Ischemic Stroke. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(2):701-10.

15. Hu X., Zan X., Xie Z., Li Y., Lin S., Li H., You C. Association Between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Genetic Polymorphisms and Stroke Susceptibility // *Mol Neurobiol*. 2017. Vol. 54, N1. P. 328–341 / Hu X, Zan X, Xie Z, Li Y, Lin S, Li H, You C. Association Between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Genetic Polymorphisms and Stroke Susceptibility. *Mol Neurobiol*. 2017;54(1):328-41.

16. Huang H.T., Lu Y.L., Wang R., Qin H.M., Wang C.F., Wang J.L., Xiang Y., Guo J., Lan Y., Wei Y.S. The association of IL-17A polymorphisms with IL-17A serum levels and risk of ischemic stroke // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, N61. P. 103499–103508 / Huang HT, Lu YL, Wang R, Qin HM, Wang CF, Wang JL, Xiang Y, Guo J, Lan Y, Wei YS. The association of IL-17A polymorphisms with IL-17A serum levels and risk of ischemic stroke. *Oncotarget*. 2017;8(61):103499-508.

17. Ibrahim-Verbaas C.A., Fornage M., Bis J.C. Predicting stroke through genetic risk functions: the CHARGE risk score project // *Stroke*. 2014. Vol. 45, N2. P. 403–412. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003044 / Ibrahim-Verbaas CA, Fornage M, Bis JC. Predicting stroke through genetic risk functions: the CHARGE risk score project. *Stroke*. 2014;45(2):403-12. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003044.

18. Jiang B., Ryan K.A., Hamedani A., Cheng Y., Sparks M.J., Koontz D., Bean C.J., Gallagher M., Hooper W.C., McArdle P.F., O'Connell J.R., Stine O.C., Wozniak M.A., Stern B.J., Mitchell B.D., Kittner S.J., Cole J.W. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis // *Stroke*. 2014. Vol. 45, N4. P. 961–967 / Jiang B, Ryan KA, Hamedani A, Cheng Y, Sparks MJ, Koontz D, Bean CJ, Gallagher M, Hooper WC, McArdle PF, O'Connell JR, Stine OC, Wozniak MA, Stern BJ, Mitchell BD, Kittner SJ, Cole JW. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(4):961-7.

19. Kim S.K., Park H.J., Kim J.W., Chung J.H., Yoo S.D., Kim D.H., Yun D.H., Kim H.S. T Allele of nonsense polymorphism (rs2039381, Gln71Stop) of interferon-ε is a risk factor for the development of intracerebral hemorrhage // *Hum Immunol*. 2014. Vol. 75. P. 88–90 / Kim SK, Park HJ, Kim JW, Chung JH, Yoo SD, Kim DH, Yun DH, Kim HS. T Allele of nonsense polymorphism (rs2039381, Gln71Stop) of interferon-ε is a risk factor for the development of intracerebral hemorrhage. *Hum Immunol*. 2014;75:88-90.

20. Kumar A., Misra S., Kumar P., Sagar R., Prasad K., Pandit A.K., Chakravarty K., Kathuria P., Yadav A.K. Association between Endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphism and risk of ischemic stroke in North Indian population: a case-control study // *Neurol Res*. 2016. Vol. 38, N7. P. 575–579 / Kumar A, Misra S, Kumar P, Sagar R, Prasad K, Pandit AK, Chakravarty K, Kathuria P, Yadav AK. Association between Endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphism and risk of ischemic stroke in North Indian population: a case-control study. *Neurol Res*. 2016;38(7):575-9.

21. Lehotský J., Tothová B., Kovalská M., Dobrota D., Beňová A., Kalenská D., Kaplán P. Role of Homocysteine in the Ischemic Stroke and Development of Ischemic Tolerance // *Front Neurosci*. 2016. Vol. 10. P. 538 / Lehotský J, Tothová B, Kovalská M, Dobrota D, Beňová A, Kalenská D, Kaplán P. Role of Homocysteine in the Ischemic Stroke and Development of Ischemic Tolerance. *Front Neurosci*. 2016;10:538.

22. Liu X., Li Q., Zhu R., He Z. Association of IL-10-1082A/G Polymorphism with Ischemic Stroke: Evidence from a Case-Control Study to an Updated Meta-Analysis // *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017. Vol. 21, N6. P. 341–350 / Liu X, Li Q, Zhu R, He Z. Association of IL-10-1082A/G Polymorphism with Ischemic Stroke: Evidence from a Case-Control Study to an Updated Meta-Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017;21(6):341-50.

23. Martín A., Domercq M., Matute C. Inflammation in stroke: the role of cholinergic, purinergic and glutamatergic signaling // *Ther Adv Neurol Disord*. 2018. Vol. 11. P. 1756286418774267 / Martín A, Domercq M, Matute C. Inflammation in stroke: the role of cholinergic, purinergic and glutamatergic signaling. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418774267.

24. Pastore D., Pacifici F., Capuani B., Palmirotta R., Dong C., Coppola A., Abete P., Roselli M., Sbraccia P., Guadagni F., Lauro D., Rundek T., Della Morte D. Sex-Genetic Interaction in the Risk for Cerebrovascular Disease // *Curr Med Chem*. 2017. Vol. 24, N24. P. 2687–2699 / Pastore D, Pacifici F, Capuani B, Palmirotta R, Dong C, Coppola A, Abete P, Roselli M, Sbraccia P, Guadagni F, Lauro D, Rundek T, Della Morte D. Sex-Genetic Interaction in the Risk for Cerebrovascular Disease. *Curr Med Chem*. 2017;24(24):2687-99.

25. Putaala J., Metso A.J., Metso T.M. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke. The Helsinki

young stroke registry // *Stroke*. 2009. Vol. 40, N4. P. 1195–1203 / Pu-taala J, Metso AJ, Metso TM. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke. The Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195–203.

26. Schulz U.G., Flossmann E., Rothwell P.M. Heritability of ischemic stroke in relation to age, vascular risk factors, and subtypes of incident stroke in population-based studies // *Stroke*. 2004. Vol. 35. P. 819–824 / Schulz UG, Flossmann E, Rothwell PM. Heritability of ischemic stroke in relation to age, vascular risk factors, and subtypes of incident stroke in population-based studies. *Stroke*. 2004;35:819–24.

27. Shemirani A.H., Antalfi B., Pongrácz E., Mezei Z.A., Bereczky Z., Csiki Z. Factor XIII-A subunit Val34Leu polymorphism in fatal atherothrombotic ischemic stroke // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014. Vol. 25, N4. P. 364–368 / Shemirani AH, Antalfi B, Pongrácz E, Mezei ZA, Bereczky Z, Csiki Z. Factor XIII-A subunit Val34Leu polymorphism in fatal atherothrombotic ischemic stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(4):364–8.

28. Wang D., Zhang F.H., Zhao Y.T., Xiao X.G., Liu S., Shi H.B., Lin A.L., Wang Y.J., Han Q., Sun Q.M. Association of polymorphism in ICAM-1 (K469E) and cytology parameters in patients' initial blood test with acute ischemic stroke // *Genet Mol Res*. 2015. Vol. 14, N4. P. 15520–15529 / Wang D, Zhang FH, Zhao YT, Xiao XG, Liu S, Shi HB, Lin AL, Wang YJ, Han Q, Sun QM. Association of polymorphism in ICAM-1 (K469E) and cytology parameters in patients' initial blood test with acute ischemic stroke. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):15520–9.

29. Wang P., He Q., Liu C., He S.Z., Zhu S.Y., Li Y.W., Su W., Xiang S.T., Zhao B. Functional polymorphism rs3783553 in the 3'-untranslated region of IL-1A increased the risk of ischemic stroke: A case-control study // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96, N46. P. e8522 / Wang P, He Q, Liu C, He SZ, Zhu SY, Li YW, Su W, Xiang ST, Zhao B. Functional polymorphism rs3783553 in the 3'-untranslated region of IL-1A increased the risk of ischemic stroke: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8522.

30. Wang P., Yang F., Liu C.X., Wu Y.M., Gu C., Zhu H.J. Association between PDE4D rs966221 polymorphism and risk of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis // *Metab Brain Dis*. 2018. Vol. 33, N3. P. 637–645 / Wang P, Yang F, Liu CX, Wu YM, Gu C, Zhu HJ. Association between PDE4D rs966221 polymorphism and risk of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Metab Brain Dis*. 2018;33(3):637–45.

ic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Metab Brain Dis*. 2018;33(3):637–45.

31. Wei L.K., Au A., Menon S., Griffiths L.R., Kooi C.W., Irene L., Zhao J., Lee C., Alekseevna A.M., Hassan M.R.A., Aziz Z.A. Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE, PON1, PDE4D, and Ischemic Stroke: Meta-Analysis // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017. Vol. 26, N11. P. 2482–2493 / Wei LK, Au A, Menon S, Griffiths LR, Kooi CW, Irene L, Zhao J, Lee C, Alekseevna AM, Hassan MRA, Aziz ZA. Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE, PON1, PDE4D, and Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(11):2482–93.

32. Williams S.R., Hsu F.C., Keene K.L., Chen W.M., Dzhivhuho G., Rowles J.L. 3rd, Southerland A.M., Furie K.L., Rich S.S., Worrall B.B., Sale M.M. GARNET (The Genomics and Randomized Trials Network) Collaborative Research Group. Genetic Drivers of von Willebrand Factor Levels in an Ischemic Stroke Population and Association With Risk for Recurrent Stroke // *Stroke*. 2017. Vol. 48, N6. P. 1444–1450 / Williams SR, Hsu FC, Keene KL, Chen WM, Dzhivhuho G, Rowles JL 3rd, Southerland AM, Furie KL, Rich SS, Worrall BB, Sale MM; GARNET (The Genomics and Randomized Trials Network) Collaborative Research Group. Genetic Drivers of von Willebrand Factor Levels in an Ischemic Stroke Population and Association With Risk for Recurrent Stroke. *Stroke*. 2017;48(6):1444–50.

33. Yamada Y., Metoki N., Yoshida H., Satoh K., Ichihara S., Kato K., Kameyama T., Yokoi K., Matsuo H., Segawa T., Watanabe S., Nozawa Y. Genetic risk for ischemic and hemorrhagic stroke // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006. Vol. 26. P. 1920–1925 / Yamada Y, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Ichihara S, Kato K, Kameyama T, Yokoi K, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Nozawa Y. Genetic risk for ischemic and hemorrhagic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1920–5.

34. Yu Y. The CYP11B2 -344C/T variant is associated with ischemic stroke risk: An updated meta-analysis // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015. Vol. 16, N2. P. 382–388 / Yu Y. The CYP11B2 -344C/T variant is associated with ischemic stroke risk: An updated meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(2):382–8.

35. Zhang X.F., Luo T.Y. Association between the FGB gene polymorphism and ischemic stroke: a meta-analysis // *Genet Mol Res*. 2015. Vol. 14, N1. P. 1741–1747 / Zhang XF, Luo TY. Association between the FGB gene polymorphism and ischemic stroke: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(1):1741–7.

Библиографическая ссылка:

Дутова Т.И., Ермоленко Н.А. Прогноз вероятности развития инфаркта мозга у пациентов молодого возраста в зависимости от генетического полиморфизма // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 26–33. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-26-33. EDN QXGMIP.

Bibliographic reference:

Dutova TI, Ermolenko NA. Prognost veroyatnosti razvitiya infarkta mozga u patsientov mladogo vozrasta v zavisimosti ot geneticheskogo polimorfizma [Prognosis of probability of brain infarction in young patients depending on genetic polymorphism]. *Journal of New Medical Technologies*. 2023;3:26–33. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-26-33. EDN QXGMIP. Russian.



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЛУТАТИОНА В ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

И.В. ФЕЦУРА

Государственное учреждение здравоохранения «Тульский областной наркологический диспансер № 1», ул. Мосина, д. 21, г. Тула, 300041, Россия

Аннотация. Актуальность. Считается, что лекарственный препарат (гепатопротектор) глутатион высокоэффективен в лечении алкогольной болезни печени у пациентов, страдающих алкоголизмом, посредством предотвращения повреждения клеток путем соединения с токсическими веществами и/или их метаболитами. Однако глутатион отсутствует в клинических рекомендациях и стандартах по оказанию медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» и «гастроэнтерология», где фигурируют иные, схожие по механизму действия гепатопротекторы. **Цель исследования** – изучение эффективности лекарственного препарата глутатион в лечении алкогольной болезни печени. **Материалы и методы исследования.** Источником получения первичных эмпирических данных является проводимое исследование на базе государственного учреждения здравоохранения «Тульский областной наркологический диспансер № 1». Продольное ретроспективное исследование. **Результаты и их обсуждение.** Сформированы 3 группы пациентов: аналитическая (назначен глутатион), контрольная (не назначен глутатион), сравнительная (назначен другой гепатопротектор – адеметионин). Глутатион пациентам назначался внутривенно 1,2 г в день в течение 14 дней с учетом сроков по стандартам оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология». **Выводы.** Лекарственное средство глутатион в процессе научного исследования доказал свою эффективность в лечении алкогольной болезни печени как в целом, так и в сравнении с другими гепатопротекторами (адеметионин) у групп пациентов с различными формами заболевания и коморбидностью (вирусный гепатит С, алкогольный делирий). Также проведена сравнительная оценка эффективности глутатиона по гендерному признаку. Глутатион доказал свою эффективность при наличии вирусного гепатита С (в сочетании с алкогольным поражением печени). При этом, наличие вирусного гепатита С заметно снижает его эффективность в сравнении с изолированным алкогольным поражением печени (гепатит). Глутатион малоэффективен при циррозе печени, имеет сомнительную эффективность при психотическом расстройстве в виде алкогольного делирия. Отдельного внимания заслуживает заметное снижение карбогидрат-дефицитного трансферрина (CDT) при назначении глутатиона.

Ключевые слова: глутатион, гепатопротектор, алкогольная болезнь печени, алкоголизм.

THE USE OF GLUTATHIONE IN THE TREATMENT OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE

I.V. FETSURA

State Healthcare Institution "Tula Regional Narcological Dispensary No. 1", Mosina str., 21, Tula, 300041, Russia

Abstract. Relevance. The drug (hepatoprotector) glutathione is believed to be a highly effective means to treat the alcoholic liver disease in alcoholic patients through preventing cell damage by binding them to toxic substances and/or their metabolites. However, glutathione is not included in the clinical recommendation guidelines and standards for the provision of medical care in the field of "psychiatry-narcology" and "gastroenterology", where other hepatoprotectors which are similar in mechanism of action appear. **Purpose of the study.** Studying the effectiveness in the treatment of the alcoholic liver disease. **Materials and research methods.** The source of primary empirical data is the ongoing study on the basis of the "Tula Regional Narcological Dispensary No. 1" state health institution. Longitudinal retrospective study. **Results and its discussion.** 3 groups of patients were formed: analytical (glutathione was prescribed), control (glutathione was not prescribed), comparative (another hepatoprotector, ademetionine, was prescribed). Glutathione was prescribed to patients intravenously at a dose of 1.2 g per day during 14 days, given the terms according to the standards of medical care for the "psychiatry-narcology" profile. **Conclusions.** The drug glutathione has proved during the scientific research its effectiveness in the treatment of the alcoholic liver disease, both in general and in comparison with other hepatoprotectors (ademetionine) in groups of patients with various forms of the disease and comorbidity (viral hepatitis C, alcoholic delirium). A comparative evaluation of the effectiveness of glutathione by gender has been also conducted. Glutathione has proven effective in the presence of viral hepatitis C (in combination with alcoholic liver damage). At the same time, the presence of viral hepatitis C significantly reduces its effectiveness in comparison with isolated alcoholic liver damage (hepatitis). Glutathione is also ineffective in treating liver cirrhosis and has questionable efficacy in treating psychotic disorders in the form of delirium tremens. Particular attention should be given to the noticeable reduction in carbohydrate-deficient transferrin (CDT) with glutathione.

Key words: glutathione, hepatoprotector, alcoholic liver disease, alcoholism.

Актуальность. Считается, что лекарственный препарат (гепатопротектор) глутатион высокоэффективен в лечении алкогольной болезни печени у пациентов, страдающих алкоголизмом, посредством предотвращения повреждения клеток путем соединения с токсическими веществами и/или их метаболитами.

литами.

Однако глутатион отсутствует в клинических рекомендациях и стандартах по оказанию медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» и «гастроэнтерология», где фигурируют иные, схожие по механизму действия гепатопротекторы.

Изучением глутатиона занимались некоторые отечественные и зарубежные исследователи, такие как Орлов Ю.В. и соавт. [4], Терехина Н.А. и соавт. [5], Толпыгина О.А. [6], *Forman H.J., Zhang H., Rinna A.* [7] и др. Однако исследованиям относительно эффективности в лечении именно алкогольной болезни печени авторы не уделяли особого внимания, что и легло в основу данного исследования.

Научная новизна исследования состоит в том, что впервые будет доказана эффективность глутатиона в лечении алкогольной болезни печени, проведено сравнение его эффективности с ранее изученным, обозначенным в клинических рекомендациях и стандартах оказания медицинской помощи адеметионином, разработана новая научная идея, существенно обогащающая концепцию терапии алкогольной болезни печени, различных ее форм и коморбидностью.

Практическая значимость исследования состоит в том, что будет выявлен новый эффективный гепатопротектор в лечении алкогольной болезни печени, различных ее форм и коморбидностью, а также не только алкогольной этиологии поражения печени, но и всех других причин. Это позволит улучшить прогноз как жизни, так и качества здоровья, лиц, страдающих алкогольной болезнью печени на фоне алкоголизма.

Алкогольная болезнь печени – это группа нозологических форм поражения печени, возникающих при употреблении гепатотоксичных доз алкоголя. Выделяют 3 основные формы алкогольной болезни печени: жировая дистрофия (стеатоз), алкогольный стеатогепатит и цирроз печени.

Считается, что лекарственный препарат (гепатопротектор) глутатион высокоэффективен в лечении алкогольной болезни печени у пациентов, страдающих алкоголизмом, посредством предотвращения повреждения клеток путем соединения с токсическими веществами и/или их метаболитами.

Особенности механизма действия гепатопротекторов адеметионина и тиоктовой кислоты:

- адеметионин и тиоктовая кислота встречаются среди всех рассмотренных стандартов;
- адеметионин является предшественником и субстратом для синтеза эндогенного глутатиона;
- тиоктовая кислота повышает концентрацию эндогенного глутатиона;
- таким образом, по механизму действия эти лекарственные препараты прямо или косвенно участвуют в синтезе эндогенного глутатиона; гепатопротекторное и антиоксидантное действие обоих препаратов невозможно без синтеза эндогенного глутатиона.

Цель исследования – изучение эффективности лекарственного препарата глутатион в лечении алкогольной болезни печени.

Материалы и методы исследования. Источ-

ником получения первичных эмпирических данных является проводимое исследование на базе государственного учреждения здравоохранения «Тульский областной наркологический диспансер № 1». Продольное ретроспективное исследование.

Нормативно-правовая база. Стандарты оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» (Приказы МЗ РФ от 04.09.2012 №№ 135н, 126н, 127н, 130н, 124н, 128н); клинические рекомендации «Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых» 2021 года и Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 772н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при других заболеваниях печени».

В данных нормативно-правовых документах в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической классификацией представлены следующие группы лекарственных препаратов, обладающих гепатопротекторными свойствами:

1. Препараты для лечения заболеваний печени: фосфолипиды, орнитин, инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота.
2. Аминокислоты и их производные: адеметионин.
3. Прочие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ: тиоктовая кислота [1-3].

Объектом исследования являются пациенты – лица, страдающие алкогольной болезнью печени на фоне алкоголизма. Получение данных будет осуществляться посредством изучения пациентов ГУЗ «ТОНД № 1», страдающих алкогольной болезнью печени на фоне алкоголизма, изучением медицинской документации, а также ретроспективный анализ медицинских данных пациентов с данной патологией.

Критерии включения:

- пациент диспансерной группы;
- алкогольная болезнь печени;
- повышение печеночных ферментов: АСТ, АЛТ приблизительно >200 ЕД/л, ГГТ приблизительно >300 МЕ/л.

Критерии исключения:

- отсутствие в анамнезе вирусных гепатитов;
- отсутствие иных заболеваний печени;
- отсутствие потенциальной угрозы в виде летального исхода либо перевода в реанимационное отделение;
- отсутствие иных причин скорого отказа от госпитализации (личностные либо анамнестические особенности пациента);
- отсутствие потенциальной конфликтности либо сложности с пациентом.

Осуществлено разделение пациентов на группы и подгруппы (табл. 1. 2).

Таблица 1

Аналитические группы пациентов

Группа	Обозначение	Характеристика	Количество исследуемых пациентов
Аналитическая	X	пациенты, страдающие алкогольной болезнью печени, которым на фоне стандартной терапии дополнительно назначен гепатопротектор глутатион	1010
Контрольная	Y	пациенты, страдающие алкогольной болезнью печени, которым назначена стандартная терапия без гепатопротекторов	987
Сравнительная	Z	пациенты, страдающие алкогольной болезнью печени, которым на фоне стандартной терапии дополнительно назначен гепатопротектор адеметионин	955

Таблица 2

Аналитические подгруппы

Критерий подгруппы	Характеристика	Количество исследуемых пациентов
Пол	мужской/женский	702/308
Вирусный гепатит С	АБП/АБП+ХВГ С	916/94
Цирроз печени	K70.1/K70.3	950/51
Алкогольный делирий	F10.3/F10.4	888/122

Сравниваемые показатели.

Лабораторные методы (100% пациентов):

- АЛТ (диапазон нормальных значений: 0,0–41,0 Ед/л);
- АСТ (0,0–35,0 Ед/л);
- АЛТ/АСТ (оценка результатов: в норме значения коэффициента де Ритиса составляет $1,3 \pm 0,43$);
- ГГТ (0,0–55,0 Ед/л);
- Билирубин общий (1,7–21,0 мкМ/л);
- Билирубин прямой (0,0–3,40 мкМ/л);
- Щелочная фосфатаза (3–258 Ед/л);
- Альбумин (35,0–52,0 г/л);
- Карбогидрат-дефицитный трансферрин (CDT) (0,1%–1,2%; 1,3%–1,6% – «серая» зона; > 1,6% – патологическое (повышенное) значение).

Инструментальные методы исследования:

- УЗИ органов брюшной полости (50%);
- РКТ органов брюшной полости (5%).

Тестирование когнитивных функций (100% пациентов): MMSE.

Большая часть показателей представляют собой лабораторные маркеры поражения печени. Ряд из них можно отнести к цитолитическому синдрому (АЛТ, АСТ, ГГТ, а также коэффициент де Ритиса), другую часть к холестатическому синдрому (ЩФ,

билирубин общий и прямой, в меньшей степени ГГТ), альбумин отражает синтетическую функцию печени, что может свидетельствовать о гепатодепрессивном синдроме.

Отдельно рассматривается маркер хронического употребления алкоголя – CDT, как фермент, который также синтезируется печенью.

Тестирование MMSE не относится к лабораторным маркерам, а представляет собой оценку когнитивных функций.

Результаты и их обсуждение. Механизм действия глутатиона. Глутатион способен предотвращать повреждения клеток посредством соединения с токсическими веществами и/или их метаболитами. Обезвреживание ксенобиотиков глутатионом может осуществляться тремя различными способами: путем конъюгации субстрата с глутатионом, в результате нуклеофильного замещения и в результате восстановления органических пероксидов до спиртов.

Система обезвреживания с участием глутатиона играет уникальную роль в формировании резистентности организма к самым различным воздействиям и является наиболее важным защитным механизмом клетки. В ходе биотрансформации некоторых ксенобиотиков при участии глутатиона образуются тиозиферы, которые затем превращаются в меркаптаны, среди которых обнаружены токсичные продукты. Но конъюгаты глутатиона с большинством ксенобиотиков менее реакционноспособны и более гидрофильны, чем исходные вещества, а поэтому менее токсичны и легче выводятся из организма [5].

Глутатион связывает огромное количество липофильных соединений (физическое обезвреживание), предотвращая их внедрение в липидный слой мембран и нарушение функций клетки.

Таким образом, глутатион улучшает стабильность клеточной мембраны, защищает мембрану клеток печени, увеличивает активность ферментов и печени и способствует детоксикации и восстановительной активности печени путем уничтожения свободных радикалов [4].

Пациентам ГУЗ «ТОНД № 1» глутатион назначался внутривенно 1,2 г в день в течение 14 дней с учетом сроков по стандартам оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология».

Коэффициент линейной корреляции: 0,9934 – прямая корреляция сильной силы

t – распределение Стьюдента: 2,447 со степенями свободы – 6.

Маркеры цитолитического (АЛТ, АСТ, ГГТ) и холестатического синдрома (ЩФ, билирубин общий и прямой, в меньшей степени ГГТ) во всех группах имеют выраженную положительную динамику – снижение, за исключением ЩФ, положительная динамика которой незначительная. Альбумин приблизительно сохраняется на прежнем уровне с незначи-

тельным ростом. *MMSE* имеет умеренную позитивную тенденцию в виде роста во всех группах. *CDT* также существенно снижается во всех исследуемых группах, что отражает положительную динамику. АЛТ снизился на 40,42% в группе X, на 41,51% в группе Y, на 25,03% в группе Z. АСТ снизился на 68,29% в группе X, на 67,61% в группе Y, на 49,77% в группе Z. Коэффициент де Ритиса снизился на 0,57 в группе X, на 0,58 в группе Y, на 0,62 в группе Z. ГГТ снизился на 40,75% в группе X, на 42,15% в группе Y, на 33,40% в группе Z. ЩФ снизился на 7,41% в группе X, на 8,58 % в группе Y, на 6,03% в группе Z. Билирубин общий снизился на 40,15% в группе X, на 42,15% в группе Y, на 22,65% в группе Z. Билирубин прямой снизился на 37,40% в группе X, на 37,88% в группе Y, на 22,65% в группе Z. *MMSE* возрос на 14,18 % в группе X, на 12,64% в группе Y, на 10,85% в группе Z. Альбумин возрос на 1,23% в группе X, на 1,71% в группе Y, на 0,50% в группе Z. *CDT* снизился на 46,43% в группе X, на 42,86 % в группе Y, на 39,29% в группе Z (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительные результаты

Показатели	X (начальные значения)	X (контрольные значения)	Y (начальные значения)	Y (контрольные значения)	Z (начальные значения)	Z (контрольные значения)
АЛТ	198,9	118,5	188,4	110,2	200,2	150,1
АСТ	258,6	82,0	265,2	85,9	258,2	129,7
АСТ/АЛТ	1,48	0,91	1,48	0,90	1,55	0,93
ГГТ	464,1	275,0	440,8	255,0	477,6	318,1
ЩФ	194,3	179,9	188,9	172,7	197,2	185,3
ББ общ	25,9	15,5	26,1	15,1	25,6	19,8
ББ прям	13,1	8,2	13,2	8,2	12,9	10,1
Альбумин	40,3	40,8	40,2	40,9	40,0	40,2
<i>MMSE</i>	23,0	26,8	23,5	26,9	23,0	25,8
<i>CDT</i>	2,8	1,5	2,8	1,6	2,8	1,7

Выводы. Лекарственное средство глутатион в процессе научного исследования доказал свою эффективность в лечении алкогольной болезни печени как в целом, так и в сравнении с другими гепатопротекторами (адemetионин) у групп пациентов с различными формами заболевания и коморбидностью (вирусный гепатит С, алкогольный делирий).

Маркеры цитолитического (АЛТ, АСТ, ГГТ) и холестатического синдрома (ЩФ, билирубин общий и прямой, в меньшей степени ГГТ) при назначении глутатиона имели выраженную положительную динамику – снижение, за исключением ЩФ, положительная динамика которой незначительная. Данные показатели существенно лучше, чем в контрольной группе и сопоставимы со сравниваемым гепатопротектором (адemetионин).

Альбумин приблизительно сохранялся на стабильном уровне с незначительным ростом. Данная

динамика аналогична контрольной и сравнительной группе. Таким образом, существенного влияния, в том числе негативного, на белок альбумин глутатион не оказывает.

MMSE имел умеренную позитивную тенденцию. Данная динамика аналогична контрольной и сравнительной группе, но показатели при назначении глутатиона несколько выше контрольной и сравнительной групп (приблизительно на 4 и 2% соответственно).

Карбогидрат-дефицитный трансферрин (*CDT*) также существенно снижается, что отражает положительную динамику, но показатели при назначении глутатиона несколько выше контрольной и сравнительной групп (приблизительно на 7 и 3% соответственно).

При проведении сравнительной оценки эффективности глутатиона по гендерному признаку не выявлено специфического действия у мужчин или женщин.

Глутатион доказал свою эффективность при наличии вирусного гепатита С (в сочетании с алкогольным поражением печени). При этом важно отметить, что наличие вирусного гепатита С заметно снижает его эффективность в сравнении с изолированным алкогольным поражением печени (гепатит). Глутатион малоэффективен при циррозе печени. Глутатион имеет сомнительную эффективность при психотическом расстройстве в виде алкогольного делирия. Таким образом, какой-либо существенной эффективности, в том числе со стороны когнитивных функций, глутатион не имеет. Тем не менее, положительные изменения имеют место. Генез их может быть как вторичным – за счет гепатопротекторного с улучшением функционирования печени и последующим положительным влиянием на головной мозг (в том числе когнитивные функции), так и первичным – за счет непосредственно антиоксидантного действия глутатиона на нейроны головного мозга.

Отдельного внимания заслуживает заметное снижение *CDT* при лечении глутатионом. Снижение данного показателя логично и закономерно в условиях стационара, поскольку исключаются алкоголизация пациента, а *CDT* нормализуется в течение 2-4 недель на фоне трезвости даже у пациентов со злокачественной, прогрессивной формой алкоголизма. Однако на фоне назначения рассматриваемого лекарственного препарата данная динамика гораздо более выражена, что представляет собой научный интерес механизма.

Литература / References

1. Клинические рекомендации «Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых» 2021 год [Электронный ресурс]: справочно-правовая система «КонсультантПлюс» / Clinical recommendations "Alcoholic liver disease (ABP) in adults" 2021 [Electronic resource]: legal reference system "ConsultantPlus". Russian.

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.09.2012 № 135н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при абстинентном состоянии, вызванном употреблением психоактивных веществ» [Электронный ресурс] : справочно-правовая система «КонсультантПлюс» / Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 135n dated 04.09.2012 "On approval of the standard of specialized medical care for withdrawal symptoms caused by the use of psychoactive substances" [Electronic resource] : legal reference system "ConsultantPlus". Russian.

3. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 772н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при других заболеваниях печени» [Электронный ресурс] : справочно-правовая система «КонсультантПлюс» / Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 09.11.2012 No. 772n "On approval of the standard of specialized medical care for other liver diseases" [Electronic resource] : legal reference system "ConsultantPlus". Russian.

4. Орлов Ю.В., Синячкин Д.А., Кузьмич В.Г., Гайдук С.В., Шаповалов И.Д. Современное представление о возможности применения препаратов глутатиона в лечении токсических поражений печени. В сборнике: Актуальные вопросы лечения заболеваний внутренних органов у военнослужащих. Материалы всероссийской научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения члена-корреспондента РАМН профессора Г.И. Алексеева. Санкт-Петербург, 2022. С. 51–57 / Orlov YuV, Sinyachkin DA, Kuz'mich VG, Gayduk SV, Shapovalov ID. Sovremennoe predstavlenie o vozmozhnosti primeneniya preparatov glutatona v lechenii toksicheskikh porazheniy pecheni. V sbornike: Aktual'nye voprosy lech-

eniya zabolevaniy vnutrennikh organov u voennosluzhashchikh. Materialy vs Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 100-letiyu so dnya rozhdeniya chlena-korrespondenta RAMN professora G.I. Alekseeva [Modern understanding of the possibility of using glutathione preparations in the treatment of toxic liver lesions. In the collection: Topical issues of treatment of diseases of internal organs in military personnel. Materials of the All-Russian scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the birth of corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences Professor G.I. Alekseev]. Sankt-Peterburg; 2022. Russian.

5. Терехина Н.А., Жидко Е.В., Терехин Г.А., Орбиданс А.Г. Показатели системы глутатиона и ферменты холестаза при острой алкогольной интоксикации // Пермский медицинский журнал. 2016. Т. 33? № 4. С. 73–77 / Terekhina NA, Zhidko EV, Terekhin GA, Orbidans AG. Pokazateli sistemy glutatona i fermenty kholestaza pri ostroy alkogol'noy intoksikatsii [Indicators of the glutathione system and cholestasis enzymes in acute alcohol intoxication]. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2016;33(4):73-7. Russian.

6. Толпыгина О.А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 2-2. С. 178–180 / Tolpygina OA. Rol' glutatona v sisteme antioksidantnoy zashchity (obzor) [The role of glutathione in the antioxidant defense system (review)]. Byulleten' VSNTs SO RAMN. 2012;2-2:178-80. Russian.

7. Forman H.J., Zhang H., Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis // Molecular Aspects of Medicine. 2009. Vol. 30, N1-2. P. 1–12 / Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. Molecular Aspects of Medicine. 2009;30(1-2):1-12.

Библиографическая ссылка:

Фецура И.В. Использование глутатиона в лечении алкогольной болезни печени // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 34–38. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-34-38. EDN SDSMBG.

Bibliographic reference:

Fetsura IV. Ispol'zovanie glutatona v lechenii alkogol'noy bolezni pecheni [The use of glutathione in the treatment of alcoholic liver disease]. Journal of New Medical Technologies. 2023;3:34-38. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-34-38. EDN SDSMBG. Russian.



ПРОБЛЕМА ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

С.Я. ТАЗИНА*, Т.А. ФЕДОРОВА*, Л.В. КАКТУРСКИЙ**

*ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

**НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», ул. Цюрупы, д. 3, г. Москва, 117418, Россия

Аннотация. Целью работы явилось изучение клинико-морфологических особенностей поражения миокарда и их роли в развитии сердечной недостаточности и прогнозе при инфекционном эндокардите. **Материал и методы исследования.** Морфологические особенности состояния миокарда изучены у всех пациентов инфекционным эндокардитом, которые были прооперированы или умерли в ГКБ им. С.П. Боткина с 2017 по 2019 год (41 больной, 28 мужчин и 13 женщин в возрасте от 23 до 80 лет). У 30 прооперированных пациентов исследованы биоптаты ушка правого предсердия, у 11 умерших – образцы миокарда желудочков, взятые при аутопсии. Результаты морфологического исследования сопоставляли с клинической картиной заболевания, данными лабораторных и инструментальных методов исследования. **Результаты и их обсуждение.** В образцах миокарда выявлены значительные изменения с преобладанием воспалительного компонента: инфильтрация стромы и сосудистой стенки клетками воспаления, выраженный периваскулярный отек, абсцедирование миокарда, повреждения миофибрилл вплоть до полного их разрушения, поля фиброза, множественные очаги «фуллярного склероза». Установлена взаимосвязь морфологических признаков активного миокардита с длительным догоспитальным периодом, высокой лихорадкой, нарастанием уровней лейкоцитов, СОЭ, лимфопенией, сложными нарушениями ритма, тяжелой сердечной недостаточностью. У большинства пациентов данной группы сохранялись высокие показатели провоспалительных цитокинов (С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6) и маркера повреждения миокарда – тропонина I. Отмечалась прямая корреляционная связь между показателями воспаления, повреждения миокарда, прогрессированием недостаточности кровообращения и прогнозом заболевания. **Выводы.** Состояние сердечной мышцы играет существенную роль в развитии сердечной недостаточности и увеличивает риск летального исхода при инфекционном эндокардите.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, миокард, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6, высокочувствительный тропонин I, сердечная недостаточность.

THE PROBLEM OF MYOCARDIAL DAMAGE IN INFECTIVE ENDOCARDITIS

S.I.A. TAZINA*, T.A. FEDOROVA*, L.V. KAKTURSKY**

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8 Trubetskoy street, P. 2, Moscow, 119991, Russia

**Research Institute of Human Morphology, Tsyurupy str., 3, Moscow, 117418, Russia

Abstract. The aim of the work was to study the clinical and morphological features of myocardial damage and their role in the development of heart failure and prognosis in infective endocarditis. **Material and methods.** The morphological features of the myocardial state were studied in all patients with infective endocarditis who were operated on or died in the S.P. Botkin's City Clinical Hospital from 2017 to 2019 (41 patients, 28 men and 13 women aged 23 to 80 years). In 30 operated patients, biopsy specimens of the right atrium were examined, in 11 deceased – samples of the myocardium of the ventricles taken during autopsy. The results of the morphological study were compared with the clinical picture of the disease, the data of laboratory and instrumental research methods. **Results.** Significant changes with a predominance of the inflammatory component were revealed in myocardial samples: infiltration of the stroma and vascular wall by inflammatory cells, pronounced perivascular edema, myocardial abscess, damage to myofibrils up to their complete destruction, fields of fibrosis, multiple foci of "casing sclerosis". The relationship of morphological signs of active myocarditis with a long prehospital period, high fever, an increase in leukocyte levels, lymphopenia, complex rhythm disturbances, severe heart failure was established. Most patients in this group retained high levels of proinflammatory cytokines (C-reactive protein, tumor necrosis factor α , interleukin-6) and myocardial injury marker troponin I. There was a direct correlation between the indicators of inflammation, myocardial damage, the progression of circulatory failure and the prognosis of the disease. **Conclusions.** The condition of the heart muscle plays a significant role in the development of heart failure and increases the risk of death in infectious endocarditis.

Key words: infective endocarditis, myocardium, C-reactive protein, tumor necrosis factor α , interleukin-6, highly sensitive troponin I, heart failure.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — заболевание чаще бактериальной природы с локализацией очага инфекции в клапанах сердца, пристеночном эндокарде, эндотелии крупных прилегающих сосудов и системным вовлечением внутренних органов. ИЭ изучается с 1646 года, когда французский врач Лазар Ривьер обратил внимание на повреждение «внутренней оболочки сердца при злокачественной лихо-

радке», но и в наши дни проблема не потеряла своей актуальности. Это обусловлено нарастающей частотой заболевания, вариабельностью клинической картины и, несмотря на новые возможности в диагностике и лечении, плохим прогнозом и высокой летальностью [17,19].

С 1970 по 2000 год ежегодная заболеваемость ИЭ составляла в мире в среднем от 5 до 7 случаев на

100 000 населения в год [20]. С 2000 года его частота возросла в 2-3 раза и составила, в среднем, 10-15 случаев на 100 000 населения [4,7,16]. Рост заболеваемости, по данным большинства эпидемиологических исследований, обусловлен увеличением числа пожилых пациентов с коморбидной патологией, больных с иммунодефицитными состояниями, широким использованием инвазивной инструментальной техники, вводимой в сердце и сосуды, распространением внутривенных инфузий, как в медицинской практике, так и в быту (наркомании), учащением оперативных вмешательств на сердце [1,2]. Даже современные кардиохирургические методики, например, имплантация транскатетерного протеза клапана, могут быть ассоциированы с большей частотой протезного ИЭ [3,14].

ИЭ известен широкому кругу врачей, тем не менее в значительной части случаев распознается довольно поздно. Частота первичного обнаружения ИЭ во время кардиохирургического вмешательства достигает 21,4%, во время патологоанатомического вскрытия – 38,2% [5,8,13].

Несмотря на появление современных диагностических методов и совершенствование хирургической техники, снижения внутрибольничной смертности не происходит с 1960-х годов [18]. В развитых странах госпитальная летальность составляет от 17% до 32% [6,10,12], достигая 40-64% при ИЭ протезированного клапана [10,15].

Современная клиническая практика показывает, что при обследовании больных ИЭ, врачи, прежде всего, обращают внимание на поражение эндокарда и выраженность клапанной недостаточности [9,11]. Вместе с тем, *сердечная недостаточность* (СН) прогрессирует и при умеренном клапанном поражении, являясь ведущей причиной смерти пациентов после выписки из стационара, а также в ближайшем послеоперационном периоде после протезирования клапана. Это может быть обусловлено поражением миокарда, которое становится основной причиной летального исхода у данной категории больных.

Целью работы – изучение клинико-морфологических особенностей поражения миокарда и их роли в развитии СН и прогнозе при ИЭ.

Материал и методы исследования. Проведено ретроспективное когортное исследование, которое было одобрено комитетом по этике Сеченовского университета. Морфологические особенности состояния миокарда изучены у всех пациентов ИЭ, которые были прооперированы или умерли в ГКБ им. С.П. Боткина с 2017 по 2019 год (41 больной, 28 мужчин и 13 женщин в возрасте от 23 до 80 лет). У 30 прооперированных пациентов исследованы биоптаты ушка правого предсердия, у 11 умерших-образцы миокарда желудочков, взятые при аутопсии.

Кусочки ткани миокарда для световой микроскопии фиксировали в 10% нейтральном формалине, а затем подвергали стандартной парафиновой проводке. Изготавливались парафиновые блоки, из которых в дальнейшем получали серию срезов, монти-

ровавшихся на предметные стекла. Гистологические препараты миокарда окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону.

Кроме общепринятой, у всех больных выполнялась специальная программа обследования, которая включала определение в плазме крови *С-реактивного белка* (СРБ) иммунотурбидиметрическим методом (норма-0-5 мг/л), *фактора некроза опухоли α* (ФНО α) (норма-0-6 пг/мл) и *интерлейкина-6* (ИЛ-6) (норма-0-10 пг/мл) методом иммуноферментного анализа, *высокочувствительного тропонина I* (hsTnI) методом хемилюминесцентного анализа (норма-12 пг/мл). У 23 пациентов с активным миокардитом результаты морфологического исследования сравнивали с особенностями клинической картины, лабораторными и инструментальными данными. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ *IBM SPSS Statistics* 23.0.

Результаты и их обсуждение. В образцах миокарда отмечалось значительное повреждение кардиомиоцитов в виде контрактурных изменений, миоцитолизиса, диссоциации кардиомиоцитов, волнообразной деформации мышечных волокон. При окраске гематоксилином и эозином контрактурные изменения имели вид ярко эозинофильных участков в саркоплазме кардиомиоцитов, при окраске железным гематоксилином по Рего саркоплазма этих структур прокрашивалась в черный цвет. Контрактурные повреждения в большинстве случаев сочетались с диссоциацией кардиомиоцитов, выраженной в разной степени: от расширения щели вставочных дисков до полного разъединения миокардиальных клеток (рис. 1а, б)*.

Наряду с контрактурными изменениями встречались очаговые повреждения кардиомиоцитов по типу миоцитолизиса, который проявлялся участками просветления саркоплазмы разной степени выраженности, а также зонами перинуклеарных просветлений в виде светлого ободка вокруг клеточных ядер – гало. В цитоплазме кардиомиоцитов также были видны дистрофические изменения и пикноз ядер (рис. 2).

Наблюдались остатки мышечных включений в виде миоглобул, что придавало вид зернистости кардиомиоцитам. Миоцитолизис сочетался с кариолизисом, ядра становились бледными, крупными, вакуолизированными, цитоплазма имела признаки вакуольной дегенерации. По мере прогрессирования процесса происходило разрушение ядра, развивалась гидropическая дегенерация. Эти явления носили диффузный характер, разные стадии дегенеративных изменений сочетались друг с другом (рис. 3).

На месте погибших кардиомиоцитов отмечалось развитие волокнистой соединительной ткани. В большинстве исследуемых биоптатов отмечались различные этапы созревания грануляционной ткани: от юной, в виде тонких и нежных волокон с последующим новообразованием кровеносных сосудов в виде ангиоматоза, до зрелой грубоволокнистой соедини-

* Рисунки данной статьи представлены на обложках 3 и 4

тельной ткани с формированием участков фиброза. Наряду с этим, отмечалось разрастание коллагеновых структур в строме вокруг многочисленных сосудов разного калибра. При окраске по ван Гизону все участки склероза окрашивались в ярко-красный цвет. Процесс фиброзирования местами сопровождался «замуровыванием» сохранившихся групп кардиомиоцитов, которые претерпевали дистрофические изменения: в большинстве ядер обнаруживался пикноз, в цитоплазме – миоцитоллизис. В конечном итоге цитоплазма и ядра кардиомиоцитов подвергались вакуольной и гидропической дегенерации, оставались только контуры клеток (рис. 4 а, б).

В отдельных случаях наблюдались множественные мелкие очаги фиброза. Они имели вид волокнистых эозинофильных лентовидных образований, располагающихся по ходу мышечных волокон, повторяя их архитектуру. Их тинкториальные свойства характеризовались окрашиванием эозином в розовый цвет, а по ван Гизону – в ярко красный (рис. 5, 6). Подобный фиброз следует трактовать как результат внутриклеточного замещения погибших кардиомиоцитов коллагеном. Мы обозначили эту разновидность фиброза как «футлярный склероз».

У 23 пациентов (56,1%) встречалась экссудативная форма инфекционного миокардита. При серозных миокардитах в строме миокарда было обнаружено скопление экссудата, незначительная клеточная инфильтрация и расширение сосудов различного калибра (рис. 7). При прогрессировании процесса в строме появлялись очаговые скопления различных клеток воспаления, периваскулярные кровоизлияния (рис. 8).

Продолжающийся воспалительный процесс способствовал появлению диффузной инфильтрации стромы миокарда преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами, деструкции кардиомиоцитов и очаговым изменениям некротического характера (рис. 9).

Ярким проявлением экссудативного воспаления являлся гнойный миокардит, характеризующийся диффузным пропитыванием стромы сегментоядерными лейкоцитами или формированием различных видов абсцессов. Как правило, это были множественные абсцессы небольших размеров, так называемые микроабсцессы (рис. 10).

В исходе воспалительных процессов в миокарде происходило замещение функциональной клеточной массы элементами соединительнотканного ряда. Очаговый кардиосклероз отличался крупными размерами, разнообразием форм, рядом расположенными участками компенсаторной гипертрофии кардиомиоцитов (рис. 11). При диффузном кардиосклерозе очаги фиброза превращались в поля, состоящие из зрелых соединительнотканых элементов, замещающих кардиомиоциты (рис. 12).

Мы проанализировали особенности течения ИЭ, а также маркеры воспаления и повреждения миокарда у пациентов с подтвержденным при морфологическом исследовании активным миокардитом. Они составили 56,1%. В данной группе преобладали мужчи-

ны (65,8%), практически с одинаковой частотой наблюдались больные моложе (46,3%) и старше (53,7%) 50 лет. Длительность догоспитального периода составила в среднем $47,12 \pm 9,29$ дней. С одинаковой частотой встречались первичный инфекционный эндокардит и вторичный инфекционный эндокардит (50%). При поступлении у большинства обследованных отмечались признаки активности инфекционного процесса: лихорадка (95,1%) с фебрильными показателями в 39% случаев, лейкоцитоз (61%), лимфопения (73,2%), увеличение СОЭ (80,5%). В 78% случаев диагностированы нарушения ритма и проводимости с преобладанием тяжелых. У 63,4% больных отмечалась СН III-IV ФК. При поступлении повышение уровней СРБ и ФНО α наблюдалось у всех обследованных, ИЛ-6 – у 85,4% пациентов данной группы. Средние концентрации маркеров составили $68,27 \pm 7,04$ мг/л, $25,22 \pm 0,91$ пг/мл и 27,38 пг/мл, соответственно, и незначительно снижались в дальнейшем. Уровень *hsTnI*, маркера повреждения миокарда, при поступлении был повышен у 70,7% (33,78 пг/мл) больных, более чем у половины из которых отсутствовала нормализация показателя через 3 недели терапии. Установлены достоверные корреляционные связи уровней СРБ и ФНО α ($r=0,240$). У наиболее тяжелых больных с высокой активностью инфекционного процесса, прогрессирующей СН, – между *hsTnI* и СРБ ($r=0,650$), *hsTnI* и ФНО α ($r=0,700$). Выявленные изменения предшествовали неблагоприятному прогнозу, госпитальная смертность в этой группе составила 24,4%.

Высказываются различные точки зрения на частоту и выраженность изменений миокарда, их влияние на тяжесть течения заболевания и прогноз. Так, *Fernández Guerrero* и соавт. [8] в 2012 году опубликовали результаты сравнительного анализа аутопсий при ИЭ в различные временные периоды. Было установлено, что частота выявления миокардита в 1970-1985 гг. и в 1986-2008 гг. практически не изменилась и составила, соответственно, 12,5% и 10,7%. Высказано предположение, что редкое выявление данного осложнения связано с отсутствием достаточного количества срезов миокарда, однако миокардит, с точки зрения исследователей, не мог привести к развитию и прогрессированию СН. Другие авторы считают, что миокардиальная дисфункция вследствие воспалительного поражения миокарда, определяет тяжесть недостаточности кровообращения и исход заболевания. Она является важной причиной смерти пациентов в ближайшем послеоперационном периоде после протезирования клапана и поэтому дооперационная оценка состояния миокарда очень важна [1]. Представленный анализ гистологических данных показал, что поражение миокарда является характерным признаком ИЭ и обусловлено многочисленными факторами: гипоксией, нарушением проницаемости, цитотоксическим эффектом провоспалительных цитокинов. Определяющиеся при световой микроскопии инфильтрация стромы и сосудистой стенки клетками воспаления, выраженный периваскулярный отек, абсцедирование миокарда, повреждения миофибрилл вплоть до полного их разрушения, поля

фиброза, множественные очаги «футлярного склероза» свидетельствуют о значительных изменениях в сердечной мышце с преобладанием воспалительного компонента. Морфологические изменения коррелировали с провоспалительными факторами, уровнем *hsTnI*, тяжестью СН, что позволило установить важную роль воспаления в патогенезе нарушений гемодинамики у больных ИЭ. Одновременное исследование нескольких маркеров воспаления и повреждения миокарда имеет многообещающие перспективы и может способствовать более раннему выявлению изменений сердечной мышцы.

Заключение. Вовлечение миокарда в системный воспалительный процесс, наряду с клапанным поражением, является одним из важнейших факторов нарушения гемодинамики, прогрессирования СН и ухудшения прогноза при ИЭ. Динамическое исследование показателей воспаления и повреждения миокарда расширяет возможности клиницистов в своевременном выявлении поражения сердечной мышцы и решении вопроса о дальнейшей тактике ведения пациентов.

Литература / References

1. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 368 с. / Tyurin V.P. Infektsionnye endokardity [Infectious endocarditis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. Russian.
2. Федорова Т.А., Ташина С.Я., Кактурский Л.В. Воспаление и сердечная недостаточность при инфекционном эндокардите // Клиническая медицина. 2016. Т. 94, №1. С. 23–27 / Fedorova TA, Tazina SYa, Kakturskiy LV. Vospalenie i serdechnaya nedostatochnost' pri infektsionnom endokardite [Inflammation and heart failure in infectious endocarditis]. Klinicheskaya meditsina. 2016;94(1):23–7. Russian.
3. Amat-Santos I.J., Messika-Zeitoun D., Eltchaninoff H. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry // Circulation. 2015. Vol. 131, N18. P. 1566–1574 / Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. Circulation. 2015;131(18):1566–74.
4. Bor D.H., Woolhandler S., Nardin R. Infective endocarditis in the U.S., 1998–2009: a nationwide study // PLoS One. 2013. Vol. 8, N3. P. e60033 / Bor DH, Woolhandler S, Nardin R. Infective endocarditis in the U.S., 1998–2009: a nationwide study. PLoS One. 2013;8(3):e60033.
5. Bussani R., DE-Giorgio F., Pesel G. Overview and Comparison of Infectious Endocarditis and Non-infectious Endocarditis: A Review of 814 Autopsic Cases // In Vivo. 2019. Vol. 33, N5. P. 1565–1572 / Bussani R, DE-Giorgio F, Pesel G. Overview and Comparison of Infectious Endocarditis and Non-infectious Endocarditis: A Review of 814 Autopsic Cases. In Vivo. 2019;33(5):1565–72.
6. Cahill T.J., Prendergast B.D. Infective endocarditis // Lancet. 2016;387:882–93 / Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. Lancet. 2016;387:882–93.
7. Dayer M.J., Jones S., Prendergast B. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis // Lancet. 2015. Vol. 385. P. 1219–1228 / Dayer MJ, Jones S, Prendergast B. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. Lancet. 2015;385:1219–28.
8. Fernández Guerrero M.L., Álvarez B., Manzarbeitia F., Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates // Medicine (Baltimore). 2012. Vol. 91, N3.

P. 152–164 / Fernández Guerrero ML, Álvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. Medicine (Baltimore). 2012;91(3):152–64.

9. Fernández-Hidalgo N., Almirante B., Tornos P. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital // Clin. Microbiol. Infect. 2012. Vol. 18, N12. P. 522–530 / Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. Clin. Microbiol. Infect. 2012;18(12):522–30.

10. Habib G., Erba P., Iung B. Clinical presentation, a etiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO registry: a prospective cohort study // Eur Heart J. 2019. Vol. 40, N39. P. 3222–3232 / Habib G, Erba P, Iung B. Clinical presentation, a etiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO registry: a prospective cohort study // Eur Heart J. 2019;40(39):3222–32.

11. Htwe T.H., Khardori N.M. Cardiac emergencies: infective endocarditis, pericarditis and myocarditis // Med. Clin. North. Am. 2012. Vol. 96, N6. P. 1149–1169 / Htwe TH, Khardori NM. Cardiac emergencies: infective endocarditis, pericarditis and myocarditis. Med. Clin. North. Am. 2012;96(6):1149–69.

12. Lamas C.D.C. Infective Endocarditis: Still a Deadly Disease // Arq Bras Cardiol. 2020. Vol. 114, N1. P. 9–11 / Lamas CDC. Infective Endocarditis: Still a Deadly Disease. Arq Bras Cardiol. 2020;114(1):9–11.

13. Li Li, Hongyue Wang. Changing profile of infective endocarditis: a clinicopathologic study of 220 patients in a single medical center from 1998 through 2009 // Tex. Heart Inst. J. 2014. Vol. 41, N5. P. 491–498 / Li Li, Hongyue Wang. Changing profile of infective endocarditis: a clinicopathologic study of 220 patients in a single medical center from 1998 through 2009. Tex. Heart Inst. J. 2014;41(5):491–8.

14. Mangner N., Woitek F. Incidence, predictors, and outcome of patients developing infective endocarditis following transfemoral transcatheter aortic valve replacement // J Am Coll Cardiol. 2016. Vol. 67. P. 2907–2908 / Mangner N, Woitek F. Incidence, predictors, and outcome of patients developing infective endocarditis following transfemoral transcatheter aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2016;67:2907–8.

15. Østergaard L., Lauridsen T.K., Iversen K., Bundgaard H., Søndergaard L., Ihlemann N., Moser C., Fosbøl E. Infective endocarditis in patients who have undergone transcatheter aortic valve implantation: a review // Clin Microbiol Infect. 2020. Vol. 26, N8. P. 999–1007 / Østergaard L, Lauridsen TK, Iversen K, Bundgaard H, Søndergaard L, Ihlemann N, Moser C, Fosbøl E. Infective endocarditis in patients who have undergone transcatheter aortic valve implantation: a review. Clin Microbiol Infect. 2020;26(8):999–1007.

16. Pant S., Pate N.J., Deshmukh A. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011 // J. Am. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 65. P. 2070–2076 / Pant S, Pate NJ, Deshmukh A. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. J. Am. Coll. Cardiol. 2015;65:2070–6.

17. Pierce D., Calkins B.C., Thornton K. Infectious endocarditis: diagnosis and treatment // Am. Fam. Physician. 2012. Vol. 85, N10. P. 981–986 / Pierce D, Calkins BC, Thornton K. Infectious endocarditis: diagnosis and treatment. Am. Fam. Physician. 2012;85(10):981–6.

18. Slipczuk L., Codolosa J.N., Davila C.D. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review // PLoS One. 2013. Vol. 8, N12. P. e82665 / Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. PLoS One. 2013;8(12):e82665.

19. Thuny F., Grisoli D., Collart F. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives // Lancet. 2012. Vol. 379(9819). P. 965–975 / Thuny F, Grisoli D, Collart F. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. Lancet. 2012;379(9819):965–75.

20. Tleyjeh I.M., Steckelberg J.M., Murad H.S. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota // JAMA. 2005. Vol. 293. P. 3022–3028 / Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. JAMA. 2005;293:3022–8.

Библиографическая ссылка:

Ташина С.Я., Федорова Т.А., Кактурский Л.В. Проблема поражения миокарда при инфекционном эндокардите // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 39–42. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-39-42. EDN QUCDQW.

Bibliographic reference:

Tazina SYa, Fedorova TA, Kakturskiy LV. Problema porazheniya miokarda pri infektsionnom endokardite [The problem of myocardial damage in infective endocarditis]. Journal of New Medical Technologies. 2023;3:39–42. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-39-42. EDN QUCDQW. Russian.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ
(обзор литературы)**

С.Н. ГОНТАРЕВ, И.С. ГОНТАРЕВА, Ю.И. МОЖАИТИНА, Д.Х. БУЛГАКОВА, Д.С. ПУНЬКО, Я. МУСТАФА

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

Аннотация. Первым звеном во всем желудочно-кишечном тракте человека является полость рта, каждая ее структура отвечает за свою функцию. Слюнные железы выполняют роль локальной иммунной системы, отвечая за секрецию слюны, являющейся защитным фактором в полости рта за счет лизоцима в ее составе, а также выделяют гормоны и гормоноподобные вещества, что представляет собой комплекс, отвечающий не только за процесс пищеварения, но и за состояние всего организма в целом. В условиях распространения вирусных инфекций, недостаточной эффективности превентивной медицины и возникновению новых штаммов вирусов, организм человека подвержен инфекционным заболеваниям, клиническая картина которых распространяется и на слюнные железы. Заболевания слюнных желез многообразны, но клиническая картина при вирусных заболеваниях специфична. Необходимо знать клинические проявления вирусных заболеваний на состоянии слюнных желез в условиях амбулаторного приема, чтобы уметь дифференцировать диагноз со стоматологическими заболеваниями для дальнейшего направления пациента на лечение в стационар. В данной статье будут рассмотрены клинические картины заболеваний слюнных желез, вызванные вирусами эпидемического паротита, гриппа и цитомегаловируса. Для изучения была использована доступная литература по теме, современные исследования отечественных и зарубежных авторов.

Ключевые слова: эпидемический паротит, сialoadenitis, гриппозный сialoadenitis вирусные инфекции.

**CLINICAL FEATURES OF SALIVARY GLAND DISEASE IN VIRAL INFECTIONS
(literature review)**

S.N. GONTAREV, I.S. GONTAREVA, Y.I. MOZHAITINA, D.H. BULGAKOVA, D.S. PUNKO, Y. MOUSTAFA

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod State University"
Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia*

Abstract. The first link in the entire human gastrointestinal tract is the oral cavity, with each structure responsible for its own function. Salivary glands act as a local immune system, responsible for the secretion of saliva, which is a protective factor in the oral cavity due to lysozyme in its composition, and also secrete hormones and hormone-like substances, which is a complex responsible not only for the process of digestion, but for the condition of the body as a whole. In conditions of spread of viral infections, insufficient efficiency of preventive medicine and emergence of new virus strains, human organism is subject to infectious diseases, clinical picture of which spreads to salivary glands as well. Salivary gland diseases are diverse, but the clinical picture in viral diseases is specific. It is necessary to know the clinical manifestations of viral diseases on the salivary gland condition in an outpatient appointment in order to be able to differentiate the diagnosis from dental diseases to further refer the patient to the hospital for treatment. In this article the clinical pictures of salivary gland diseases caused by viruses of epidemic parotitis, influenza and cytomegalovirus will be considered. Available literature on the subject, modern studies of domestic and foreign authors were used for the study.

Keywords: epidemic parotitis, sialoadenitis, influenza sialoadenitis viral infections.

Введение. В настоящее время не теряет актуальности проблема профилактики заболеваний вирусными инфекциями. Активно разрабатываются современные вакцины для обеспечения надежной противовирусной защиты организма человека, но несмотря на это, эпидемиологическую ситуацию невозможно контролировать в полном объеме в связи с отсутствием стабильного популяционного иммунитета, обусловленного возможностью отказа от вакцинации, согласно национальному календарю профилактических прививок, а также перед эпидемическим сезоном для своевременной специфической профилактики. Даже при условии исключительно обязательной вакцинации населения, популяционный иммунитет не способен поддерживать

стабильные значения в связи с постоянной мутацией существующих вирусов до образования новых штаммов [20].

В современной практике врача-стоматолога на прием попадают пациенты в различном статусе общесоматического здоровья. Несмотря на необходимость профилактических осмотров и планового лечения имеющихся заболеваний зубочелюстной системы, всё еще продолжается приём пациентов по острой боли. При наличии беспокоящего воспалительного процесса у пациента, имеющего признаки острой вирусной инфекции, нет смысла ждать ремиссии заболевания для оказания стоматологической помощи [12].

Помимо этого, большинство пациентов не способны самостоятельно дифференцировать возникшее заболевание в челюстно-лицевой области, что приводит их за помощью, в первую очередь, в стоматологический кабинет, где врачам-стоматологам важно комплексно обследовать пациента, обращая внимание на всю челюстно-лицевую область, чтобы суметь верно дифференцировать заболевание и поставить диагноз. Среди пациентов стоматологического профиля от 2,3% до 5,2% страдают заболеванием слюнных желез [4], задачей врача-стоматолога является своевременное обнаружение клинических проявлений поражений слюнных желез и дальнейшее направление к соответствующему смежному специалисту для назначения лечения [15].

Слюнным железам, как и другим органам челюстно-лицевой области, стоит уделять особое внимание, так как они отвечают не только за здоровье полости рта, но и всего организма в целом. Помимо их основной – пищеварительной – функции, они выполняют эндокринную, экзокринную и фильтрационную функции [8]. Доказанная гипотеза об инкреторной функции слюнных желез, относит их к категории органов, отвечающих за регуляцию различных функций организма человека: эритропоэз, физиологическая регенерация, обмен минералов и так далее [11].

Слюна человека – ротовая биологическая жидкость, отвечающая за силу местного иммунитета, в зависимости от ее качества и количества. Защитные свойства слюны определяются большим количеством активных компонентов в ее составе: лизоцим отвечает за разрушение стенок патогенных бактерий, а иммуноглобулин *sIgA* – за препятствие их адгезии. Лактоферрин – антимикробный белок, является маркером воспаления [10]. Ферменты слюны отвечают за размягчение пищи и начинают процесс ее первичного расщепления в полости рта, сама слюна увлажняет слизистую полости рта [7].

В полости рта слюнные железы подразделяются на большие и малые. В данной статье будут рассматриваться клинические особенности заболевания трёх пар больших слюнных желез при вирусных инфекциях: околоушных, подъязычных и подчелюстных. Околоушная – самая крупная из всех слюнных желез, подковообразной формы. Её выводной проток (стенов проток) можно обнаружить при осмотре со стороны слизистой оболочки щеки напротив второго верхнего моляра, он отходит от железы в её верхней части, проходит вдоль скуловой дуги и прободает щечную мышцу [2]. При нормальном функционировании околоушная слюнная железа выделяет до 15 мл ротовой жидкости в течение 1 часа. Подъязычная железа меньше околоушной, располагается в области поднижнечелюстного треугольника, состоит из 10-12 долек. Её главный выводной проток – вартонов – располагается сбоку от уздечки языка на одноименной стороне. Подъязычная слюнная

железа является самой малой по размерам из всех парных желез, располагается непосредственно под слизистой полости рта на челюстно-подъязычной мышце соответствующей стороны [16]. Выводные протоки некоторых из ее долек открываются самостоятельными протоками в полость рта, а главный ее проток открывается вместе с поднижнечелюстным протоком под языком [8].

Таким образом, при возникновении патологии слюнных желез, помимо местного воспаления, оказывается негативное влияние на различные системы органов и функций организма [18,19].

Вне зависимости от локализации слюнной железы ее воспаление имеет общее название – сиалоаденит (сиаладенит). Первичные сиалоадениты рассматриваются как проявление самостоятельного заболевания, вызванные, например, вирусом эпидемического паротита или цитомегаловирусной инфекцией, вторичные – осложнения течения иных заболеваний (грипп, ВИЧ-инфекция) [5].

Цель исследования – изучить клинические особенности заболевания слюнных желез при вирусных инфекциях, определить отличия клинической картины в зависимости от вида возбудителя.

Материалы и методы исследования. Необходимые для статьи данные были получены путем подбора литературных источников с помощью систематического электронного поиска в библиографических базах данных *Web of Science*, *Scopus*, *DBLP*, *Medline*, а также через поисковую систему Google для изучения общеобразовательной литературы по теме.

Были рассмотрены основные вирусные инфекции, вызывающие клиническую картину сиалоаденита. К сожалению, не все вирусные агенты вызывают специфические для себя проявления воспаления слюнных желез, которые можно определить без лабораторного этапа диагностики, поэтому в статье рассмотрены только те вирусные заболевания, что характеризуются критериями, которые возможно оценить в ходе объективного осмотра и сбора подробного анамнеза.

Внимание в изучении литературы было уделено тем вирусным заболеваниям, чье влияние на клинические особенности слюнных желез было рассмотрено наиболее подробно. К возбудителям этих заболеваний относятся следующие вирусы:

Pneumophila parotidis – возбудитель эпидемического паротита, относится к паромиксовирусам. Семейство вируса – *Paromyxoviridae*, род – *Rubulavirus*. Вирус малоустойчив в окружающей среде, его инаktivация происходит при воздействии высоких температур, ультрафиолетового облучения, высушивании и дезинфекции. Вирус является патогенным для обезьян и человека. Источником возбудителя заболевания является человек. В качестве профилактики заболевания вирусом эпидемического паротита используется вакцинация.

Вирусы гриппа – многообразны в своих видах, относятся к семейству *Orthomyxoviridae*. Вирус гриппа типа А поражает человека и некоторые виды птиц и животных, с ним связаны эпидемии с высокой летальностью. Вирус гриппа типа В поражает людей и редко – животных. Ему характерны спорадические вспышки. Вирус типа С характеризуется спорадическими вспышками заболевания только у людей. Источник инфекции – больной человек или животное.

Цитомегаловирус – он же вирус герпеса 5 типа. Относится к семейству *Herpesviridae*, роду *Cytomegalovirus*. Чаще всего бессимптомно находится в организме человека, а симптомы проявляются при иммунодефицитных состояниях человека.

Для поиска научных статей в электронных библиографических базах использовались следующие ключевые слова: слюнные железы, сиалоаденит, грипп, цитомегаловирус, эпидемический паротит, инфекция, слюна, заболеваемость, вирусы.

Результаты и их обсуждение. В классификации воспалительных заболеваний слюнных желез выделяют 2 формы сиалоаденитов: острые и хронические. Острый сиалоаденит этиологией связан с вирусной инфекцией. Возбудители – вирус эпидемического паротита, гриппа, Коксаки, цитомегаловирус, парагрипп, Эпштейна-Барр и другие). Помимо вирусов, этиологическим фактором острых форм выступает также и бактериальная инфекция [9]. Также слюнные железы способны реагировать на некоторые физиологические изменения организма, помимо патологических факторов [22], но симптомы имеют характерные отличия.

Предрасполагающим фактором для развития воспалительных заболеваний слюнных желез, помимо бактериальных и вирусных инфекций, может быть снижение факторов неспецифической защиты, вызванное наличием сопутствующего заболевания. В таком случае проявления сиалоаденита становятся вторичными.

Говоря о вирусных сиалоаденитах, чаще всего речь идет об эпидемическом паротите (свинке), поражающем самую большую слюнную железу – околоушную. В группу риска заражения данным возбудителем чаще всего входят дети [14,28]. Цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барр не являются эпидемичными, они редко вызывают острые сиалоадениты [27].

По данным некоторых авторов, вирусы семейства *Herpesviridae* способны оказывать цитопатическое воздействие на эпителий выводных протоков слюнных желез, что может приводить к их гибели и дальнейшему слущиванию [13].

В ряде исследований, проводимых во время острого периода сиалоаденита и при обострении хронического, в исследуемой слюне не было обнаружено специфического возбудителя, но на фоне развивалась вирусная инфекция с сопутствующими

симптомами в ротоглотке, что может косвенно говорить о вирусной этиологии сиалоаденита [5]. В подтверждение этой теории, были изучены исследования, в которых говорится о роли вирусов семейства *Herpesviridae*, как о коинфекции, активирующей патогенную бактериальную флору при хронических воспалительных заболеваниях [17].

Наиболее подробно описана клиническая картина эпидемического паротита, возбудителем которого является вирус семейства *Paramyxoviridae*. Инфекция передается воздушно-капельным путем от человека к человеку. Инкубационный период длится 2-3 недели, а продромальный занимает в среднем 2-4 дня. Первое, на что должен обратить внимание врач при осмотре – локальная припухлость мягких тканей в зависимости от локализации воспаленной слюнной железы. Визуально пораженная железа увеличена в объеме, уплотнена, слабо болезненна или безболезненна при пальпации. Из выводных протоков выделяется небольшое количество чистой слюны. Слизистая оболочка зева гиперемирована.

Со стороны полости рта наблюдается сухость слизистой оболочки, обусловленная сокращением секреции слюны. Если воспалена околоушная железа, мягкие ткани щеки соответствующей стороны отечны, напряжены, но при этом не изменены в цвете [1]. Мочка уха в связи с отеком оттеснена наружу. Важным диагностическим признаком ее поражения является признак Мурсона, характеризующийся воспалительными изменениями в области выводного протока, он гиперемирован и слегка возвышается над уровнем здоровой слизистой. В центре воспаленного участка зияет устье стенозного протока в виде черной точки. Пациент может предъявлять жалобы на боль при жевании и глотании в пораженной области, способной иррадиировать в ухо или висок. В некоторых случаях может отмечаться ограниченное открывание рта.

В зависимости от степени тяжести паротита клиническая картина заболевания отличается по форме течения – легкой, средней и тяжелой. Общесоматические проявления становятся более явными при средней степени тяжести, пациент отмечает повышение температуры тела, озноб, слабость и боль в области шеи. Часто поражаются симметричные железы с промежутком в 1-2 дня. При тяжелой форме эпидемического паротита продромальные явления болезни становятся еще более выраженными, наблюдается повышение температуры тела до 40 °C [21].

Гриппозный сиалоаденит является вторичным процессом при среднем и тяжелом течении гриппа. Возникает в период эпидемии гриппа. Отличительным признаком является стремительное развитие болезненного плотного инфильтрата в области слюнной железы, а при осложненных формах возможно гнойное расплавление железы [6]. Преимуще-

ственно поражаются околоушные слюнные железы. Больные жалуются на повышение температуры тела, признаки интоксикации, боль при открывании рта и повороте головы, при поражении околоушных желез, боль при глотании – поднижнечелюстных. Острый гриппозный сиалоаденит подъязычных слюнных желез характеризуется болью при движении языка, объективно при осмотре со стороны полости рта наблюдается увеличение подъязычных складок. Особенность гриппозного сиалоаденита заключается в длительном восстановлении пораженной железы: острые симптомы уходят в течение недели, восстановление функции и нормальной морфологии – вплоть до нескольких месяцев.

Цитомегаловирус достаточно быстро поражает слюнные железы. При объективном осмотре наблюдается припухлость в области пораженной железы, пациент предъявляет жалобы на местную болезненность [3]. Изменения наблюдаются так же чаще в околоушных железах, реже – в поднижнечелюстных и подъязычных [23]. Инфекция, персистируя в ацинусах и протоках слюнных желез, в конечном итоге может привести к склерозу железы или же может остаться в виде латентной инфекции.

Выводы. Определить вид возбудителя, основываясь на данные подробного анамнеза и объективного осмотра, достаточно проблематично. Самая ярко-выраженная клиническая картина представлена при эпидемическом паротите, вероятнее всего, потому что поражение слюнной железы в данном случае является первичным, репликация вируса проходит в клетках самой железы. К тому же, общая интоксикация организма выражена слабо, воспалительный процесс зачастую строго органичен областью пораженной слюнной железы, что упрощает диагностику.

При иных вирусных возбудителях, симптоматика часто обусловлена реактивностью организма и защитной силой иммунитета. Воспалительные процессы в слюнных железах являются вторичными, что обуславливает различную выраженность симптоматики.

Помимо того, изменения слизистой оболочки выводных протоков и тела слюнных желез возможны и при других патологических состояниях, не связанных с вирусной инфекцией, что еще больше усложняет дифференциальную диагностику.

Задачей врача-стоматолога в рамках амбулаторного приема является дифференциальная диагностика заболевания от других стоматологических патологий, сопровождающихся отеком мягких тканей или локальным увеличением объема воспаленной области – ретенционные кисты, ранулы, обострение одонтогенных заболеваний челюстей и т.д. Далее, в зависимости от возрастной группы пациента, он направляется к смежному специалисту – педиатру, инфекционисту, кто проводит расширенный анализ крови для уточнения диагноза и назна-

чает соответствующее лечение, выбирая между нахождением пациента в рамках стационарного наблюдения или амбулаторного приема, в зависимости от этиологии заболевания и тяжести его течения.

Литература / References

1. Белугина Т.Н., Грачева Ю.Н., Куряева А.М., Деметьева Р.Е., Матросова И.Б. Болезнь Шегрена в практике врача-терапевта (клинический случай) // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. №3 (63) / Belugina TN, Gracheva YuN, Kuryaeva AM, Dement'eva RE, Matrosova IB. Bolezn' Shergrena v praktike vracha-terapevta (klinicheskiy sluchay) [Sjogren's disease in the practice of a general practitioner (clinical case)]. Izvestiya vuzov. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki. 2022;3(63). Russian.
2. Гурбанов Т.В. Анатомические предпосылки применения непрямой лимфотропной терапии при лечении патологии больших слюнных желез // Современная стоматология. 2018. №1 (70). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/anatomicheskie-predposylki-primeneniya-nepryamoy-limfotropnoy-terapii-pri-lechenii-patologii-bolshih-slyunnykh-zhelez> (дата обращения: 18.03.2023) / Gurbanov TV. Anatomicheskie predposylki primeneniya nepryamoy limfotropnoy terapii pri lechenii patologii bol'shikh slyunnykh zhelez [Anatomical prerequisites for the use of indirect lymphotropic therapy in the treatment of pathology of the large salivary glands]. Sovremennaya stomatologiya. 2018;1(70). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/anatomicheskie-predposylki-primeneniya-nepryamoy-limfotropnoy-terapii-pri-lechenii-patologii-bolshih-slyunnykh-zhelez> (cited: 18.03.2023). Russian.
3. Гурбанов Т.В., Людчик Т.Б. Хронические воспалительные и реактивно- дистрофические заболевания слюнных желез как проявление IgG4-связанного заболевания // Современная стоматология. 2019. №1 (74) / Gurbanov TV, Lyudchik TB. Khronicheskie vospalitel'nye i reaktivno- distroficheskie zabolevaniya slyunnykh zhelez kak proyavlenie IgG4-svyazannogo zabolevaniya [Chronic inflammatory and reactive-dystrophic diseases of the salivary glands as a manifestation of IgG4-related disease]. Sovremennaya stomatologiya. 2019;1(74). Russian.
4. Дубов Д.В., Титов С.А., Афанасьев В.В., Абдусаламов М.Р. Хирургический метод лечения протокового сиаденита больших слюнных желез // Российский стоматологический журнал. 2020. Vol. 24, №1. С. 8–10 / Dubov DV, Titov SA, Afanas'ev VV, Abdusalomov MR. Khirurgicheskiy metod lecheniya protokovogo sialadenita bol'shikh slyunnykh zhelez [Surgical method of treatment of ductal sialadenitis of the large salivary glands]. Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal. 2020;24(1):8-10. Russian.
5. Егорова Т.В., Малкова Л.В. Двусторонний паротит как проявление аутоиммунного заболевания // Детские инфекции. 2019. №1 / Egorova TV, Malkova LV. Dvustoronniy parotit kak proyavlenie autoimmunnoy zabolevaniya [Bilateral mumps as a manifestation of an autoimmune disease]. Detskie infektsii. 2019;1. Russian.
6. Еловикова Т.М., Григорьев С.С. Сиалология в терапевтической стоматологии: учебное пособие. Екатеринбург: «Тираж», 2018. 192 с. / Elovikova TM, Grigoriev SS. Sialology in dental therapy: a study guide. Ekaterinburg: Tirazh; 2018. Russian.
7. Зиников Р.П., Степанов Е.А. Антиоксидантная активность слюны // Столыпинский вестник. 2022. №4 / Zinikov RR, Stepanov EA. Antioksidantnaya aktivnost' slyuny [Antioxidant activity of saliva]. Stolypinskiy vestnik. 2022;4. Russian.
8. Каргиева З.Р., Оганесов Г.Л. Слюнные железы, особенности их строения // Вестник науки. 2023. №1 (58) / Kargieva ZR, Oganegov GL. Slyunnye zhelezy, osobennosti ikh stroeniya [Salivary glands, features of their structure]. Vestnik nauki. 2023;1(58). Russian.
9. Кладова О.В., Андзель А.Е., Компаниец Ю.В. Формирование глубокой младенческой гемангиомы на фоне герпесвирусной инфекции // Глобус. 2022. №4 (69) / Kladova OV, Andzhel' AE, Kompaniets YuV. Formirovanie glubokoy mladencheskoy gemangiomy na fone herpesvirusnoy infektsii [Formation of deep infantile hemangioma on the background of herpesvirus infection]. Globus. 2022;4(69). Russian.
10. Котенева Ю.Н., Гонтарев С.Н., Богданова А.А., Кострыкин В.В., Макова С.В. Реабилитация пациентов с хроническими заболеваниями слизистой оболочки полости рта на фоне сниженного иммунитета в практике врача стоматолога-ортопеда //

Актуальные проблемы медицины. 2020. №2 / Koteneva YuN, Gontarev SN, Bogdanova AA, Kostykin VV, Makova SV. Reabilitatsiya patsientov s khronicheskimi zabolevaniyami slizistoy obolochki polosti rta na fone snizhennogo immuniteta v praktike vracha stomatologa-ortopeda [Rehabilitation of patients with chronic diseases of the oral mucosa against the background of reduced immunity in the practice of an orthopedic dentist]. Aktual'nye pro-blemy meditsiny. 2020;2. Russian.

11. Мамажонова О.С. Соотношение секреторной деятельности слюнной амилазы и желудочных желез у человека // Re-health journal. 2020. №3-2 (7) / Mamazhonova OS. Sootnoshenie sekretornoy deyatel'nosti slyunnoy amilazy i zheludochnykh zhelez u cheloveka [The ratio of secretory activity of salivary amylase and gastric glands in humans]. Re-health journal. 2020;3-2(7). Russian.

12. Манак Т.Н., Матвеев А.М., Луцкая И.К., Юдина Н.А. Организация стоматологической помощи при коронавирусных инфекциях // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2020. №2 / Manak TN, Matveev AM, Lutskeya IK, Yudina NA. Organizatsiya stomatologicheskoy pomoshchi pri koronavirusnykh infektsiyakh [Organization of dental care for coronavirus infections]. Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e. 2020;2. Russian.

13. Михаленко А.О., Ермолович М.А., Семейко Г.В., Самойлович Е.О. Дифференциальная диагностика эпидемического паротита и других вирусных сialаденитов // Гепатология и гастроэнтерология. 2022. №2 / Mikhalkenko AO, Ermolovich MA, Semeyko GV, Samoylovich EO. Differentsial'naya diagnostika epidemicheskogo parotita i drugikh virusnykh sialadenitov [Differential diagnosis of mumps and other viral sialadenitis]. Gepatologiya i gastroenterologiya. 2022;2. Russian.

14. Нарушение функций органов и систем : учеб.-метод. пособие по патофизиологии, клин. патофизиологии для студентов мед. вузов, обучающихся по специальности «Педиатрия». Ч. 1 / Л. Н. Рогова [и др.]. Волгоград: Вол-гГМУ, 2018. 35 с. / Narushenie funktsiy organov i sistem : ucheb.-metod. posobie po patofiziologii, klin. patofiziologii dlya studentov med. vuzov, obuchayushchikhsya po spetsial'nosti «Pediatriya». Ch. 1. L. N. Rogova [i dr.]. Volgograd: VolgGМУ; 2018. Russian.

15. Реймнарарова Г.Д., Бабаджанов Ж.Б., Абдуганиев У.Б., Набираева Б.А. Морфологическая характеристика и возрастные особенности патологии слюнных желез // Вестник науки и образования. 2021. №17-2 (120) / Reymnazarova GD, Babadzhonov ZhB, Abduganiev UB, Nabirayeva BA. Morfoloicheskaya kharakteristika i vozrastnye osobennosti patologii slyunnykh zhelez [Morphological characteristics and age-related features of salivary gland pathology]. Vestnik nauki i obrazovaniya. 2021;17-2(120). Russian.

16. Садрисламова А.Р., Корягин В.С. Анатомия и патология слюнных желез. Сialoadenit, sialoz // Молодой ученый. 2021. №19. С. 69–71 / Sadrislamova AR, Koryagin VS. Anatomiya i patologiya slyunnykh zhelez. Sialoadenit, sialoz [Anatomy and pathology of the salivary glands. Sialoadenitis, sialosis]. Molodoy uchenyy. 2021;19:69-71. Russian.

17. Семериков В.В., Юминова Н.В., Постаногова Н.О., Софронова Л.В. Эпидемический паротит: достижения, проблемы и пути решения // Фармация и фармакология. 2020. №5 / Semerikov VV, Yuminova NV, Postanogova NO, Sofronova LV. Epidemicheskii parotit: dostizheniya, problemy i puti resheniya [Mumps epidemic: achievements, problems and solutions]. Farmatsiya i farmakologiya. 2020;5. Russian.

18. Торгашина А.В. Дифференциальная диагностика бакте-

риального сialoadenита в практике ревматолога: описание клинического случая // Современная ревматология. 2019. №1 / Torgashina AV. Differentsial'naya diagnostika bakterial'nogo sialoadenita v praktike revmatologa: opisanie klinicheskogo sluchaya [Differential diagnosis of bacterial sialoadenitis in the practice of a rheumatologist: description of a clinical case]. Sovremennaya revmatologiya. 2019;1. Russian.

19. Торгашина А.В. Эффективность ритуксимаба при железистых формах болезни шегрена по результатам международных клинических исследований // Современная ревматология. 2020. №1 / Torgashina AV. Effektivnost' rituksimaba pri zhelezistykh formakh bolezni shegrena po rezul'tatam mezhdunarodnykh klinicheskikh issledovaniy [The effectiveness of rituximab in glandular forms of Sjogren's disease according to the results of international clinical studies]. Sovremennaya revmatologiya. 2020;1. Russian.

20. Усенко Д.В., Тхакушинова Н.Х., Шатурина Т.Т. Острые респираторные инфекции и грипп в период пандемии COVID-19 — к чему готовиться в сезоне 2021–2022 гг.? // ПМЖ. Медицинское обозрение. 2021. №5. С. 721–727. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-721-727 / Usenko D.V., Tkakushinova NK, Shaturina TT. Ostrye respiratornye infektsii i gripp v period pandemii COVID-19 — k chemu gotovit'sya v sezone 2021–2022 gg.? [Acute respiratory infections and influenza during the COVID-19 pandemic — what to prepare for in the 2021–2022 season?]. RMZh. Meditsinskoe obozrenie. 2021;5:721-7. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-721-727. Russian.

21. Хирургическая стоматология. Воспалительные и дистрофические заболевания слюнных желез : учеб. пособие / под ред. А. М. Панина. Москва: Литтерра, 2020. 208 с. / Khirurgicheskaya stomatologiya. Vospalitel'nye i distroficheskie zabolevaniya slyunnykh zhelez : ucheb. Posobie. Pod redaktsiei A. M. Panina [Surgical dentistry. Inflammation and dystrophic diseases of the salivary glands : studies. Stipend. Edited by A.M. Panin]. Moscow: Litterra; 2020. Russian.

22. Юминова Н.В., Контарова О.Е., Погарская И.В., Ковалева Л.Г. Эпидемический паротит. Клиника, эпидемиология и генотипы вируса // Здравоохранение Кыргызстана. 2018. №2. С. 102–104 / Yuminova NV, Kontarova OE, Pogarskaya IV, Kovaleva LG. Epidemicheskii parotit. Klinika, epidemiologiya i genotipy virusa [Epidemic mumps. Clinic, epidemiology and genotypes of the virus]. Zdravookhranenie Kyrgyzstana. 2018;2:102-4. Russian.

23. Ядченко В.Н., Походенько-Чудакова И.О., Ластовка А.С., Ядченко Е.С. Ультразвуковая навигация в хирургическом лечении пациента со слюннокаменной болезнью околоушной слюнной железы. Клиническое наблюдение // Вестник ВГМУ. 2021. №2 / Yadchenko VN, Pokhoden'ko-Chudakova IO, Lastovka AS, Yadchenko ES. Ul'trazvukovaya navigatsiya v khirurgicheskom lechenii patsienta so slyunnokamennoy boleznyu okoloushnoy slyunnoy zhelezy. Klinicheskoe nablyudenie [Ultrasound navigation in the surgical treatment of patients with salivary stone disease of the parotid salivary gland. Clinical observation]. Vestnik VGMU. 2021;2. Russian.

24. Nakamura H., Shimizu T., Kawakami A. Role of viral infections in the pathogenesis of Sjogren's syndrome: different characteristics of Epstein-Barr virus and HTLV-1 // Journal of Clinical Medicine. 2020. № 9 (5). P. 1459. DOI: 10.3390/jcm9051459 / Nakamura H, Shimizu T, Kawakami A. Role of viral infections in the pathogenesis of Sjogren's syndrome: different characteristics of Epstein-Barr virus and HTLV-1. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(5):1459. DOI: 10.3390/jcm9051459.

25. Schreiber A., Hershman G. Non-HIV viral infections of the salivary glands // Oral Maxillofac, Surg. Clin. North Am. 2009. Vol. 21, N3. P. 331–338 / Schreiber A, Hershman G. Non-HIV viral infections of the salivary glands. Oral Maxillofac, Surg. Clin. North Am. 2009;21(3):331-8.

Библиографическая ссылка:

Гонтарев С.Н., Гонтарева И.С., Можайтина Ю.И., Булгакова Д.Х., Пунько Д.С., Мустафа Я. Клинические особенности заболевания слюнных желез при вирусных инфекциях (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 43–47. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-43-47. EDN ILFFLP.

Bibliographic reference:

Gontarev SN, Gontareva IS, Mozhaitina YI, Bulgakova DH, Punko DS, Moustafa Y. Klinicheskie osobennosti zabolevaniya slyunnykh zhelez pri virusnykh infektsiyakh (obzor literatury) [Clinical features of salivary gland disease in viral infections (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2023;3:43-47. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-43-47. EDN ILFFLP. Russian.



СОСТОЯНИЕ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РАЗНЫМИ СОМАТОТИПАМИ

К.Г. ТОМАЕВА^{*,**}, С.Н. ГАЙДУКОВ^{**}, Н.К. КАЙТМАЗОВА^{***}, Л.А. КОКОЕВ^{*,***}

^{*}ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия

^{**}ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия

^{***}ФГБУ НФНЦ «Владикавказский научный центр» РАН,
ул. Вильямса, д. 1, с. Михайловское, РСО-А, 363110, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить состояние биоценоза влагалища у беременных женщин с учетом типа конституции. **Материалы и методы исследования.** Обследовали 155 беременных в возрасте 18–38 лет. У всех женщин на сроке гестации до 10 недель определяли тип телосложения по Р.Н. Дорохову. 45 женщин имели макросоматотип, 70 – мезо-, а 40 – микросоматотип. Всем женщинам на сроке гестации до 10 недель проводили биоимпедансный анализ. Всем обследованным женщинам производилась оценка состояния влагалищного биоценоза по методу Е.Ф. Кира, а также с применением оценочной шкалы F.M. Heurlien. **Результаты и их обсуждение.** III и IV степени чистоты влагалища по методу F.M. Heurlien чаще выявлены у беременных с микросоматотипом. При оценке состояния влагалищного биоценоза по методу Е.Ф. Кира нормоценоз влагалища чаще наблюдался у беременных женщин с мезо- и макросоматотипом, а дисбиоз влагалища и вагинит были выявлены чаще у женщин с микросоматотипом. При проведении биоимпедансного анализа наименьшие значения скелетно-мышечной и жировой массы были выявлены у женщин с микросоматическим типом телосложения, в сравнении с другими соматотипами. **Заключение.** У женщин с микросоматотипом наблюдались более выраженные изменения биоценоза влагалища в сторону развития патогенной микрофлоры, что коррелировало с показателями биоимпедансного анализа, который показал выраженное снижение жировой и скелетно-мышечной ткани, что вероятно приводит к замедлению метаболических процессов, снижению иммунного ответа и в совокупности приводящих к более частому развитию неблагоприятного течения беременности и родов.

Ключевые слова: беременность, биоценоз влагалища, соматотип.

THE STATE OF VAGINAL BIOCECENOSIS IN PREGNANT WOMEN WITH DIFFERENT SOMATOTYPES

K.G. TOMAEVA^{*,**}, S.N. GAIDUKOV^{**}, N.K. KAITMAZOVA^{***}, L.A. KOKOEV^{*,***}

^{*}North Ossetian state medical Academy, 40 Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362000, Russia

^{**}St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia

^{***}Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
1 Williams str., Mikhailovskoye village, Prigorodny district, RNO-A, 363110, Russia

Abstract. The aim of the study: to study the state of vaginal biocenosis in pregnant women, taking into account the somatotypes. **Materials and methods.** 155 pregnant women aged 18–38 years were examined. In all women up to 10 weeks of pregnancy, the somatotype was determined by the method of R.N. Dorokhov. 45 women had macrosomatotype, 70 – meso-, and 40 – microsomatotype. Bioimpedance analysis was performed on all women up to 10 weeks of pregnancy. All the examined women were evaluated for the state of vaginal biocenosis by the method of E.F. Kira, as well as using the F.M. Heurlien evaluation scale. **Results.** III and IV degrees of vaginal purity according to the F.M. Heurlien method were more often detected in pregnant women with microsomatotype. When assessing the state of vaginal biocenosis by the method of E.F. Kira, vaginal normocenosis was more often observed in pregnant women with meso- and macrosomatotype, and vaginal dysbiosis and vaginitis were detected more often in women with microsomatotype. During bioimpedance analysis, the lowest values of musculoskeletal and fat mass were found in women with microsomatotype, in comparison with other somatotypes. **Conclusion.** In women with microsomatotype, there were more pronounced changes in the biocenosis of the vagina towards the development of pathogenic microflora, which correlated with the indicators of bioimpedance analysis, which showed a pronounced decrease in fat and musculoskeletal tissue, which probably leads to a slowdown in metabolic processes, a decrease in the immune response and, collectively, leading to more frequent development of adverse pregnancy and childbirth.

Keywords: pregnancy, vaginal biocenosis, somatotype.

Введение. Для поддержания нормального состояния во влагалище происходят такие процессы, как цитолиз поверхностных клеток, фагоцитоз с помощью лейкоцитов, синтез веществ, стимулирующих иммунный ответ, выработка веществ с антимикробной и фагоцитарной активностью. При воздействии различных факторов, в том числе возникновение экстрагенитальной патологии, происходит изменение

состояния влагалища, что может приводить к приобретению нормальной микрофлорой патогенных свойств. Так, при беременности в организме женщины происходят изменения в работе всех органов и систем, в том числе и в органах генитального тракта. Происходящие изменения являются благоприятной средой для одних видов микроорганизмов, и неблагоприятной – для других, что характеризуется

изменением соотношения микрофлоры. Как известно, одним из путей проникновения инфекции к плоду, является восходящий путь из влагалища. Проникшая инфекция может приводить к таким серьезным последствиям, как гипоксия, задержка развития плода, полиорганная недостаточность и даже гибель плода [1,2,6,7,13].

В последнее десятилетие в медицинских исследованиях всё чаще используется биоимпедансный анализ, позволяющий оценивать различные параметры тела человека, включающие компоненты массы тела. Биоимпедансный анализ заключается в определении способности тканей организма человека проводить электрический ток.

Немаловажными являются исследования, в которых подтверждается связь между конституциональными особенностями, компонентами массы тела и возникновением, а также особенностями течения ряда болезней [3,8,10-12]. Из многих известных классификаций в последние десятилетия широкое распространение получила методика соматотипирования Р.Н. Дорохова, которая может использоваться в любом возрасте [4,5].

Недостаточно работ, в которых оценивается состояние биоценоза влагалища у беременных женщин с учетом современных конституциональных особенностей.

Цель исследования – изучить состояние биоценоза влагалища у беременных женщин с учетом типа конституции.

Материалы и методы исследования. Обследовали 155 беременных в возрасте 18-38 лет. У всех женщин на сроке гестации до 10 недель определяли тип телосложения по Р.Н. Дорохову. 45 (29%) женщин имели *макросоматотип* (МаС), 70 (45,2%) – *мезо-* (МеС), а 40 (25,8%) – *микросоматотип* (МиС) [4,5]. Всем женщинам на сроке гестации до 10 недель проводили биоимпедансный анализ на портативном биоимпедансном анализаторе «МЕДАСС АВС-01», со встроенной компьютерной программой. В исследование включены беременные женщины, срок гестации у которых не превышал 10 недель при включении в исследование, у всех из них беременность была одноплодная, в соматическом анамнезе тяжелых заболеваний не было, все женщины подписали информированное добровольное согласие на включение в исследование.

У всех обследованных беременных женщин в первом и третьем триместре гестации определяли степень чистоты влагалища. Была использована широко известная оценочная шкала F.M. Heurlien, по которой выделяют четыре степени чистоты влагалища в зависимости от наличия лейкоцитов, эпителия, бактерий и их количества, а также наличия грибковой инфекции, трихомонад и гонококков. Данная методика заключается в заборе биологического материала из цервикального канала, влагалища и мочеиспускательного канала, с последующим окрашиванием

мазков по Граму, а затем производили микроскопическое исследование. Помимо того, всем обследованным женщинам производилась оценка состояния влагалищного биоценоза с применением современной классификации по методу Е.Ф. Кира, и заключается в приготовлении мазков из цервикального канала, влагалища и мочеиспускательного канала для микроскопического исследования [9].

Для математической обработки данных применялась программа STATGRAPHICSPlus 5,0. Применяли *t*-критерий Стьюдента для выявления различий в группах.

Результаты и их обсуждение. Степени чистоты влагалища у обследованных беременных женщин представлены в табл. 1. Как видно, III степень чистоты влагалища наиболее часто выявлена у беременных с микросоматотипом, в сравнении с другими группами женщин ($p<0,05$), которая характеризуется наличием большого числа лейкоцитов, преобладанием кокковой флоры. IV степень чистоты влагалища также чаще выявлена у женщин с микросоматотипом ($p<0,05$), которая характеризуется полным отсутствием грамположительных палочек (палочек Дедерлейна), наличием большого числа лейкоцитов и «посторонней» микрофлоры. В то же время I степень чистоты влагалища чаще встречалась у беременных с мезо- и макросоматотипом ($p<0,05$), которая характеризуется наличием палочек Дедерлейна и скудного количества клеток плоского эпителия.

Таблица 1

Степень чистоты влагалища по методу F.M. Heurlien у обследованных беременных женщин

Степень чистоты влагалища	Соматотип женщин					
	МаС тип (n=45)		МеС тип (n=70)		МиС тип (n=40)	
	n	%	n	%	n	%
I	22*	48,9	37	52,9	12#	30,0
II	13*	28,9	21	30,0	15#	37,5
III	7*	15,6	9	12,9	9#	22,5
IV	3	6,7	3	4,3	4#	10,0

Примечание: * – различия между МаС и МиС типами телосложения статистически достоверны ($p<0,05$); # – различия между МеС и МиС типами телосложения статистически достоверны ($p<0,05$); МаС – макросоматический тип; МеС – мезосоматический тип; МиС – микросоматический тип

При оценке состояния влагалищного биоценоза по методу Е.Ф. Кира было выявлено, что нормоценоз влагалища наиболее часто наблюдался у беременных женщин с мезо- и макросоматотипом ($p<0,05$), тогда как дисбиоз влагалища и вагинит были выявлены чаще у представительниц с микросоматотипом, в сравнении с другими группами женщин ($p<0,05$). (рис.).

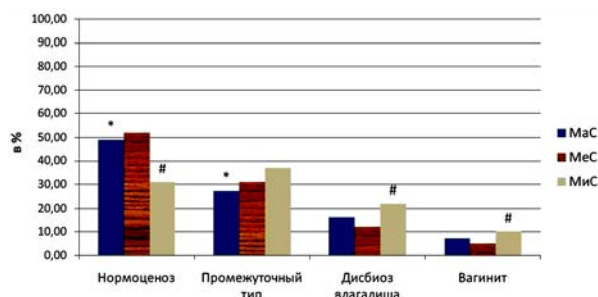


Рис. Характеристика биоценоза влагалища по методу Е.Ф. Кира в обследованных группах женщин

Примечание: * – различия между MaC и MiC типами телосложения статистически достоверны ($p < 0,05$); # – различия между MeC и MiC типами телосложения статистически достоверны ($p < 0,05$)

При проведении биоимпедансного анализа было выявлено, что наименьшие значения скелетно-мышечной массы были выявлены у женщин с микросоматическим типом телосложения, в сравнении с другими соматотипами ($p < 0,05$), в то же время значения жировой массы тела также были ниже у беременных с микросоматотипом ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели биоимпедансного анализа у обследованных беременных женщин

Показатели Биоимпедансного анализа	Соматотип женщин		
	MaC тип (n=45)	MeC тип (n=70)	MiC тип (n=40)
Жировая ткань женщин (в %)	27,89±3,25	25,83±3,28	24,42±3,59
Скелетно-мышечная ткань женщин (в %)	39,77±3,73	38,95±4,47	35,25±5,26

При более детальном анализе полученных данных была выявлена корреляция между скелетно-мышечной массой женщин и степенью чистоты влагалища ($r = -0,81$; $p < 0,05$), а также между жировой массой тела женщин и степенью чистоты влагалища ($r = 0,76$; $p < 0,05$), и между соматотипом женщин и степенью чистоты влагалища ($r = -0,86$; $p < 0,05$).

Проведенное исследование подтверждает наличие различий в состоянии влагалищного биоценоза у беременных женщин с разными соматотипами. В предыдущих исследованиях, проведенных нами, также было показано, что у женщин с разными соматотипами течение беременности различалось [11,12].

Так, у женщин с микросоматотипом наблюдались более выраженные изменения биоценоза влагалища в сторону развития патогенной микрофлоры, что коррелировало с показателями биоимпедансного анализа, который показал выраженное снижение жировой и скелетно-мышечной массы, что вероятно приводит к замедлению метаболических процессов, снижению иммунного ответа и в совокупности

приводящих к более частому развитию неблагоприятного течения беременности и родов.

Заключение. У женщин с микросоматическим типом телосложения чаще встречаются дисбиоз влагалища и вагинит во время беременности, в сравнении с другими соматотипами. Проведенное исследование показывает, что изменения в состоянии влагалища зависят от разного уровня метаболических процессов у женщин разных соматотипов, что частично подтверждается при применении биоимпедансного анализа, помимо того эти изменения также меняются в зависимости от иммунного ответа, особенностей адаптации организма женщины к беременности и предстоящим родам.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России (протокол № 5.7 от 08.12.2015 г.).

Литература / References

1. Атласов В.О., Гайдуков С.Н., Прохорович Т.И. Современные направления совершенствования перинатальной помощи у женщин с ожирением // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. 56, № 4. С. 46–51 / Atlasov VO, Gaidukov SN, Prokhorovich TI. Sovremennye napravleniya sovershenstvovaniya perinatal'noy pomoshchi u zhenshchin s ozhireniem [Modern directions of perfection perinatal health at women with adiposity]. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2007;56(4):46–51. Russian.
2. Гайдуков С.Н., Сметанкин А.А., Дурнов О.В. Новые дорожные технологии подготовки беременных к родам. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2002. 27 с. / Gaidukov SN, Smetankin AA, Durnov OV. Novye dorodovye tekhnologii podgotovki beremennykh k rodam [New prenatal technologies for preparing pregnant women for childbirth]. Sankt-Peterburg: SPbGPMU; 2002. Russian.
3. Гайдуков С.Н., Томаева К.Г., Комиссарова Е.Н. Частота послеродовых кровотечений у женщин разных соматотипов // Педиатр. 2019. Т. 10, № 1. С. 37–41 / Gaidukov SN, Tomaeva KG, Komissarova EN. CHastota poslerodovykh krvotachenij u zhenshchin raznykh somatotipov [The frequency of postpartum hemorrhage in women with different somatotypes]. Pediatrician. 2019;10(1):37–41. DOI: 10.17816/PED10137-41. Russian.
4. Дорохов Р.Н. Опыт использования оригинальной метрической схемы соматотипирования в спортивно-морфологических исследованиях // Теория и практика физической культуры. 1991. №1. С. 14–20 / Dorokhov RN. Opyt ispol'zovaniya original'noy metrichekskoy skhemy somatotipirovaniya v sportivno-morfologicheskikh issledovaniyakh [Experience in using the original metric somatotyping scheme in sports and morphological studies]. Teoriya i praktika fizicheskoy kultury. 1991;1:14–20. Russian.
5. Дорохов Р.Н., Чернова В.Н., Бубненко О.М. Характер распределения жировой массы тела лиц различного возраста мужского и женского пола // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2015. №9. С. 91–96 / Dorokhov RN, Chernova VN, Bubnenkova OM. Harakter raspredeleniya zhirovoj massy tela lic razlichnogo vozrasta muzhskogo i zhenskogo pola [Nature of distribution of fatty body weight among the people at various ages both male and female]. Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta. 2015;9:91–96. DOI: 10.5930/ISSN.1994-4683.2015.09.127.P91-96 Russian.
6. Кокоев Л.А. Изучение химиопрофилактической активности полисахаридов аира болотного на модели канцерогенеза печени и пищевода // Российский биотерапевтический журнал. 2017. Т. 16,

№S. С. 43–44 / Kokoev LA. Izuchenie himioprofilakticheskoy aktivnosti polisaharidov aira bolotnogo na modeli kancerogeneza pecheni i pishchevoda [Study of chemo-preventive activity of calamus polysaccharides on the model of liver and esophagus carcinogenesis]. Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2017;16(S):43–4. Russian.

7. Кокоев Л.А., Болиева Л.З. Изучение возможных механизмов антиканцерогенного действия полисахаридов айра болотного в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №4. С. 173–177 / Kokoev LA, Bolieva LZ. Izuchenie vozmozhnyh mekhanizmov antikancerogenno go dejstviya polisaharidov aira bolotnogo v eksperimente [Study of possible anti-carcinogenic mechanisms of action of polysaccharides calamus in the experiment]. Journal of New Medical Technologies. 2016;4:173–7. Russian.

8. Панасюк Т.В., Комиссарова Е.Н., Нгуен В.Т. Физическое развитие детей Вьетнама младшего школьного возраста, проживающих в городе и сельской местности // Морфология. 2012. Т. 141, № 3. С. 80 / Panasyuk TV, Komissarova EN, Nguen VT. Fizicheskoye razvitiye detey V'yetnama mladshogo shkol'nogo vozrasta, prozhivayushchikh v gorode i sel'skoy mestnosti [Physical development of Vietnamese primary school children living in urban and rural areas]. Morphology. 2012;141(3):80. Russian.

9. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Байрамова Г.Р. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 384 с. / Prilepskaya VN, Abakarova PR, Bajramova GR. Zabol'evaniya shejki matki i genital'nye infekcii [Cervical diseases and genital infections]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. Russian.

10. Томаева К.Г. Предикторы гипотонии матки в раннем послеродовом периоде у женщин с учетом соматотипа // Вестник новых

медицинских технологий. 2021. №3. С. 10–14. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-10-14 / Tomaeva KG. Prediktory gipotonii matki v rannem poslerodovom periode u zhenshchin s ucheto m somatotipa [Predictors of uterine hypotonia in the early postpartum period in women with different somatotypes]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:10–4. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-10-14. Russian.

11. Томаева К.Г., Комиссарова Е.Н., Салехов С.А. Прогнозирование риска развития преэклампсии у женщин с разными соматотипами // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. Т. 19, №3. С. 45–50 / Tomaeva KG, Komissarova EN, Salekhov SA. Prognozirovanie riska razvitiya preeklampsii u zhenshchin s raznymi somatotipami [Prediction of a risk for developing preeclampsia in women with different somatotypes]. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2020;19(3):45–50. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-45-50. Russian.

12. Томаева К.Г., Плиева Э.Г., Тедеева З.В. Значение определения типов телосложения в акушерско-гинекологической практике // International Journal of Medicine and Psychology. 2019. Т. 2, № 4. С. 10–14 / Tomaeva KG, Plieva EG, Tedeeva ZV. Znachenie opredeleniya tipov teloslozheniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike [The importance of determining body types in obstetric and gynecological practice]. International Journal of Medicine and Psychology. 2019;2(4):10–4. Russian.

13. Янкевич Ю.В., Лих Н.А., Сукрут Н.В. Беременность и роды у женщин группы медико-социального риска // Мать и дитя. 2000. С. 33–34. / Yankevich YUV, Lih NA, Sukrut NV. Beremennost' i rody u zhenshchin gruppy mediko-social'nogo riska [Pregnancy and childbirth in women at medical and social risk]. Mat' i ditya. 2000:33–34. Russian.

Библиографическая ссылка:

Томаева К.Г., Гайдуков С.Н., Кайтмазова Н.К., Кокоев Л.А. Состояние биоценоза влагалища у беременных женщин с разными соматотипами // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 48–51. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-48-51. EDN WSQRPI.

Bibliographic reference:

Tomaeva KG, Gaidukov SN, Kaitmazova NK, Kokoev NK. Sostoyanie biotsenoza vlagalishcha u beremennykh zhenshchin s raznymi somatotipami [The state of vaginal biocenosis in pregnant women with different somatotypes]. Journal of New Medical Technologies. 2023;3:48–51. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-48-51. EDN WSQRPI. Russian.



ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНЫХ РИТМОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ С ГАСТРОДУОДЕНИТОМ В СТАДИИ РЕМИССИИ

С.И. МАНДРОВ, Л.А. ЖДАНОВА, А.В. ШИШОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Шереметевский проспект, д. 8, г. Иваново, 153012, Россия

Аннотация. *Цель исследования* – изучение суточной вариабельности показателей центральной гемодинамики у детей с хроническим гастродуоденитом в периоде ремиссии. **Материалы и методы исследования.** Проведено обследование 90 детей в возрасте 12-15 лет с хроническим гастродуоденитом стадии ремиссии. Они были разделены на две группы: 1-ая – дети с поверхностной формой гастродуоденита ($n=56$), 2-ая группа – с гипертрофической формой процесса ($n=34$). В качестве группы сравнения было обследовано 69 здоровых детей (3-я группа). Центральная гемодинамика изучалась посредством аускультативного измерения артериального давления методом Короткова через 3 часа 6 раз в день. Определялись систолическое и диастолическое артериальное давление (АДс, АДд), УО – ударный объем сердца (мл), МОК – минутный объем кровообращения (мл/мин.), АДср. – среднее гемодинамическое давление, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов (дин.с.см⁻⁵). **Результаты и их обсуждение.** У здоровых детей внешняя и внутренняя синхронизация показателей центральной гемодинамики обеспечивается совпадением акрофаз и физиологическими фазовыми сдвигами ряда параметров системы кровообращения. У детей подросткового возраста в период ремиссии хронического гастродуоденита определяются отклонения циркадианных показателей центральной гемодинамики: смещение акрофаз артериального давления, ударного и минутного объема кровообращения, а также изменение среднесуточного уровня, амплитуды колебания общего периферического сопротивления сосудов. Вариабельность биоритмологического дисбаланса функций зависит от формы заболевания. **Заключение.** Оценка амплитудно-фазовых особенностей центральной гемодинамики необходимо для обоснования хронотерапии гастродуоденитов у детей.

Ключевые слова: суточный ритм, центральная гемодинамика, дети, хронический гастродуоденит.

FEATURES OF DAILY RHYTHMS OF CENTRAL HEMODYNAMICS IN CHILDREN WITH GASTRODUODENITIS IN REMISSION

S.I. MANDROV, L.A. ZHDANOVA, A.V. SHISHOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ivanovo State Medical Academy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sheremetevsky prospect, 8, Ivanovo, 153012, Russia

Abstract. *The aim* of the study was to study the daily variability of central hemodynamic parameters in children with chronic gastroduodenitis in remission. **Materials and research methods.** A survey of 90 children aged 12-15 years with chronic gastroduodenitis in remission was carried out. The children were divided into two groups: the first one – children with a superficial form of gastroduodenitis ($n=56$), the second group – children with a hypertrophic form of the process ($n=34$). As a comparison group, 69 healthy children were examined (the third group). Central hemodynamics was studied by means of auscultatory measurement of blood pressure by the Korotkoff method every 3 hours 6 times a day. Systolic and diastolic blood pressure (BPs, BPD), SV – stroke volume of the heart (ml), IOC – minute volume of blood circulation (ml/min.), BPav. – mean hemodynamic pressure, TPVR – total peripheral vascular resistance (dyn.s.cm⁻⁵). **Results and its discussion.** In healthy children, external and internal synchronization of central hemodynamic parameters is provided by the coincidence of acrophases and physiological phase shifts of a number of parameters of the circulatory system. In adolescent children during the period of remission of chronic gastroduodenitis, deviations of circadian indicators of central hemodynamics are determined: a shift in the acrophases of blood pressure, stroke and minute volume of blood circulation, as well as a change in the average daily level, the amplitude of fluctuations in the total peripheral vascular resistance. The variability of the biorhythmological imbalance of functions depends on the form of the disease. **Conclusion.** An assessment of the amplitude-phase features of central hemodynamics is necessary to justify the chronotherapy of gastroduodenitis in children.

Key words: circadian rhythm, central hemodynamics, children, chronic gastroduodenitis.

Актуальность. Биологические ритмы являются универсальным критерием функционального состояния организма [5,8]. Нарушения циркадианной системы, возникающие под воздействием экзогенных и эндогенных факторов, являются одним из первых симптомов неблагополучия организма [2,4].

Все патологические процессы в живых организмах сопровождаются сбоем временной координации функций на всех уровнях организации:

организменном, органном и клеточном. На донозологическом уровне заболевания проявляются нарушением циркадианной архитектоники биологических ритмов, а процесс выздоровления завершается ликвидацией временной дезорганизации основных физиологических систем организма [4,6,9,13-15].

В детской популяции одной из актуальных в настоящее время является проблема хронической патологии верхних отделов пищеварительного тракта.

Это обусловлено с одной стороны, высокой распространенностью этих заболеваний, которая составляет 140–651 случай на 1000 детского населения. С другой стороны, развитие у детей этих болезней происходит на этапах наиболее интенсивных морфофункциональных трансформаций, характеризуется рецидивирующим течением и нередким развитием осложнений [1,10].

Особенно эта проблема актуальна для детей подросткового возраста. Несмотря на бесспорные успехи в диагностике, лечении и профилактике гастродуоденитов, отмечается неуклонный рост тяжелых поражений и осложненных форм у этой категории пациентов [3,10].

Все большее распространение получает оценка состояния гемодинамики в норме и при различной соматической патологии у детей в зависимости от целого комплекса параметров с выделением гипо-, эу- и гиперкинетических вариантов гемодинамики [11].

Опубликованы результаты научных исследований, описывающие состояние центральной и периферической гемодинамики у детей с гастродуоденитом. Микроциркуляторное русло слизистой оболочки вместе с поверхностным эпителием входят в систему слизистого барьера гастродуоденальной зоны, полноценно функционирующего только в условиях хорошего кровоснабжения. Нарушения региональной микроциркуляции этого отдела неотвратимо ведут к нарушениям гемодинамики слизистой оболочки этой зоны. Отсутствие восстановления показателей центральной гемодинамики и микроциркуляции в периоде ремиссии хронического гастродуоденита не обеспечивает защиту слизистой оболочки от повреждения, ее физиологическую регенерацию, что способствует сохранению воспаления и риску обострения заболевания [7,12].

Цель исследования – изучение суточной вариабельности показателей центральной гемодинамики у детей с хроническим гастродуоденитом в периоде ремиссии.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 90 детей в возрасте 12–15 лет с хроническим гастродуоденитом стадии ремиссии, находящихся на круглосуточном пребывании в городском реабилитационном центре. Они были разделены на две группы: 1-ая – дети с поверхностной формой гастродуоденита ($n=56$), 2-ая группа – с гипертрофической формой процесса ($n=34$). Все дети прошли клинико-лабораторное обследование и эрадикационную терапию в условиях стационара.

В качестве группы сравнения было обследовано 69 здоровых детей (3-я группа), находящихся в детском оздоровительном лагере, сопоставимых по возрасту и гендерному признаку с детьми основной группы. К этой группе отнесены дети, которые не имели жалоб на состояние здоровья в момент

обследования и в анамнезе которых не было хронических соматических заболеваний.

Критерии включения: дети с морфологически доказанным хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией.

Критерии исключения: язвенная болезнь, тяжелые органические поражения желудочно-кишечного тракта, хронический гастродуоденит эрозивная форма, тяжелые сопутствующие соматические заболевания.

Центральная гемодинамика изучалась посредством аускультативного измерения артериального давления методом Короткова через 3 часа 6 раз в день. Кроме *систолического и диастолического артериального давления* (АДс, АДд) определялись *УО – ударный объем сердца* (мл), *МОК – минутный объем кровообращения* (мл/мин.), *АДср. – среднее гемодинамическое давление*, *ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов* (дин.с.см⁻⁵).

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием стандартной программы «STATISTICA 6,0» и пакетов прикладных программ «Evrika» (приближение функции по методу наименьших квадратов – Косинор-анализ), «Microsoftworks» 2,0 (электронные таблицы) и «Statgrafics» 3,0 (иллюстративная графика).

Результаты и их обсуждение. Исследование показало, что у здоровых детей отмечается внешняя и внутренняя координированность циркадианных ритмов параметров центральной гемодинамики (табл.). Об этом свидетельствуют идентичность акрофаз изучаемых показателей, а также физиологическими фазовыми смещениями биоритмов некоторых характеристик кровообращения. Период дневного бодрствования характеризуется расположением зоны акрофаз АДс, АДср, ЧСС, УО, МОК. Максимальный уровень АДд отмечается в ранние утренние часы и находится в противофазе по отношению к акофазе АДс (16:44), АДср. (14:16) и УО (19:52). Такой фазовый сдвиг, по-видимому, может обеспечивать постоянство артериального давления и предотвращать его резкие колебания. Максимальные показатели ОПСС регистрируются в 23:20, что значительно облегчает работу сердца в дневное время суток и препятствует падению артериального давления ночью.

Суточный ритм показателей центральной гемодинамики у детей с поверхностным гастродуоденитом отличается от биоритма здоровых детей и характеризуется десинхронизацией по отношению к циклу сон-бодрствование. Об этом свидетельствуют смещение акрофаз ЧСС на ночные, а УО на утренние часы.

У больных с гипертрофическим гастродуоденитом максимальный уровень АДс отмечался в утренние часы, а УО и МОК в период ночного сна, что свидетельствует о внутренней десинхронизации показателей центральной гемодинамики.

Таблица

Циркадианные характеристики показателей центральной гемодинамики у детей с гастродуоденитом в периоде ремиссии (по данным усредненно-группового Косинор-анализа, $M \pm m$)

Показатель	Характеристика	1	2	3
ЧСС в минуту	Мезор	74,65±1,08	77,69±1,58	75,84±1,31
	Амплитуда	3,34±0,22*	4,94±0,39*	2,65±0,22
	Акрофаза, ч. мин.	02.16	17.36	14.36
АДс мм.рт.ст.	Мезор	97,64±1,23	100,37±5,56*	90,11±1,43
	Амплитуда	2,02±0,30*	2,59±0,13*	4,90±0,24
	Акрофаза, ч. мин.	14.48	10.08	16.44
АДд мм.рт.ст.	Мезор	64,63±1,03*	64,34±1,45*	56,65±1,29
	Амплитуда	1,07±0,12*	2,55±0,13*	3,28±0,23
	Акрофаза, ч. мин.	00.24	07.12	06.16
АДср. мм.рт.ст.	Мезор	75,98±1,09	77,11±1,58*	71,58±1,45
	Амплитуда	0,75±0,11	0,89±0,17	0,88 ± 0,16
	Акрофаза, ч. мин.	14.24	12.48	13.16
УО, мл	Мезор	76,21±1,09*	72,50±1,52*	63,32±1,49
	Амплитуда	1,28±0,14	1,04±0,18*	1,40±0,18
	Акрофаза, ч. мин.	10.32	21.04	19.52
МОК, л/мин	Мезор	5,28±0,28	5,58±0,43	5,12 ±0,38
	Амплитуда	1,21 ±0,05	1,43±0,21	0,90± 0,16
	Акрофаза, ч. мин.	12.00	22.30	16.32
ОПСС дин.с.см ⁻⁵	Мезор	1429,13±52,77*	1399,85±6,72*	1293,22±61,66
	Амплитуда	116,89±10,35*	181,90±3,01*	130,44±10,94
	Акрофаза, ч. мин.	23.52	00.16	23.20

Примечание: * – достоверные отличия по сравнению с детьми 3 группы, $p < 0,05$

Мезор (среднесуточный уровень) и амплитуда колебания являются наиболее гибкими показателями циркадианного ритма, быстро изменяющимися при воздействии эндогенных и экзогенных факторов. Неспецифическим критерием надежности формирования адаптационных и компенсаторных реакций является амплитуда циркадианного ритма, определяющая уровень здоровья [4,9].

У детей с хроническим гастродуоденитом отмечается повышение среднесуточного уровня АДс, АДд,

АДср по сравнению со здоровыми подростками. Наиболее высокие ($p < 0,05$) показатели АДс регистрируются у больных с гипертрофическим гастродуоденитом.

У детей как с поверхностной, так и гипертрофической формой гастродуоденита, в отличие от детей контрольной группы, отмечается уменьшение амплитуды колебания АДс, АДд ($p < 0,05$). Снижение амплитуды колебания показателей центральной гемодинамики приводит к локальным нарушениям гемодинамики слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, что способствует секреторным, моторно-эвакуаторным нарушениям и снижению барьерных функций [12]. Это указывает на дисбаланс состояния здоровья, так как перестройка биоритмологической организации организма в ответ на воздействие факторов внешней среды обеспечивается подвижностью ритмов за счет высокой амплитуды [14,15].

Повышение среднесуточного уровня ОПСС у детей подросткового возраста с гастродуоденитом ($p < 0,05$) ухудшает функциональное состояние капилляров слизистой оболочки пилорoduodenальной зоны. При этом отмечается увеличение среднесуточного уровня ударного объема кровообращения, что повышает обеспечение потребности ткани в продуктах метаболизма у больных детей.

Выводы:

1. У детей подросткового возраста в период ремиссии хронического гастродуоденита выявлены отклонения циркадианных показателей центральной гемодинамики: смещение акрофаз артериального давления, ударного и минутного объема кровообращения, а также изменение среднесуточного уровня, амплитуды колебания общего периферического сопротивления сосудов.

2. Вариабельность биоритмологического дисбаланса функций зависит от формы заболевания.

3. Перспективным методом повышения эффективности лечения и реабилитации детей с хроническим гастродуоденитом может быть хронотерапия, для обоснованной реализации которой необходима оценка амплитудно-фазовых особенностей центральной гемодинамики.

Литература / References

1. Балко О.А., Сапожников В.Г. Особенности этиологии, патогенеза, течения и лечения хронического гастродуоденита у детей в зависимости от типа конституции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2015. №6. С. 59–64 / Balko OA, Sapozhnikov VG. Osobennosti etiologii, patogeneza, techeniya i lecheniya hronicheskogo gastroduodenita u detej v zavisimosti ot tipa konstitucii (obzor literatury) [Features of the etiology, pathogenesis, course and treatment of chronic gastroduodenitis in children depending on the type of constitution (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2015;6:59–64. Russian.
2. Бельская Л.В., Сарф Е.А., Косенок Ж., Массард Ж. Хронофизиологические особенности электролитного состава слюны человека в норме // Экология человека. 2018. № 5. С. 28–32 / Bel'skaya LV, Sarf EA, Kosenok Zh., Massard Zh. Hronofiziologicheskie

osobennosti elektrolitnogo sostava slyuny cheloveka v norme [Chronophysiological features of the electrolyte composition of human saliva in normal]. *Ekologiya cheloveka*. 2018;5:28-32. Russian.

3. Воробьева А.В. Особенности течения хронического гастродуоденита у детей // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №1. С. 229–234 / Vorob'eva AV. Osobennosti techeniya hronicheskogo gastroduodenita u detej [Features of the course of chronic gastroduodenitis in children]. *Journal of New Medical Technologies*. 2016;1:229-34. Russian.

4. Губин Д.Г., Коломейчук С.Н. Точность биологических часов, хронотип, здоровье и долголетие // Тюменский медицинский журнал. 2019. № 2. С. 14–27 / Gubin DG, Kolomeychuk SN. Tochnost' biologicheskikh chasov, hronotip, zdorov'e i dolgoletie [Biological clock accuracy, chronotype, health and longevity]. *Tyumenskij medicinskij zhurnal*. 2019;2:14-27. Russian.

5. Жданова Л.А., Шишова А.В., Бобошко И.Е., Мандров С.И., Русова Т.В. Научные исследования в области формирования здоровья детей в различных микросоциальных условиях: история и перспективы // Вестник Ивановской медицинской академии. 2016. Т. 21, № 3. С. 5–13 / Zhdanova LA, Shishova AV, Boboshko IE, Mandrov SI, Rusova TV. Nauchnye issledovaniya v oblasti formirovaniya zdorov'ya detej v razlichnykh mikrosotsial'nykh usloviyakh: istoriya i perspektivy [Scientific research in the field of children's health formation in various micro-social conditions: history and prospects]. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2016;21(3):5-13. Russian.

6. Зарубин В.Н. Лечение заболеваний путём синхронизации биоритмов больного организма // American Scientific Journal. 2020. № 38-1. С. 25–30 / Zarubin VN. Lechenie zabolevanij putyom sinhronizatsii bioritmov bol'nogo organizma [Treatment of diseases by synchronizing the biorhythms of the diseased organism]. *American Scientific Journal*. 2020;38-1:25-30. Russian.

7. Краснова Е.Е., Ходунова А.М., Рывкин А.И., Краснов А.Б., Пахрова О.А. Микроциркуляторные нарушения в механизме морфо-функциональных изменений гастродуоденальной зоны у детей // Успехи современного естествознания. 2005. № 2. С. 13–16 / Krasnova EE, Hodunova AM, Ryvkin AI, Krasnov AB, Pahrova OA. Mikrocirkulyatornye narusheniya v mekhanizme morfo-funktsional'nykh izmenenij gastroduodenal'noj zony u detej [Microcirculatory disturbances in the mechanism of morphological and functional changes in the gastroduodenal zone in children]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2005;2:13-6. Russian.

8. Мандров С.И., Жданова Л.А., Шишова А.В. Суточные ритмы макро- и микроэлементов слюны у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями // Микроэлементы в медицине. 2021. Т. 22, № 3. С. 34–40 / Mandrov SI, Zhdanova LA, Shishova AV. Sutochnye ritmy makro- i mikroelementov slyuny u detej s recidiviruyushchimi respiratornymi zabolevaniyami [Daily rhythms of macro- and microelements of saliva in children with recurrent respiratory diseases]. *Mikroelementy v medicine*. 2021;22(3):34-40. Russian.

9. Неудухин Е.В. Хронотерапия в педиатрии – основа повышения эффективности лечения заболеваний у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 6.

С. 7–14 / Neudahin EV. Hronoterapiya v pediatrii – osnova povysheniya effektivnosti lecheniya zabolevanij u detej [Chronotherapy in pediatrics is the basis for improving the effectiveness of treatment of diseases in children]. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018;63(6):7-14. Russian.

10. Сапожников В.Г., Воробьева А.В. Клинические проявления хронических болезней органов пищеварения у детей // Вестник новых медицинских технологий. 2015. №1. С. 23–27 / Sapozhnikov VG, Vorob'eva AV. Klinicheskie proyavleniya hronicheskikh boleznej organov pishchevareniya u detej [Clinical manifestations of chronic diseases of the digestive system in children]. *Journal of New Medical Technologies*. 2015;1:23-7. Russian.

11. Серебряков П.В., Серебрякова О.Д., Яцына И.В., Соболевская О.В., Яцына Д.С. Оценка риска развития сердечно-сосудистой патологии у подростков // Здравоохранение Российской Федерации. 2016. № 2. С. 70–76 / Serebryakov PV, Serebryakova OD, Yacyna IV, Sobolevskaya OV, Yacyna DS. Ocenka riska razvitiya serdechno-sosudistoy patologii u podrostkov [Assessing the risk of developing cardiovascular disease in adolescents]. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2016;2:70-6. Russian.

12. Сикорский А.В. Церебральная гемодинамика у детей с хронической гастродуоденальной патологией и симптоматической артериальной гипотензией // Белорусский медицинский журнал. 2003. №2. С. 78–81 / Sikorskij AV. Cerebral'naya gemodinamika u detej s hronicheskoy gastroduodenal'noj patologiej i simptomaticheskoy arterial'noj Gipotenziej [Cerebral hemodynamics in children with chronic gastroduodenal pathology and symptomatic arterial hypotension]. *Belorusskij medicinskij zhurnal*. 2003;2:78-81. Russian.

13. Созаева З.Ю., Дзилихова К.М., Калоева З.Д. Коррекция нарушений временной организации физиологических функций у подростков с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Владикавказский медико-биологический вестник. 2015. Т. 21, выпуск 3. С. 20–24 / Sozaeva ZYu, Dzilihova KM, Kaloeva ZD. Korrekciya narushenij vremennoj organizatsii fiziologicheskikh funkcij u podrostkov s yazvennoj boleznyu dvenadcatiperstnoj kishki [Correction of violations of the temporal organization of physiological functions in adolescents with duodenal ulcer]. *Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2015;21(3):20-4. Russian.

14. Hermida R.C., Ayala D.E., Smolensky M.H. Sleep-time blood pressure: Unique sensitive prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention // *Sleep Med Rev*. 2017. Vol. 33. P. 17–27 / Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH. Sleep-time blood pressure: Unique sensitive prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Sleep Med Rev*. 2017;33:17-27.

15. Reinberg A.E., DeJardin L., Smolensky M.H., Touitou Y. Seven-day human biological rhythms: An expedition in search of their origin, synchronization, functional advantage, adaptive value and clinical relevance // *Chronobiol Int*. 2017. Vol. 34, N2. P. 162–191 / Reinberg AE, DeJardin L, Smolensky MH, Touitou Y. Seven-day human biological rhythms: An expedition in search of their origin, synchronization, functional advantage, adaptive value and clinical relevance. *Chronobiol Int*. 2017;34(2):162-91.

Библиографическая ссылка:

Мандров С.И., Жданова Л.А., Шишова А.В. Особенности суточных ритмов центральной гемодинамики у детей с гастродуоденитом в стадии ремиссии // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 52–55. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-52-55. EDN PNMDIU.

Bibliographic reference:

Mandrov SI, Zhdanova LA, Shishova AV. Osobennosti sutochnykh ritmov tsentral'noy gemodinamiki u detej s gastroduodenitom v stadii remissii [Features of daily rhythms of central hemodynamics in children with gastroduodenitis in remission]. *Journal of New Medical Technologies*. 2023;3:52-55. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-52-55. EDN PNMDIU. Russian.

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

УДК: 616.89 DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-56-59 EDN OIUGYZ



ИММУНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ПАТОЛОГИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.А. ЗЕМСКОВА*, Н.И. БАКУЛЕВА**, Ю.А. ТРУБЧАНИНА*, З.А. ВОРОНЦОВА*, А.М. ЗЕМСКОВ*, Т.А. БЕРЕЖНОВА*

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Студенческая ул., д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

**Казенное учреждение здравоохранения Воронежской области
«Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер»,
ул. 20-летия Октября, д. 73, г. Воронеж, 394071, Россия

Аннотация. Актуальность исследования определяется модификацией клинической картины и выявлением иммуно-метаболических механизмов инфекционной патологии. **Целью исследования** было изучение параметров клинического, гематологического, иммунологического, метаболических синдромов, с математической идентификацией сигнальных лабораторных тестов. **Предметом исследования** были 317 пациентов, страдающих комбинацией глубокой пиодермии, хронического пиелонефрита с микробной экземой или нефролитиазом и хронического сальпингоофорита и гнойной инфекции мягких тканей с аллергическим дерматитом, получающие на фоне базового лечения метаболит Мексидол, модулятор Иммуномакс, их комбинацию. В остром периоде заболеваний у больных выявлены типовые клинические симптомы; раздражение гематологического кровяного ростка, дисбаланс иммуно-метаболического статуса. Традиционное лечение обусловило успешную коррекцию клинических симптомов, низко удовлетворительную нормализацию гематологических и недостаточную – иммуно-метаболических маркеров. Действие Мексидола на параметры пациентов оказалось невыраженным, за исключением метаболических. Иммуномакс успешно корректировал иммунопатологию. Комбинация метаболита и модулятора реализовала суммарный эффект на все показатели больных.

Ключевые слова: иммунитет, иммуномодуляция, метаболизм, воспаление, лабораторные показатели, иммунодиагностика.

IMMUNO-METABOLIC TREATMENT OF MIXED PYOINFLAMMATORY DISEASES

V.A. ZEMSKOVA*, N.I. BAKULEVA**, Y.A. TRUBCHANINA*, Z.A. VORONTSOVA*, A.M. ZEMSKOV*, T.A. BEREZHNOVA*

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Studentskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia

**Public Healthcare Institution of Voronezh region "Voronezh Regional Clinical Psychoneurologic Dispensary,
73, 20th Anniversary of October str., Voronezh, 394071, Russia

Abstract. A relevance of the study is a modification of clinical pattern and presentation of immune-metabolic mechanisms of infection. **The aim** of the study is evaluation of clinical, hematological, immunological, metabolic syndromes using mathematical identification of laboratory tests. **We evaluated laboratory measures** of 317 patients with combination of deep pyoderma, chronic pyelonephritis with microbial eczema or nephrolithiasis; or combination of chronic salpingo-oophoritis and pyemia of soft tissues with allergic dermatitis. All the patients, in the backdrop of standard treatment, have received metabolic Mexidol, immunomodulator Immunomax and its' combination. All the patients presented typical clinical syndromes, changes in hemic part, changes in immune-metabolic status in acute period. Basic treatment was very helpful to treat typical clinical syndromes, but not enough to eliminate changes in hematological and immune-metabolic statuses. Mexidol had a moderate influence on clinical parameters (outside of metabolic issues). Immunomax had a massive impact in immune pathology. A combination of Mexidol and Immunomax had a collective effect on all laboratory measures.

Keywords: immunity, immunomodulation, metabolism, inflammation laboratory measures, immunoassay.

Актуальность. Достижением последних лет развития иммуно-инфектологии, с одной стороны, является клиническая модификация и учащение гнойно-

воспалительных заболеваний (ГВЗ), с другой – участие иммуно-оксидантного стресса в их патогенезе [3]. И, действительно, дисбаланс иммуносупрессивных про-

дуктов свободно-радикального окисления липидов и белков (СРО) с механизмами антиоксидантной защиты (АОЗ), как правило, не устраняется базовым лечением ГВЗ и поэтому нуждается в дополнительном назначении больным метаболитов и антиоксидантов [1].

Цель исследования – установление особенностей изменений клинко-лабораторного статуса у пациентов, страдающих комбинацией глубокой пиодермии и хронического пиелонефрита с микробной экземой или нефролитиазом (ГП+МЭ, ХП+НФ) и аллергизацией хронического сальпингоофорита и гнойной инфекции мягких тканей за счет аллергического дерматита (ХСО+АД, ГИМТ+АД); повышение эффективности базового лечения заболеваний за счет дополнительного назначения метаболита *Мексидола*, модулятора *Иммуномакса*, их комбинаций (Бл+Мк, Бл+Им, Бл+Мк+Им).

Материалы и методы исследования. Исследование было продольным проспективным рандомизированным расслепленным с контрольной группой из 30 здоровых однократных доноров. Исследование соответствовало стандартам Локального Этического комитета и стандартам GCP. Критерии включения в исследование: возраст от 27 до 63 лет, любой пол, наличие подтвержденного клинически и объективно одного из сочетаний диагнозов (ХП+АД/ГП+ИЭ/ХА+НЦ/ГИМТ+АД). Под наблюдением находилось 317 больных с верифицированными диагнозами (ГП+МЭ, ХП+НФ, ХСО+АД, ГИМТ+АД), распределенных на группы по 75-80-77-81 человек соответственно и 30 здоровых однократных доноров в возрасте 27-63 лет. Мы разделили пациентов на группы по 18-22 человек по каждой нозоформе. Все участники исследования получали базовое лечение (БЛ) для каждого заболевания, и его комбинацию с *Мексидолом*, с *Иммуномаксом*, с обоими препаратами. Общим принципом лечения ГВЗ было назначение базового лечения (антибактериальные препараты с учетом чувствительности выделенной микрофлоры, противовоспалительные, противогистаминные, спазмолитические средства, витамины, эубиотики, физиотерапевтические воздействия и др.). Дополнительно больным назначался *Мексидол* для восстановления баланса продуктов СРО и АОС, мембрано-протекторного эффекта и *Иммуномакс* для стимуляции моноцитов, макрофагов, натуральных киллеров, нейтрофильных гранулоцитов, про- и противовоспалительных цитокинов. Статистический анализ данных осуществлялся параметрическими и непараметрическими критериями в зависимости от нормальности распределения. С помощью дополнительных методов [2] определяли сигнальные тесты, формализованные в диагностические формулы. Клинические, гематологические, бактериологические показатели оценивали рутинными методами. Лабораторные иммуно-метаболические маркеры характеризовали с помощью проточной цитофлуориметрии (HAVIOS Beckman Coulter), моноклональных антител (CYTO-STAT tetra CHROM), биохимического анализатора Chospitec, наборов фирмы «Про-

теиновый контур» [4]. Для удобства анализа все показатели пациентов с ГВЗ сгруппировали в клинко-лабораторные синдромы, которые описаны далее. Клинко-бактериологический синдром включал стандартные для всех больных: субфебрилитет, интоксикацию, региональную лимфаденопатию, болезненность, высеивание микрофлоры из диагностического материала и специфические (гнойные, зудящие, гиперемизированные везикулы, корочки с мокнутием; тазовые боли, бели, гипертрофия и болезненность придатков; почечная колика, лейкоцитоз и эритроцитурия, расчесы, абсцессы, флегмоны, лимфадениты и др.). Гематологический синдром включал изменения количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, СОЭ. Иммунологический синдром включал изменения следующих показателей: Т- и В-клетки, Т-хелперы, Т-цитотоксические супрессоры (Т, Тх, Тц), натуральные киллеры (НК), иммунные глобулины (IgA, IgM, IgG), циркулирующие иммунные комплексы, молекулы средней массы (ЦИК, МСМ), фагоцитарный показатель и фагоцитарное число (ФП, ФЧ), спонтанный и активированный НСТ-тесты (НСТсп, НСТак), интерлейкины (ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8), фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α). Метаболический синдром характеризовался изменениями в таких параметрах, как малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, кетодиены, основания Шиффа (МДА, ДК, КД, ОШ); антиоксидантная активность крови, супероксиддисмутаза, церулоплазмин, витамин Е (ОАА, СОД, ЦП, ВЕ). У всех больных использовался двухуровневый методов анализа параметров: определение среднего % измененных тестов от уровня нормы и % числа извращенных показателей.

Результаты и их обсуждение. Как следует из данных табл. 1, у больных с ГП+МЭ до лечения регистрировалось достоверное изменение клинко-бактериологических, гематологических, иммунологических и метаболических показателей по двум методам анализа, соответственно, в 18-74% и 30-100%. У страдающих ХП+НФ документировалась аналогичная динамика, но с иными значениями отличий – 26-82% и 67-100%, при ХА+НЦ – 34-83% и 67-100%, при ХА+АД – 37-83% и 67-100%, при ГИМТ+АД – 41-93% и 81-100%. Качественное определение сигнальных иммуно-метаболических формул иммуно-метаболических нарушений у больных со всем нозоформами ГВЗ установило дифференцированный спектр мишеней ФИМР в каждом случае. При ГП+МЭ – ($V^+T^+2BE^+2$) – накопление В-клеток, дефицит Т-клеток на фоне накопления витамина Е. При ХП+НФ ($V^+2ФП^+2ОШ^+2$) – также избыток В-лимфоцитов в сочетании с угнетением поглотительной способности фагоцитов и активацией фактора СРО. При ХА+АД – ($T^+2ФНО^+2ЦП^+2$) недостаточность Т-клеток с потенцированием ФНО и торможением антиоксидантного церулоплазмينا. При ГИМТ+АД ($НСТсп^+1ОАА^+2ИЛ4^+2$) – сочетанная супрессия метаболизма нейтрофилов, ОАА и противовоспалительного цитокина ИЛ 4.

Таблица 1

**Клинико-лабораторные показатели больных
осложненными ГВЗ до лечения**

Сгруппированные синдромы в %	Заболевания			
	ГП+МЭ	ХП+НФ	ХСО+АД	ГИМТ+АД
Клинико-бактериологический синдром	74*/100*	82*/100*	83*/100**	93*/100**
Гематологический синдром	46*/30*	62*/67*	69*/67*	64*/83*
Иммунологический синдром	30*/75*	34*/81*	37*/88**	41*/81*
Метаболический синдром	18*/50*	26*/88*	55*/86*	39*/100*
Средний	42*/64*	51*/84*	55*/86*	59*/91*
ФИМР	$V_2T_2BE_2$	$V_2FP_2OШ_2$	$T_2FHO_2ЦП_2$	$HCTcp_1OAA_2ИЛ4_2$

Примечания: ФИМР – формула иммуно-метаболический расстройств; (+,-) – вектор изменения параметра от заданного уровня, 2-0 средняя степень изменений – 34-66%, числитель – средний процент показателей, знаменатель – процент измененных параметров от нормы, при $P<0,0$

Таблица 2

**Клинико-лабораторная эффективность иммуно-метаболической
терапии осложненных ГВЗ**

Сгруппированные синдромы в %	ГП+МЭ				ХП+НФ			
	Δ от нормы		Δ от базового лечения		Δ от нормы		Δ от базового лечения	
	Бл	+Мк	+Им	+Мк+Им	Бл	+Мк	+Им	+Мк+Им
Клеточно-бактериальный синдром	33**	29***	34***	67***	37**	25***	30***	63***
Гематологический синдром	10	0	12**	20***	26**	11**	21***	36***
Иммунологический синдром	6	31***	56***	56***	25**	0*	25***	50***
Метаболический синдром	0	50***	25***	50***	25**	50***	63***	63***
Средний %	12	54**	32***	49***	28**	20***	25***	41***
Σ рангов	1	7	7	10	5	8	10	10
	ХСО+АД				ГИМТ+АД			
	Δ от нормы		Δ от базового лечения		Δ от нормы		Δ от базового лечения	
	Бл	+Мк	+Им	+Мк+Им	Бл	+Мк	+Им	+Мк+Им
Клеточно-бактериальный синдром	29**	32***	21***	71***	50**	12**	50***	50***
Гематологический синдром	22**	17**	45***	45***	53**	9**	30***	30***
Иммунологический синдром	13	31*	31***	62***	31**	29***	25***	50***
Метаболический синдром	38**	25***	50***	50***	75**	63***	75***	88***
Средний %	26**	18***	16***	40***	52**	26***	45***	51***
Σ рангов	4	7	10	10	5	8	10	10

Примечания: * – достоверность отличий от уровня базового лечения (1 ранг), при $P<0,05$, ** – то же от исходного уровня (также 1 ранг; Σ – сумма)

Таблица 3

**Ключевые показатели лабораторных расстройств
и мишеней лечения больных осложненными ГВЗ**

Формулы	Формулы иммуно-метаболических мишеней			
Лечение	ГП+МЭ	ХП+НФ	ХСО+АД	ГИМТ+АД
Фон	$V_2T_2BE_1$	$V_2FP_2OШ_2$	$T_2FHO_2ЦП_2$	$HCTcp_2OAA_2ИЛ4_2$
Бл	$MDA_2T_2B_2$	$HK_2IgM_2ФП_1$	$IgA_2HCTак_2FHO_2$	$KL_2HCTак_2FHO_2$
Бл+Мк	$IgG_2ФП_2T_2x_1$	$HCTcp_2OAA_2B_2$	$ИЛ4_1HK_1MDA_1$	$T_2x_2ИЛ6_1IgG_1$
Бл+Им	$T_1T_2x_2BE_2$	$ИЛ4_2IgG_2FHO_1$	$T_2x_2HCTак_1ФЧ_1$	$ИЛ6_2OAA_1T_2x_1$
Бл+Им+Мк	$T_2x_2T_2x_2DK_1$	$T_2HCTcp_1ЦП_1$	$ФП_2T_2x_2OAA_1$	$IgG_1KL_1ИЛ4_1$

Примечания: ФРИС – формула расстройств иммунной системы, ФИММ – формула иммуно-метаболических мишеней

Клинико-лабораторная эффективность 4 вариантов лечения осложненных ГВЗ представлена в табл. 2. Учету подлежала достоверность отличий эффекта терапии от исходного уровня (*), а также – от базового лечения (**) в рангах.

Снижающийся рейтинг активности вариантов лечения ГП+МЭ оказался следующим – Бл+Мк+Им (Бл+Мк, Бл+Им), Бл. То же наблюдалось при ХП+НФ – (Бл+Мк+Им, Бл+Им) – Бл+Мк – Бл. То же – при ХСО+АД – (Бл+Мк+Им, Бл+Им) – Бл+Мк – Бл. То же – при ГИМТ+АД – (Бл+Мк+Им, Бл+Им) – Бл+Мк – Бл. Эти данные свидетельствуют об общей независимой от патогенеза и осложнений ГВЗ закономерности – о предельной эффективности комплекса метаболита и иммуномодулятора (Мк+Им), чуть меньшую при ГП+МЭ – (Бл+Им), еще более низкую при (Бл+Мк), но во всех случаях более выраженную, чем после одного Бл.

Установленные формулы сигнальных мишеней отдельных видов терапии больных ГВЗ сведены в табл. 3. Из нее следует, что набор ключевых параметров диагностических формул оказался зависимым от характера лечения и включал в себя не только иммунологические, но и метаболические механизмы. В их числе значились Т- и В-клетки, их регуляторные субпопуляции, поглощательная и метаболическая способность фагоцитов, иммунные глобулины разных классов, цитокины; факторы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты – МДА, ОШ, КД, ДК и ОАА, ВЕ, ЦП.

Выводы:

1. Осложненные варианты ГВЗ комбинацией (ГП+МЭ и ХП+НФ) и аллергизацией (ХСО+АД и ГИМТ+АД) патологических процессов обуславливают достоверные изменения сгруппированных параметров клинико-бактериологического синдрома в 74-93% и 100%; гематологического – в 46-64% и 30-83%; иммунологического – в 30-41% и 75-88%; метаболического – в 17-55% и 50-100%. С ключевым распределением патологии на Т- и В-клетки, ФП и НСТсп, ФНО-α и ИЛ4; а также – на ОШ и – ОАА, ЦП, ВЕ.

2. Базовое лечение оказалось действенным при ГП+МЭ – лишь на клинический синдром; при ОХО+АД – на клинико-гемато-метаболический, но не на гематологический синдром; при ХП+НФ и ГИМТ+АД – на все синдромы.

3. Дополнительно назначенный больным метаболит Мексидол реализовал позитивное действие на клинико-метаболический синдром – при ХП+НФ и ОХО+АД; иммуно-метаболический – при

ГИМТ+АД; клинико-иммуно-метаболический – при ГП+МЭ.

4. Модулятор *Иммуномакс* обусловил нормализацию почти по всем клинико-лабораторным синдромам при всех нозоформах, кроме гематологического у пациентов с ХП+НФ.

5. Комплексная иммуно-метаболическая терапия двумя препаратами обусловила предельную нормализацию во всех случаях и по всем изученным клинико-лабораторным синдромам.

6. Определение состава формул иммуно-метаболических мишеней вариантов терапии отдельных ГВЗ может быть использовано для выбора метаболика, модулятора или их комбинаций.

Литература / References

1. Земсков А., Земскова В., Бережнова Т. Метаболический иммунитет. Метаболические расстройства, диагностика, коррекций, иммунотерапия. Монография. LAP LAMBERT Academic Publishing, 2020. 385 p.

Zemskov A, Zemskova V, Berezhnova T. Metabolicheskii immunitet. Metabolicheskie rasstroystva, diagnostika, korrektsiy, immunoterapiya. Monografiya [Metabolic immunity. Metabolic disorders, diagnosis, correction, immunotherapy. Monograph]. LAP LAMBERT Academic Publishing; 2020. Russian.

2. Zemskova V.A., Zolodov V.I., Popova O.A. Optimization immunepharmacot Terapy of pyoinflammatory diseases // Reseach results in pharmacology. 2017. N4. P. 160–176 / Zemskova VA, Zolodov VI, Popova OA. Optimization immunepharmacot Terapy of pyoinflammatory diseases. Reseach results in pharmacology. 2017;4:160-76.

3. Zemskov A.M., Berezhnova T.A., Zemskova V.A., Dyadina K.S., Kulintsova Y.V., Larin A.V. Immune-metabolic genesis of pathological processes // Research Results in Pharmacology. 2019. Vol. 5, № 4. P. 19–31 / Zemskov AM, Berezhnova TA, Zemskova VA, Dyadina KS, Kulintsova YV, Larin AV. Immune-metabolic genesis of pathological processes. Research Results in Pharmacology. 2019;5(4):19-31.

4. Zemskov V.M., Zemskov A.M., Zemskova V.A. Traditionl and new Rehrepresentations about etiology and pathogenesis of infectious diseases // World journal of pharmaceutical Reserach. 2020. Vol. 9, issue 7. P. 2624–2628 / Zemskov VM, Zemskov AM, Zemskova VA. Traditionl and new Rehrepresentations about etiology and pathogenesis of infectious diseases. World journal of pharmaceutical Reserach. 2020;9(7):2624-8.

Библиографическая ссылка:

Земскова В.А., Бакулева Н.И., Трубочанина Ю.А., Воронцова З.А., Земсков А.М., Бережнова Т.А. Иммуно-метаболическая терапия в лечении комплексной патологии гнойно-воспалительных заболеваний // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 56–59. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-56-59. EDN OIUGYZ.

Bibliographic reference:

Zemskova VA, Bakuleva NI, Trubchanina YA, Vorontsova ZA, Zemskov AM, Berezhnova TA. Immuno-metabolicheskaya terapiya v lechenii kompleksnoy patologii gnoyno-vospalitel'nykh zabolevaniy [Immuno-metabolic treatment of mixed pyoinflammatory diseases]. Journal of New Medical Technologies. 2023;3:56-59. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-56-59. EDN OIUGYZ. Russian.



ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Л.С. РЕВЧУК^{**}, Я.В. ДАВЫДОВА^{**}, В.В. ГОРЕЛИК^{*}

^{*}Тольяттинский государственный университет, ул. Белорусская, д. 14, г. Тольятти, 445020, Россия

^{**}Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медицинский реабилитационный центр «Сергиевские минеральные воды» Федерального медико-биологического агентства», Советская ул., д. 63, г. Серноводск, 446533, Россия

Аннотация. Цель исследования – провести сравнительный анализ динамики показателей двигательных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт. **Материалы и методы исследования.** В исследовании приняло участие 40 пациентов, перенесших ишемический инсульт и имеющие двигательные и когнитивные нарушения. Пациенты были распределены на две группы: экспериментальную группу и контрольную группу по 20 человек в каждой. В экспериментальной группе реабилитация была дополнена занятиями на аппаратно-программном комплексе «Ревимоушен». У всех пациентов проводилась диагностика с использованием неврологической шкалы Оргогозо, индекса мобильности Ривермид и аппаратно-программного комплекса «Ревимоушен». **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что двигательная активность пациентов в экспериментальной группе, проходящих реабилитацию на современном аппаратно-программном комплексе «Ревимоушен» повышается, улучшается мобильность, динамичность, в сравнение с контрольной группой. Занятия в экспериментальной группе на аппаратно-программном комплексе «Ревимоушен» способствовали лучшей коррекции двигательных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт, чем у пациентов в контрольной группе. **Заключение.** Полученные результаты подтверждают эффективность данного комплекса в процессе физической реабилитации и необходимость его применения для повышения активности, мобильности пациентов и восстановления нарушенных двигательных функций.

Ключевые слова: инсульт, двигательные нарушения, когнитивные связи, физическая реабилитация, аппаратно-программный комплекс «Ревимоушен».

FEATURES OF REHABILITATION OF PATIENTS WITH THE CONSEQUENCES OF ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT USING MODERN BIOMEDICAL TECHNOLOGIES

L.S. REVCHUK^{**}, Y.V. DAVYDOVA^{**}, V.V. GORELIK^{*}

^{*}Togliatti State University, Belorusskaya str., 14, Togliatti, 445020, Russia

^{**}Federal State Budgetary Healthcare Institution "Medical Rehabilitation Center "Sergievskie Mineral Waters" of the Federal Medical and Biological Agency", Sovetskaya str., 63, Sernovodsk, 446533, Russia

Abstract. The purpose of the study was to conduct a comparative analysis of the dynamics of indicators of motor disorders in patients with ischemic stroke. **Materials and methods of research.** The study involved 40 patients who had had an ischemic stroke and had motor and cognitive impairments. Patients were divided into two groups: an experimental group and a control group of 20 people each. In the experimental group, rehabilitation was supplemented by classes on the Revimotion hardware and software complex. All patients were diagnosed using the Orgogozo neurological scale, the Rivermead mobility index, and the Revimotion hardware and software system. **Results and its discussion.** It has been established that the motor activity of patients in the experimental group undergoing rehabilitation on the modern hardware-software complex "Revimotion" increases, mobility and dynamism improve, in comparison with the CG. Classes in the experimental group on the hardware-software complex "Revimotion" contributed to better correction of movement disorders in patients with ischemic stroke than in patients in the control group. **Conclusion.** The results obtained confirm the effectiveness of this complex in the process of physical rehabilitation and the need for its use to increase the activity, mobility of patients and restore impaired motor functions.

Key words: stroke, movement disorders, cognitive connections, physical rehabilitation, Revimotion hardware and software complex.

Актуальность. Согласно данным статистического сборника «Здравоохранение в России 2019» заболеваемость населения цереброваскулярными болезнями в период с 2010 по 2018 год возросла с 7031,4 до 7209,5 тысяч. После ишемической болезни сердца, острое нарушение мозгового кровообращения занимает вторую строчку по численности смертей и инвалидизации населения [1,2]. Современные медико-биологические технологии направлены на нейрореабилитацию постинсультных пациентов.

Они способствуют интенсификации процесса реабилитации, повышению эффективности нейрокогнитивных функций ЦНС в процессе восстановления [3,4,8]. Аппаратно-программный комплекс (АПК) REVIMOTION (ревимоушен) позволяет достичь состояния расторможенности во время проведения тренировок. Нейротренажер «Ревимоушен» в процессе физической реабилитации позволяет улучшить двигательные способности, сформировать необходимые двигательные навыки и укрепить их [5,6,8].

Основными клинико-патологическими формами *острого нарушения мозгового кровообращения* (ОНМК) являются:

1. ишемический инсульт – это инсульт, вызванный прекращением или значительным уменьшением кровоснабжения участка мозга;

2. геморрагический инсульт – кровоизлияние в вещество головного мозга при первичной артериальной гипертензии [5,6].

На сегодняшний день в реабилитации для врачей неврологов, инструкторов-методистов по адаптивной физической культуре, особый интерес представляют проблемы двигательных и когнитивных нарушений у пациентов, перенесших инсульт.

Внедрение в процесс реабилитации аппаратно-программных комплексов с биологической обратной связью является ведущим направлением современности. Одним из таких комплексов выступает аппарат, разработанный Самарским государственным университетом совместно с инженерно-маркетинговым центром концерна «Вега» «Ревимоушен» [7,8]. АПК «Ревимоушен» позволяет провести первичную и повторную диагностику нарушений двигательных функций у пациентов, перенесших инсульт, а также составить индивидуальную программу, направленную на коррекцию двигательных и когнитивных функций [7-10].

Цель исследования – провести сравнительный анализ динамики показателей двигательных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт, проходящих реабилитацию на базе ФГБУЗ МРЦ «Сергиевские минеральные воды» ФМБА России с применением АПК «Ревимоушен».

Материалы и методы исследования. Исследование было проведено на базе ФГБУЗ МРЦ «Сергиевские минеральные воды» ФМБА России в период с 01.10.2022 по 30.01.2023 гг. Всего в исследовании приняло участие 40 пациентов, перенесших ишемический инсульт и имеющие двигательные и когнитивные нарушения примерно равной степени тяжести. Перед началом и после завершения комплексной реабилитации у всех пациентов проводилась диагностика с использованием неврологической шкалы Оргогозо, индекса мобильности Ривермид и АПК «Ревимоушен».

Цель методов – определить степень самостоятельности пострадавших от инсультов, травм головного и спинного мозга. Данные, полученные в ходе диагностики, помогают обозначить направления для восстановительной работы.

В исследовании применялись шкала Оргогозо, индекс мобильности Ривермид, АПК «Ревимоушен» для комплексной оценки функциональных возможностей пациентов с нарушением мозгового кровообращения, и построения соответствующей траектории программы физической реабилитации.

С помощью шкалы Оргогозо проводится оценка неврологического дефицита или утраченных функ-

ций. В зависимости от зоны поражения головного мозга, могут пострадать моторные, когнитивные, речевые функции, а также жизненно важные – глотание, жевание, дыхание [4,7].

Индекс мобильности Ривермид позволяет оценить способность человека, перенесшего инсульт, двигаться, удерживать равновесие, самостоятельно выполнять повседневные навыки самообслуживания [11,12].

АПК «Ревимоушен» оснащен оптической системой для отслеживания движений пациента и биологической обратной связью со слуховыми и визуальными эффектами. Неврологический тренинг помогает в развитии внимания, памяти и мышления. Реабилитация происходит за счет выполнения комплексов лечебной физкультуры выполняемых пациентом в игровой форме.

Преимуществами от проведения занятий с АПК «Ревимоушен», является: возможность прохождения реабилитационного курса по индивидуальной реабилитационной карте; активная вовлеченность пациента к выполнению реабилитационных упражнений; совмещение игровых и реабилитационных техник; активация межполушарного взаимодействия; формирование новых нейронных связей [7-9].

Пациенты были распределены на две группы: *экспериментальная группа* (ЭГ) и *контрольная группа* (КГ) по 20 человек в каждой. Обе группы ежедневно получали комплексную реабилитацию на базе санатория и посещали занятия лечебной физической культуры. В экспериментальной группе реабилитация была дополнена занятиями на АПК «Ревимоушен». Каждый пациент занимался по индивидуально составленному комплексу упражнений, направленному на коррекцию двигательных и когнитивных нарушений с последующим усложнением заданий для достижения поставленных целей в реабилитации. Все процедуры проводились под наблюдением опытных инструкторов-методистов по адаптивной физической культуре.

Таблица

Динамика результатов двигательных нарушений с помощью шкалы Оргогозо в экспериментальной и контрольной группах

Средние значения параметров диагностики	До реабилитации		После реабилитации	
	ЭГ	КГ	ЭГ	КГ
<i>X</i>	39,5	38,25	47	40,5
<i>σ</i>	12,65	13,10	8,49	12,23
<i>m</i>	2,83	2,93	1,89	2,73
<i>t</i>	0,30		1,95	
<i>P</i>	>0,05		<0,05	

Примечание: *X* – среднее арифметическое; *σ* – среднее квадратическое отклонение; *m* – стандартная ошибка среднего арифметического; *t* – коэффициент Стьюдента; *P* – степень достоверности; ЭГ – экспериментальная группа; КГ – контрольная группа

Результаты и их обсуждение. Результаты ис-

следования по оценке степени выраженности двигательных нарушений, мышечного тонуса и движений конечности целиком и дистальных отделов отдельно с помощью шкалы Оргогозо представлены в табл.

По результатам тестирования можно сделать вывод о том, что реабилитационные мероприятия с включением занятий в ЭГ на АПК «Ревимоушен» способствовали лучшей коррекции двигательных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт, чем у пациентов в КГ. Так, показатели среднего арифметического значения в ЭГ улучшились на 7,5 единиц, в КГ на 2,25 единиц.

Для сбора первичной информации о состоянии здоровья пациента в реабилитации используются индексы мобильности.

Одним из значимых показателей в процессе реабилитации является мобильность пациента. Индекс мобильности Ривермид является средством, позволяющим определить функциональный урон, связанный с подвижностью. Он измеряет способность пациента перемещать собственное тело. Индекс не касается того, как больной перемещается в инвалидном кресле, или функциональных способностей пациента при самообслуживании.

Пациенту задают 15 вопросов и проводят наблюдения. Каждый положительный ответ – это один балл. Большинство движений, предложенных в опроснике, оценивают независимость от личной помощи [4].

С помощью данных, полученных в результате тестирования по индексу мобильности Ривермид нами была определена степень самостоятельности пациентов, перенесших инсульт, а также обозначены направления для коррекционной работы (рис. 1).

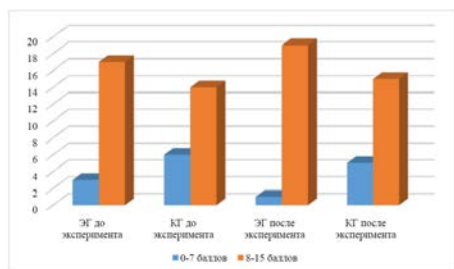


Рис. 1. Динамика показателей индекса мобильности Ривермид

Таким образом, с помощью тестирования по индексу мобильности мы оценили эффективность проведенной реабилитационной работы среди пациентов в обеих группах.

Так, в ЭГ число пациентов с показателем 0-7 баллов изменилось в конце реабилитации с 3 до 1, с показателем 8-15 баллов с 17 до 19, а в КГ число пациентов с показателем 0-7 баллов изменилось с 6 до 5 и с показателем 8-15 баллов с 14 до 15. Зафиксированные данные говорят о том, что в ЭГ реабилитационные мероприятия были эффективнее, чем в

КГ и количество пациентов, подлежащих направлению на третий этап реабилитации составило в ЭГ 95%. В КГ этот показатель вырос до 75%.

Для оценки основных параметров движения у пациентов в верхних и нижних конечностях (угол отведения/приведения, сгибания/разгибания) нами были проведены диагностические упражнения с помощью АПК «Ревимоушен». Динамика исследуемых показателей в обеих группах после окончания курса реабилитации представлена на рис. 2.

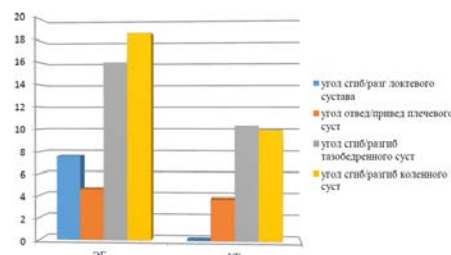


Рис. 2. Динамика основных параметров движения в верхних и нижних конечностях на АПК «Ревимоушен» в ЭГ и КГ

Диагностические упражнения, выполненные пациентами на АПК «Ревимоушен» в начале и конце реабилитации, позволили нам проследить динамику изменений основных параметров движения в верхних и нижних конечностях в обеих группах. Значительный прирост показателей был выявлен у ЭГ. Так, показатель среднего арифметического значения угла сгибания/разгибания в коленном суставе в ЭГ улучшился на 18,627 единицы, в КГ на 9,952 единицы. Показатель среднего арифметического значения угла сгибания/разгибания в тазобедренном суставе в ЭГ вырос на 15,977 единицы, в КГ на 10,292 единицы. В локтевом суставе угол сгибания/разгибания в ЭГ улучшился на 7,616 единицы, в КГ на 0,062 единицы. Прирост показателя среднего арифметического значения угла отведения/приведения в плечевом суставе в ЭГ составил 4,589 единицы, в КГ 3,752 единицы.

Заключение. Таким образом, эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших инсульт, зависит от комплексного и мультидисциплинарного подхода. Значительный вклад в успех восстановления двигательных и когнитивных нарушений вносят занятия на аппаратах с биологической обратной связью. Опыт использования АПК «Ревимоушен» позволяет охарактеризовать его как простой и удобный. Занятия на данном аппарате позволяют расширить физическую реабилитацию постинсультных пациентов и добиться высоких результатов восстановления пострадавших структур движений и когнитивных связей.

Данные, полученные в результате исследования, показывают, что восстановление двигательных качеств у пациентов, перенесших инсульт, на практике является важной основой для излечения поврежденных структур повседневных движений и

видов деятельности. Научная новизна работы определяется комплексным подходом, а разработанные методы физической реабилитации могут быть использованы специалистами в практической деятельности по восстановлению здоровья человека, перенесшего инсульт. АПК «Ревимоушен» успешно применяется при реабилитации пациентов с заболеванием сердечно-сосудистой системы: в санаториях, в центрах реабилитации, травматологии и т.д. Полученные результаты подтверждают эффективность данного комплекса в процессе физической реабилитации и необходимость его применения для повышения активности, мобильности пациентов и восстановления нарушенных двигательных функций.

Литература / References

1. Епифанов В.А., Епифанов А.В. Основы реабилитации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 640 с. / Epifanov VA, Epifanov AV. Osnovy reabilitatsii [Basics of rehabilitation]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. Russian.
2. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. М., 2019. 170 с. / Zdravookhraneniye v Rossii. 2019: Stat.sb./Rosstat [Healthcare in Russia. 2019: Stat.sat./Rosstat]. Moscow; 2019. Russian.
3. Корнева В.А., Петровский В.И., Карпов А.В., Дуданов И.П. ИБС у больных старших возрастных групп: клиника, диагностика, особенности личности // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007. Т. 6, № 3). С. 28–33 / Korneva VA, Petrovskiy VI, Karpov AV, Dudanov IP. IBS u bol'nykh starshikh vozrastnykh grupp: klinika, diagnostika, osobennosti lichnosti [Coronary heart disease in patients of older age groups: clinic, diagnosis, personality traits]. Regionarnoe krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya. 2007;6(3):28-33. Russian.
4. Неврологический статус и его интерпретация : учеб. руководство для врачей / Скоромец А.А., Скоромец А.П. [и др.]; под редакцией проф. М.М.Дьяконова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 240 с. / Skoromets AA, Skoromets AP, et al. Nevrologicheskiy status i ego interpretatsiya : ucheb. rukovodstvo dlya vrachev [Neurological status and its interpretation : studies. a guide for doctors]. pod redaktsiyei prof. M.M.D'yakonova. Moscow: MEDpress-inform; 2009. Russian.
5. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАРМедиа, 2020. 288 с. / Piradov MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. Insul't: poshagovaya instruktsiya. 2-e izd., pererab. i dop. [Stroke: step-by-step instructions. 2nd ed., reprint. and add.] Moscow: GEOTARMedia; 2020. Russian.
6. Полякова А.Г. Реабилитационный прогноз на базе интегративной оценки адаптационного потенциала больного с ограниченными возможностями // Медицинский альманах. 2018. Т. 5. №56. С. 84–88 / Polyakova AG. Reabilitatsionnyy prognos na baze integrativnoy otsenki adaptatsionnogo potentsiala bol'nogo s ogranichenymi vozmozhnostyami [Rehabilitation prognosis based on an integrative assessment of the adaptive potential of a patient with disabilities]. Meditsinskiy al'manakh. 2018;5(56):84-8. Russian.
7. Скоромец А.А., Алексеева Т.М., Топузова М.П., Иванова Н.Е., Поспелова М.Л., Липатова Л.В., Бисага Г.Н., Ефимова М.Ю. Итоги XI Всероссийского съезда неврологов и IV Конгресса национальной ассоциации по борьбе с инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, №1. С. 118–125 / Skoromets AA, Alekseeva TM, Topuzova MP, Ivanova NE, Pospelova ML, Lipatova LV, Bisaga GN, Efimova MYu. Itogi XI Vserossiyskogo s'ezda

nevrologov i IV Kongressa natsional'noy assotsiatsii po bor'be s insul'tom [Results of the XI All-Russian Congress of Neurologists and the IV Congress of the National Stroke Association]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2020;120(1):118-125. Russian.

8. Современные технологии и оборудование для медицинской реабилитации, санаторно-курортного лечения и спортивной медицины: Материалы V Международного конгресса VITA REHAB WEEK (г. Екатеринбург, 12–13 октября 2021 г.) / под ред. Е. В. Быкова, А. А. Фёдорова. Челябинск: УралГУФК, 2021. 208 с. / Sovremennyye tekhnologii i oborudovaniye dlya meditsinskoy reabilitatsii, sanatorno-kurortnogo lecheniya i sportivnoy meditsiny: Materialy V Mezhdunarodnogo kongressa VITA REHAB WEEK (g. Ekaterinburg, 12-13 oktyabrya 2021 g.). Pod red. E. V. Bykova, A. A. Fedorova [Modern technologies and equipment for medical rehabilitation, spa treatment and sports medicine: Materials of the V International Congress VITA REHAB WEEK (Yekaterinburg, October 12-13, 2021). Edited by E. V. Bykov, A. A. Fedorov]. Chelyabinsk: UralGUFGK; 2021. Russian.

9. Хатькова С.Е., Николаев Е.А., Погорельцева О.А., Павлова О.Г., Рошин В.Ю., Котляров В.В. Важные аспекты двигательного восстановления пациента со спастическим парезом верхней конечности и проприоцептивными нарушениями после очагового поражения ЦНС (клиническое наблюдение) // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2021. Т. 5, №10. С. 674–682 / Khat'kova SE, Nikolaev EA, Pogorel'tseva OA, Pavlova OG, Roshchin VYu, Kotlyarov VV. Vazhnyye aspekty dvigatel'nogo vosstanovleniya patsienta so spasticheskim parezom verkhney konechnosti i propriotseptivnymi narusheniyami posle ochagovogo porazheniya TsNS (klinicheskoye nablyudeniye) [Important aspects of motor recovery of a patient with spastic paresis of the upper limb and proprioceptive disorders after focal CNS lesion (clinical observation)]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye. 2021;5(10):674-82. Russian.

10. Чуян Е.Н., Бирюкова Е.А., Бабанов Н.Д. Двигательная реабилитация пациентов с нарушениями моторики верхних конечностей: анализ современного состояния исследований (обзор литературы) // Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2019. №5. С. 163–178 / Chuyan EN, Biryukova EA, Babanov ND. Dvigatel'naya reabilitatsiya patsientov s narusheniyami motoriki verkhnikh konechnostey: analiz sovremennogo sostoyaniya issledovaniy (obzor literatury) [Motor rehabilitation of patients with motor disorders of the upper extremities: analysis of the current state of research (literature review)]. Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya. 2019;5(71):163-78. Russian.

11. Се К.Л., Сюэ И.П. Достоверность и отзывчивость индекса мобильности rivermead у пациентов, перенесших инсульт // Скандинавский журнал реабилитационной медицины. 2000. Т. 32, №3. С. 140–142 / Se KL, Syue IP. Dostovernost' i otyzychivost' indeksa mobil'nosti rivermead u patsientov, perenesshikh insul't [Reliability and responsiveness of the rivermead mobility index in stroke patients]. Skandinavskiy zhurnal reabilitatsionnoy meditsiny. 2000;32(3):140-2. Russian.

12. Лим Джи, Ан Ш, Парк Д.С. Скорость ходьбы и модифицированный индекс мобильности Ривермеда как дискриминационные показатели для функциональной классификации передвижения пациентов с хроническим инсультом // Гонконгский физиотерапевт Дж. 2019. Т. 39, №2. С. 125–132 / Lim Dzhi, An Sh, Park D.S. Skorost' khod'by i modifitsirovannyy indeks mobil'nosti Rivermeada kak diskriminatsionnyye pokazateli dlya funktsional'noy klassifikatsii peredvizheniya patsientov s khronicheskim insul'tom [Walking speed and the modified Rivermead Mobility Index as discriminatory indicators for the functional classification of movement of patients with chronic stroke]. Gonkongskiy fizioterapevt Dzh. 2019;39(2):125-32. Russian.

Библиографическая ссылка:

Ревчук Л.С., Давыдова Я.В., Горелик В.В. Особенности реабилитации больных с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения с использованием современных медико-биологических технологий // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 60–63. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-60-63. EDN SUCJAI.

Bibliographic reference:

Revchuk LS, Davydova YV, Gorelik VV. Osobennosti reabilitatsii bol'nykh s posledstviyami ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya s ispol'zovaniem sovremennykh mediko-biologicheskikh tekhnologiy [Features of rehabilitation of patients with the consequences of acute cerebrovascular accident using modern biomedical technologies]. Journal of New Medical Technologies. 2023;3:60-63. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-60-63. EDN SUCJAI. Russian.



МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ КРОВОТОЧАЩИХ РАН ПЕЧЕНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ГЕМОСТАЗА

Ю.А. ПАРХИСЕНКО*, А.К. ВОРОНЦОВ**, Е.Ф. ЧЕРЕДНИКОВ*, С.В. БАРАННИКОВ*, А.В. ЧЕРНЫХ*,
А.В. КЛИМАСHEВИЧ***, А.А. БЕЗАЛТЫННЫХ**, В.П. ТРОШИН****

*Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

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

***Московский клинический научно-исследовательский центр имени А.С. Логинова,
Шоссе Энтузиастов, д. 86, Москва, 111123, Россия

****Брянская городская больница №1, ул. Камозина, д. 11, г. Брянск, 241035, Россия

Аннотация. *Цель исследования* – разработать эффективный метод оперативного гемостаза обширных повреждений печени и дать морфологическую оценку репаративной регенерации моделированных ран печени у свиней. **Материалы и методы исследования.** Экспериментальные исследования проведены на 36 здоровых лабораторных животных – свинья породы «Крупная белая». Всем животным воспроизводилась экспериментальная модель кровотокающей раны печени. Хирургический гемостаз ран печени в опытной группе животных производили путем тампонирувания раны гемостатической салфеткой *Сургитамп* с последующей аппликацией сорбента *Молселект G-50* и пакетированием медиальной левой доли печени полоской полипропиленового сетчатого протеза (Патент на изобретение РФ №2674874). В контрольной группе гемостаз экспериментальных ран печени осуществляли путем прошивания раны П-образным швом. Оценку результатов исследования проводили по изучению времени гемостаза, а также оценки особенностей репаративной регенерации печени в зоне повреждения в опытной и контрольной группах. **Результаты и их обсуждение.** В опытной группе животных время остановки экспериментального кровотечения из ран печени при применении комбинированной методики хирургического гемостаза составило 315.0 (306.0–328.0) сек. В контрольной группе остановка кровотечения происходила на 435.0 (421.0–445.0) сек ($P<0.0001$). При этом в контроле при наложении П-образных гемостатических швов из мест каждого вкола иглы наблюдалось подтекание крови, что обусловило большее время гемостаза в контрольной группе по сравнению с опытной. Морфологические исследования биопсийного материала из ран печени показали, что лечение экспериментальных кровотокающих ран печени с применением гемостатика *Сургитамп* и сорбента *Молселект G-50* способствует ускорению процессов регенерации печени, при отсутствии морфологических признаков прогрессирования воспаления или повреждающего действия этих препаратов на ткань печени во всех сроках наблюдения. **Заключение.** Применение нового способа хирургического гемостаза кровотокающих ран печени путем применения гемостатического средства *Сургитамп* в комбинации с порошкообразным сорбентом *Молселект G-50* и пакетированием доли печени полосками пропиленового протеза позволяет обеспечить надежный гемостаз и улучшает процессы регенерации печени в зоне травматического повреждения.

Ключевые слова: травма печени, хирургический гемостаз, гранулированные сорбенты, пакетирование печени.

MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF REPARATIVE REGENERATION OF EXPERIMENTAL BLEEDING LIVER WOUNDS USING THE METHOD OF SURGICAL HEMOSTASIS

YU.A. PARKHISENKO*, A.K. VORONTSOV**, E.F. CHEREDNIKOV*, S.V. BARANNIKOV*, A.V. CHERNYKH*,
A.V. KLIMASHEVICH***, A.A. BEZALTYNNYKH**, V.P. TROSHIN****

*N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Studentskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia

**Smolensk State Medical University, Krupskaya str., 28, Smolensk, 214019, Russia

***A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Department of Health of Moscow,
Highway Enthusiasts, 86, Moscow, 111123, Russia

****Bryansk City Hospital №1, Kamozina str., 11, Bryansk, 241035, Russia

Abstract. *The aim of the study* was to develop an effective method of operative hemostasis of extensive liver injuries and to give a morphological assessment of the reparative regeneration of simulated liver wounds in pigs. **Materials and methods.** Experimental studies were conducted on 36 healthy laboratory animals – the Large white pig. An experimental model of a bleeding liver wound was reproduced to all animals. Surgical hemostasis of liver wounds in the experimental group of animals was performed by tamponing the wound with a hemostatic Surgitamp napkin, followed by application of Molselect G-50 sorbent and packaging of the medial left lobe of the liver with a strip of polypropylene mesh prosthesis (Patent RF 2674874). In the control group, hemostasis of experimental liver wounds was carried out by stitching the wound with a U-shaped suture. The evaluation of the results of the study was carried out by studying the time of hemostasis, as well as evaluating the features of reparative regeneration of the liver in the area of damage in the experimental and control groups. **The results of the study and their discussion.** In the experimental group of animals, the time to stop experimental bleeding from liver wounds when using the combined technique of surgical hemostasis was 315.0 (306.0–328.0) sec. In the control group, bleeding stopped at 435.0(421.0–445.0) sec ($P<0.0001$). At the same time, in the control, when applying U-shaped

hemostatic sutures from the places of each needle injection, blood leakage was observed, which caused a longer hemostasis time in the control group compared to the experimental one. Morphological studies of biopsy material from liver wounds have shown that the treatment of experimental bleeding liver wounds with the use of Surgitamp hemostatic and Molselect G-50 sorbent accelerates the processes of liver regeneration, in the absence of morphological signs of progression of inflammation or the damaging effect of these drugs on liver tissue at all follow-up periods. **Conclusion.** The use of a new method of surgical hemostasis of bleeding liver wounds by using the hemostatic agent Surgitamp in combination with the powdered sorbent Molselect G-50 and packing the liver lobe with strips of propylene prosthesis allows for reliable.

Keywords: liver injury, surgical hemostasis, granular sorbents, liver packaging.

Введение. При травмах живота повреждение печени является наиболее частой причиной внутрибрюшных кровотечений [3]. При обширных ранах печени у больных с нестабильной гемодинамикой для остановки кровотечения хирурги часто применяют метод пакетирования печени марлевыми салфетками. Однако, этот способ носит временный характер, через 2-3 суток этих пациентов оперируют повторно – производят окончательную остановку кровотечения [1,2,6].

Поиск новых медицинских средств, совершенствование более эффективных и патогенетически обоснованных способов хирургического гемостаза при обширных ранах печени является актуальной задачей современной неотложной хирургии [4,5,7].

Цель исследования – разработать эффективный метод оперативного гемостаза обширных повреждений печени и дать морфологическую оценку репаративной регенерации моделированных ран печени у свиней.

Материал и методы исследования. Экспериментальные исследования на лабораторных животных проведены на базе вивария Брянского государственного аграрного университета. При проведении исследования строго соблюдалось законодательство в сфере охраны животных, принимающих участие в проведении научных исследований: Европейская конвенция по защите экспериментальных животных 86/609 ЕЕС, Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986, ЕТС № 123). Все исследования проведены под контролем Этического комитета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко: Протокол №8 от 28 ноября 2019 года. Для эксперимента были отобраны 36 здоровых свиньи породы «Крупная белая», возрастом 3 месяца каждая и массой 17.5 (16.9-18.0) кг.

Всем животным под внутримышечной анестезией (Стресснил (40 мг/мл) – 1 мг/кг массы тела животного, Ветранквил 1.0% – 1.0 мл) проводилась срединная лапаротомия. Далее каждой свинье воспроизводилась экспериментальная кровоточащая рана печени. Для этого медиальную левую долю печени свиньи помещали на подставку-стол. На расстоянии 25 см от поверхности медиальной левой доли печени крепился металлический груз массой 130 г. При готовности нить, фиксирующая груз, пережигалась пламенем факела и груз падал в вертикальном направлении, ударяясь о диафрагмальную поверхность медиальной левой доли печени, что приводило к формированию

экспериментальной кровоточащей раны печени: рана печени размером 6.0×4.0×2.5 см, глубиной 4.0 см, с неровными краями и активным паренхиматозным кровотечением из раны.

Все лабораторные животные были разделены на две равнозначные экспериментальные группы: опытную ($n=18$) и контрольную ($n=18$). Остановку кровоточащих ран печени у животных опытной группы производили путем тампонирующей раны гемостатической салфеткой *Сургитамп* (рис. 1А), с последующей аппликацией сорбента *Молселект G-50* (рис. 1Б). Каждый случай гемостаза в опытной группе животных заканчивался обертыванием медиальной левой доли печени полоской полипропиленового сетчатого протеза, который натягивался и концы его сшивались (Патент на изобретение РФ №2674874), что приводило к компрессии паренхимы печени в зоне повреждения и окончательной остановке кровотечения (рис. 1В*).

В контрольной группе гемостаз экспериментальных ран печени осуществляли путем прошивания раны П-образным швом (Нить – ПГА 3.0).

Оценку результатов экспериментального исследования проводили по показателю времени остановки экспериментального кровотечения, определяемого электронным секундомером. С целью изучения особенностей репаративной регенерации печени в зоне экспериментальных ран печени животным на 7, 14 и 28 сутки эксперимента производилась релапаротомия с целью забора тканей печени для последующего морфологического изучения.

Для проведения гистологических исследований блок тканей медиальной левой доли печени фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина. Обезжизнение тканей проводили в этиловом спирте возрастающей концентрации, после чего заливали в парафин. Срезы ткани печени толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, Сириусом красным на выявление коллагеновых волокон.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе *Stata SE 14.2* (*StataCorp., TX, USA*). Тест Шапиро-Уилка использовался для оценки нормальности распределения признака в группах исследования, далее рассчитывались стандартные описательные статистики: *среднее (M)*, *ошибка среднего (m)*; *медиана (Me)*, *нижний (Q1) и верхний (Q3) квартиль*. Представление результатов иссле-

* Рисунки данной статьи представлен на обложке 2

дований произведено в виде $M \pm m$ для групп с нормальным распределением и $Me(Q1-Q3)$ для групп с ненормальным распределением. *Оценку значимости различий (P)* производили с использованием критериев: *T*-критерия Стьюдента, *U*-критерия Манна-Витни, Фишера, *Z*-критерия с поправкой Йетса.

Результаты и их обсуждение. При анализе результатов экспериментального исследования установлено, что в опытной группе время остановки экспериментального кровотечения из ран печени при применении комбинированной методики хирургического гемостаза с тампонирующим марлей *Сургитамп* с последующей аппликацией сорбента *Молселект G-50* и пакетированием полосками полипропиленового сетчатого протеза составило 315.0 (306.0–328.0) сек. При этом было отмечено, что после тампонирующей раны марлей *Сургитамп* и внесения *Молселект G-50* на кровоточащую поверхность раны сорбент сразу активно пропитывался кровью, увеличивался в объеме, превращаясь гидрогель, пропитанный кровью. Использование гемостатической марли способствовало усилению гемостатического эффекта и сокращению времени гемостаза. Обертывание и фиксация доли печени полоской полипропиленового протеза способствовало дополнительной компрессии кровоточащей раны и окончательной остановке кровотечения.

В контрольной группе остановка кровотечения происходила на 435.0 (421.0–445.0) сек ($P < 0.0001$). При этом в контроле при наложении П-образных гемостатических швов из мест каждого вкола иглы наблюдалось подтекание крови, что обусловило большее время гемостаза в контрольной группе по сравнению с опытной.

Морфологическое исследование материала лабораторных животных на 7-ые сутки эксперимента показало, что в опытной группе повреждение паренхиматозных элементов печени свиней привело к развитию выраженной полиморфноклеточной воспалительной реакции с примесью большого числа макрофагов, вокруг зон повреждения наблюдалось формирование молодой соединительной ткани. У животных контрольной группы преобладали картины глубокого повреждения ткани с разной степени выраженности воспалительной реакцией. Микроскопически определялась незрелая грануляционная ткань с полнокровными сосудами и беспорядочно расположенными фибробластами.

На 14 сутки эксперимента у лабораторных животных опытной группы морфологически в ткани печени уже не наблюдались очаги некрозов гепатоцитов и выраженное демаркационное воспаление. Микроскопически определялись участки молодой соединительной ткани, граничащей с сохраненными дольками печени. Воспалительная инфильтрация имела неравномерную выраженность и была представлена гигантскими клетками по типу клеток

«инородных тел». В целом морфологические изменения в опытной группе демонстрировали выраженные процессы формирования соединительнотканного рубца (рис. 2А). У животных контрольной группы на 14 сутки исследования наблюдалась созревающая соединительная ткань в зоне формирования рубца, воспалительная инфильтрация была выражена неравномерно, встречались гигантские клетки. В гепатоцитах наблюдались дистрофические изменения разной степени выраженности, представленные белковой дистрофией (рис. 2Б).

На 28 сутки эксперимента в опытной группе наблюдались сформированные соединительнотканые рубцы в тех участках, где были нанесены раны. Сохранная ткань печени была с явлениями неравномерно выраженной белковой дистрофии, очагами пролиферации гепатоцитов (рис. 3А). В контрольной группе животных в эти же сроки исследования в зонах нанесения повреждений наблюдалась молодая соединительная ткань с выраженным полнокровием сосудов и воспалительной инфильтрацией, местами с примесью гигантских клеток по типу «клеток инородных тел» (рис. 3Б).

Таким образом, морфологические данные свидетельствуют, что лечение экспериментальных кровоточащих ран печени с применением гемостатика *Сургитамп* и сорбента *Молселект G-50* способствует ускорению процессов регенерации печени. При этом было отмечено, что в процессе лечения опытных ран явлений прогрессирования воспаления или повреждающего действия этих препаратов на ткань печени во всех сроках наблюдения выявлено не было.

Заключение. Экспериментальные исследования способа хирургического гемостаза в лечении травматических кровоточащих ран печени путем применения гемостатического средства *Сургитамп* в комбинации с порошкообразным *Молселект G-50* и пакетированием полосками пропиленового протеза показали не только его возможность обеспечивать надежный гемостаз, но и стимулировать процессы регенерации печени.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература / References

1. Бондарев Г.А., Липатов В.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Интраоперационная тактика местного хирургического гемостаза при травмах и плановых операциях на паренхиматозных органах брюшной полости. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2020. Т. 13, №3. С. 268–278 / Bondarev GA, Lipatov VA, Severinov DA, Saakyan AR. Intraoperative tactics of local surgical hemostasis in injuries and planned operations on the parenchymatous organs of the abdominal cavity [Intraoperative Tactics of Local Surgical Hemostasis in Injuries and Planned Operations on the Parenchymal Organs of the Abdominal Cavity]. Vestnik eksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii. 2020;13(3):268–78. Russian.
2. Евтихов А.В., Любимый Е.Д., Ким В.Л. Клинические наблюдения тяжелых травматических повреждений печени //

Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. №7. С. 89–92 / Evtihov AV, Lyubiviy ED, Kim VL. Klinicheskie nablyudeniya tyazhelykh travmaticheskikh povrezhdeniy pechen [Clinical observations of severe traumatic liver injuries]. Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2020;7:89–92. Russian.

3. Затевахин И.И., Кириенко А.И., Сажин А.В. Неотложная абдоминальная хирургия: Методическое руководство для практикующего врача. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 488 с. / Zatevakhin II, Kirienko AI, Sazhin AV. Neotlozhnaya abdominal'naya khirurgiya: Metodicheskoe rukovodstvo dlya praktikuyushchego vracha [Emergency abdominal surgery: A methodological guide for a practicing physician]. Moscow: ООО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo»; 2018. Russian.

4. Чередников Е.Ф., Баранников С.В., Банин И.Н., Юзефович И.С., Малеев Ю.В., Шкурина И.А., Маслова В.А. Экспериментальное изучение влияния современных порошкообразных гемостатических средств на систему регуляции агрегатного состояния крови с использованием пьезоэлектрической тромбоэластографии // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №4. С. 30–34. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-30-34 // Cherednikov EF, Barannikov SV, Banin IN, Yuzefovich IS, Maleev YuV, Shkurina IA, Maslova VA. Eksperimental'noe izucheniye vliyaniya sovremennykh poroshkoobraznykh gemostaticeskikh sredstv na sistemu regulatsii agregatnogo sostoyaniya krovi s ispol'zovaniem p'ezoelektricheskoy tromboelastografii [Experimental study of the influence of modern powdered hemostatic agents on the regulation system of aggregate state of blood using piezoelectric thromboelastography]. Journal of New Medical Technologies. 2021;4:30–34. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-30-34. Russian.

5. Чередников Е.Ф., Баранников С.В., Малеев Ю.В., Фурсов К.О., Литовкина Т.Е., Закурдаев Е.И. Экспериментальное обоснование применения биологически активного дренирующего сор-

бента и обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении кровоточащих дефектов желудка // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, №2. С. 114–118. DOI: 10.12737/article_5947d23009b834.05709342 / Cherednikov EF, Barannikov SV, Maleev YUV, Fursov KO, Litovkina TE, Zakurdaev EI. Eksperimental'noe obosnovanie primeneniya biologicheskii aktivnogo dreniruyushchego sorbenta i obogashchennoy trombotsitami plazmy v lechenii krvotochashchikh defektov zheludka [Experimental substantiation of the use of biologically active draining sorbent and platelet-enriched plasma in the treatment of bleeding stomach defects]. Journal of New Medical Technologies. 2017;2:114–8. DOI: 10.12737/article_5947d23009b834.05709342. Russian.

6. Adnan S.M., Anderson R.G., Madurska M.J., McNeill C.J., Jansen J.O., Morrison J.J. Outcomes following abdominal trauma in Scotland // Eur J Trauma Emerg Surg. 2021. Vol. 47, N6. P. 1713–1719 / Adnan SM, Anderson RG, Madurska MJ, McNeill CJ, Jansen JO, Morrison JJ. Outcomes following abdominal trauma in Scotland. Eur J Trauma Emerg Surg. 2021;47(6):1713–9.

7. Vorontsov A.K., Parkhisenko Yu.A., Cherednikov E.F., Barannikov S.V., Mehantjeva L.E., Yuzefovich I.S., Bezaltynnykh A.A., Ovsyannikov E.S. Experimental Evaluation of Hemostatic Agents and Powdered Sorbent Effectiveness on the Dynamics of Blood Aggregate State Regulation using the Method of Thromboelastography // International Journal of Biomedicine. 2022. Vol. 12, N2. P. 289–292 / Vorontsov AK, Parkhisenko YuA, Cherednikov EF, Barannikov SV, Mehantjeva LE, Yuzefovich IS, Bezaltynnykh AA, Ovsyannikov ES. Experimental Evaluation of Hemostatic Agents and Powdered Sorbent Effectiveness on the Dynamics of Blood Aggregate State Regulation using the Method of Thromboelastography. International Journal of Biomedicine. 2022;12(2):289–92.

Библиографическая ссылка:

Пархисенко Ю.А., Воронцов А.К., Чередников Е.Ф., Баранников С.В., Черных А.В., Климашевич А.В., Безалтынных А.А., Трошин В.П. Морфологическая оценка репаративной регенерации экспериментальных кровоточащих ран печени с применением метода хирургического гемостаза // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 64–67. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-64-67. EDN HJQIYW.

Bibliographic reference:

Parkhisenko YuA, Vorontsov AK, Cherednikov EF, Barannikov SV, Chernykh AV, Klimashevich AV, Bezaltynnykh AA, Troshin VP. Morphologicheskaya otsenka reparativnoy regeneratsii eksperimental'nykh krvotochashchikh ran pecheni s primeneniem metoda khirurgicheskogo gemostaza [Morphological assessment of reparative regeneration of experimental bleeding liver wounds using the method of surgical hemostasis]. Journal of New Medical Technologies. 2023;3:64–67. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-64-67. EDN HJQIYW. Russian.

УДК: 616-006 DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-68-71 EDN ABHLYT

**КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ГЛИАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ
(клинический случай)**

М.С. БОБКОВ*,**

*ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер», ул. Плеханова, д. 201, г. Тула, 300053, Россия

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

Аннотация. Глиальных опухолей головного мозга являются одними из часто диагностируемых опухолей и составляют половину всех ежегодно выявляемых опухолей головного мозга в России. В настоящее время в терапии глиальных злокачественных опухолей применяется комплексный лечебный подход, включающий в себя хирургическое удаление опухоли, химиотерапевтическое и лучевое воздействие на ложе опухоли и оставшуюся часть опухолевого субстрата. Медиана пятилетней выживаемости у пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом глиобластома составляет 12,6%, а анапластическими астроцитомами – 17,8%. **Цель исследования** – повышение эффективности лечения глиальных опухолей головного мозга. **Описание случая.** В статье приводится разбор клинического случая глиальной опухоли высокой степени злокачественности головного мозга у пациентки К., 58 лет. **Результаты и их обсуждение.** В данном клиническом случае в процессе проводимого лечения особого внимания требует мониторинг поздних лучевых осложнений, одними из основных проявлений которых являются усугубление неврологического дефицита, прогрессирующее изменение личности и когнитивные нарушения, радионекроз. У пациентки оценка выраженности когнитивных нарушений в динамике осуществлялась в течение и после проведения каждого из этапов лучевого лечения при помощи краткой шкалы *Mini-mental State Examination (MMSE)*, представляющей собой небольшой опросник из 30 вопросов. При этом результаты варьировали от 25 баллов (умеренные когнитивные нарушения) в момент зафиксированного методами нейровизуального контроля прогрессирования до 30 баллов (нет когнитивных нарушений) на фоне стабилизации процесса. **Заключение.** Всем пациентам со злокачественными глиомами головного мозга следует проводить комплексное лечение: операцию с максимально возможным удалением опухоли с последующим проведением лучевой или химиолучевой терапии, а также противоопухолевой лекарственной терапии. Из-за стойкой инвалидизации, высокой смертности, молодого возраста больных следует использовать более рациональные, индивидуализированные, соответственно и более эффективные схемы лечения этих пациентов.

Ключевые слова: клинический случай, глиальная опухоль, головной мозг, комплексное лечение.

**COMPLEX THERAPY OF GLIAL TUMOR HIGH DEGREE OF MALIGNANCY
(clinical case)**

M.S. BOBKOV*,**

*GUZ "Tula Regional Clinical Oncological Dispensary", 201 Plekhanova str., Tula, 300053, Russia

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

Abstract. Glial brain tumors are one of the most frequently diagnosed tumors and account for half of all brain tumors detected annually in Russia. Currently, a comprehensive therapeutic approach is used in the treatment of glial malignant tumors, including surgical removal of the tumor, chemotherapeutic and radiation effects on the tumor bed and the remaining part of the tumor substrate. The median five-year survival rate in patients with a histologically confirmed diagnosis of glioblastoma is 12.6%, and anaplastic astrocytomas is 17.8%. **The aim** of the study is to increase the effectiveness of treatment of glial brain tumors. **Description of the case.** The article presents an analysis of a clinical case of a glial tumor of a high degree of brain malignancy in a patient K., 58 years old. **Results and their discussion.** In this clinical case, monitoring of late radiation complications, one of the main manifestations of which are aggravation of neurological deficit, progressive personality change and cognitive impairment, radionecrosis, requires special attention during the treatment. The patient's assessment of the severity of cognitive impairment in dynamics was carried out during and after each stage of radiation treatment using a short scale *Mini-mental State Examination (MMSE)*, which is a small questionnaire of 30 questions. At the same time, the results ranged from 25 points (moderate cognitive impairment) at the time of the progression recorded by the methods of neuroimaging to 30 points (no cognitive impairment) against the background of stabilization of the process. **Conclusion.** All patients with malignant gliomas of the brain should receive comprehensive treatment: surgery with the maximum possible removal of the tumor, followed by radiation or chemoradiotherapy, as well as antitumor drug therapy. Due to the persistent disability, high mortality, and young age of patients, more rational, individualized, and, accordingly, more effective treatment regimens for these patients should be used.

Keywords: clinical case, glial tumor, brain, complex treatment.

Введение. Во всем мире отмечается рост частоты встречаемости интракраниальных опухолей, которые составляют до 8% всех новообразований. В странах Запада заболеваемость ими составляет до

19 случаев на 100 тысяч мужского и до 18 случаев на 100 тысяч женского населения [8]. В России частота встречаемости интракраниальных опухолей составляет 10 на 100 000 населения, причем более полови-

ны из них (5,75) составляют внутримозговые опухоли. В Тульской области этот показатель составляет 6,11 [3,5].

Одними из часто диагностируемых опухолей головного мозга являются глиомы, которые составляют половину всех ежегодно выявляемых опухолей головного мозга в России.

Под термином «глиомы» подразумевают часть первичных опухолей *центральной нервной системы* (ЦНС), включающую опухоли астроцитарного, олигодендроглиального, смешанного происхождения, а также ганглиоглиомы [4]. Из глиальных опухолей на долю глиобластом приходится 16,7%, на астроцитому – 17,9% [2].

Опухоли головного мозга чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, составляя 1,6% и 1,4% в структуре заболеваемости соответственно. Средний возраст заболевших составляет $55,3 \pm 6,8$ года [3].

На сегодняшний день в терапии глиальных злокачественных опухолей применяется комплексный лечебный подход, включающий в себя хирургическое удаление опухоли, химиотерапевтическое и лучевое воздействие на ложе опухоли и оставшуюся часть опухолевого субстрата [4].

Несмотря на большие успехи в лечении опухолей головного мозга, отмеченные за последние годы, проблема терапии больных глиомами остается в значительной степени нерешенной, а результаты – малоутешительными.

Исследования, проведенные российскими учеными при изучении показателей выживаемости в Российской Федерации, показали, что медиана пятилетней выживаемости у пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом глиобластома составляет 12,6%, а анапластическими астроцитомами – 17,8% [1,6]. Смертность от злокачественных новообразований ЦНС в России составляет 2,97 на 100 тыс. населения, а показатель по Тульской области несколько выше среднего по стране и равен 3,70 на 100 тыс. населения [3].

Цель исследования – повышение эффективности терапии глиальной опухоли высокой степени злокачественности.

Описание случая. Приводим описание клинического случая у пациентки с глиальной опухолью высокой степени злокачественности.

Пациентка К., 58 лет, впервые обратилась в поликлинику Тульского областного клинического онкологического диспансера 29 июля 2020 г. с жалобами на слабость в нижних конечностях. Состояние в момент обращения оценивалось как удовлетворительное, ECOG 1 балл.

Из анамнеза известно, что заболевание началось остро. 19 июня 2020 года была обнаружена судорожка в бессознательном состоянии и экстренном порядке госпитализирована в городскую больницу скорой медицинской помощи.

При нативном МРТ выявлена опухоль правой лобной доли головного мозга с кровоизлиянием, массивной зоной перифокального отека, выраженной латеральной дислокацией срединных структур.

26 июня 2020 г. выполнено хирургическое лечение в объеме микрохирургического удаления опухоли правой лобно-теменной области головного мозга.

Результат послеоперационного гистологического исследования – глиобластома, IDH-дикий тип, Grade IV.

Пациентка была осмотрена на мультидисциплинарном консилиуме и госпитализирована для проведения курса адъювантной химиолучевой терапии.

С августа по сентябрь 2020 г. пациентке проведен курс конформной *дистанционной лучевой терапии* (ДЛТ) на ЛУ *Elekta Infinity* на область ложа опухоли в режиме классического фракционирования 2 Гр за фракцию до суммарной дозы 60 Гр. Отступ от GTV к PTV составил 18 мм. $D_{90} \text{ CTV-T} = 1,95 \text{ Гр}$; $D_{90} \text{ PTV-T} = 1,90 \text{ Гр}$

Лечение проводилось на фоне приема темозоломида внутрь в дозе 75 мг/м² внутрь в течение 42 дней.

После завершения курса химиолучевого лечения терапия пациентке дополнительно проводилась 7 курсов монокимиотерапии темозоломидом в дозе 200 мг/м² внутрь с 1 по 5 дни 28-дневного цикла, которые завершились в феврале 2021 г.

В дальнейшем проводилось динамическое наблюдение за пациенткой, которое включало МРТ головного мозга с внутривенным (в/в) контрастированием 1 раз в 3 месяца.

Данных за прогрессирование и рецидив не выявлено до декабря 2021 г. При очередном обследовании 15 декабря 2021 г. на фоне общего резкого ухудшения самочувствия на МРТ выявлен участок интенсивного неомогенного накопления контраста в ранее облученной правой лобной доле размерами до 37 мм в наибольшем измерении.

С целью дифференциальной диагностики рецидива опухоли и радионекроза 24 января 2022 г. пациентке выполнена ПЭТ/КТ головного мозга с метионином. По результатам исследования получены данные о наличии опухолевой ткани в правой лобной доле головного мозга с высокой метаболической активностью.

Пациентка была проконсультирована в ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России. Случай признан неоперабельным. Рекомендовано проведение ДЛТ на область рецидива опухоли с последующей химиотерапией по схеме бевацизумаб + ломустин.

В феврале 2022 г. пациентке проведен курс конформной ДЛТ на ЛУ *Elekta Infinity* на область рецидива опухоли в режиме гиподифракционирования с разовой дозой 3,6 Гр за фракцию до суммарной дозы 36

Гр. Отступ от GTV к PTV составил 13 мм. D90 CTV-T = 3,51 Гр; D90 PTV-T = 3,42 Гр.

После завершения курса лучевого лечения, с марта 2022 г. начата полихимиотерапия по схеме бевацизумаб 400 мг в/в кап каждые 2 недели + ломустин 40 мг внутрь 1 раз в неделю 4 недели с перерывом 2 недели.

Терапия пациенткой переносилась удовлетворительно. Строго 1 раз в 3 месяца выполнялась МРТ головного мозга с в/в контрастированием.

Был отмечен полный регресс опухолевых изменений, в том числе по ПЭТ/КТ с метионином от 15 июля 2022 года.

Однако в начале ноября 2022 года вновь отмечено резкое ухудшение самочувствия, и при МРТ головного мозга от 2 ноября 2022 г. выявлено объемное образование – на этот раз в правой височной доле размерами до 46 мм в наибольшем измерении.

По данным ПЭТ/КТ с метионином от 8 ноября 2022 г. отмечено появление опухолевого образования в правой височной доле головного мозга, с учетом метаболической активности – вероятнее глиальная опухоль Grade 3-4. В то же время, в правой лобной доле по данным ПЭТ отмечались постлучевые изменения, признаков наличия опухолевой ткани не выявлено.

Пациентка вновь была проконсультирована в ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России. Случай вновь признан неоперабельным. Рекомендовано проведение ДЛТ на область опухоли правой височной доли головного мозга с последующей химиотерапией по схеме бевацизумаб + иринотекан.

Учитывая ранее проведенное лучевое лечение, с целью недопущения превышения толерантных доз на критические структуры и здоровую ткань головного мозга, все три плана лучевого лечения были сопоставлены в системе MIM Maestro. Программа позволяет выполнять деформируемое суммирование полученных пациентом EBRT, SBRT, HDR и LDR доз с включением результатов в отчеты QA и DVH и автоматическим выставлением ограничений по дозе.

В январе 2023 г. пациентке проведен курс конформной ДЛТ на ЛУ Elekta Infinity на область опухоли правой височной доли головного мозга с разовой дозой 3 Гр за фракцию до суммарной дозы 51 Гр. Отступ от GTV к PTV составил 13 мм. D90 CTV-T = 2,93 Гр; D90 PTV-T = 2,90 Гр.

Лучевое лечение пациентка перенесла удовлетворительно, ранних лучевых реакций не отмечено. Субъективно пациента отмечает значительное улучшение самочувствия. Ее состояние в настоящий момент оценивается как удовлетворительное, соответствует 1 баллу по шкале ECOG.

По данным контрольной МРТ головного мозга с в/в контрастированием зафиксирована стабилизация опухолевого процесса с тенденцией к положи-

тельной динамике.

Результаты и их обсуждение. В данном клиническом случае особого внимания требует мониторинг поздних лучевых осложнений, одними из основных проявлений которых являются усугубление неврологического дефицита, прогрессирующее изменение личности и когнитивные нарушения, радионекроз [7].

У пациентки оценка выраженности когнитивных нарушений в динамике осуществлялась в течение и после проведения каждого из этапов лучевого лечения при помощи краткой шкалы Mini-mental State Examination (MMSE), представляющей собой небольшой опросник из 30 вопросов [9].

При этом результаты варьировали от 25 баллов (умеренные когнитивные нарушения) в момент зафиксированного методами нейровизуального контроля прогрессирования до 30 баллов (нет когнитивных нарушений) на фоне стабилизации процесса.

Заключение. На основании описываемого нами клинического случая, можно подвести следующие итоги.

Всем пациентам со злокачественными глиомами головного мозга следует проводить комплексное лечение: операцию с максимально возможным удалением опухоли с последующим проведением лучевой или химиолучевой терапии, а также противоопухолевой лекарственной терапии.

Проблема пациентов со злокачественными глиомами в полной мере не до конца решена и остается актуальной. Сохраняющиеся стойкая инвалидизация, высокая смертность, молодой возраст больных это все те причины, по которым необходимо искать и использовать более рациональные, индивидуализированные, соответственно и более эффективные схемы лечения этих пациентов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Анохина Ю.Е., Гайдар Б.В., Мартынов Б.В. Прогностическая значимость длительности безрецидивного периода у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. 2013. № 2. С. 44–48 / Anokhina YuE, Gaydar BV, Martynov BV. Prognosticheskaya znachimost' dlitel'nosti bezreциdivnogo perioda u patsientov so zlokachestvennymi gliomami golovnogo mozga [Prognostic significance of the duration of the relapse-free period in patients with malignant gliomas of the brain]. Vestn. Ros. voen.-med. akademii. 2013;2:44-8. Russian.
2. Балканов А.С. Злокачественная глиома головного мозга: возрастные особенности, новые подходы к диагностике и лечению : автореф. дис. ... д.м.н. М., 2010. 40 с. / Balkanov AS. Zlokachestvennaya glioma golovnogo mozga: vozrastnye osobennosti, novye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Malignant glioma of the brain: age-related features, new approaches to diagnosis and treatment] [dissertation]. Moscow; 2010. Russian.
3. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. / Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shakhzadovoy

[Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2021. Russian.

4. Клинические рекомендации Минздрава России по лечению первичных опухолей центральной нервной системы. М., 2020. 76 с. / Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii po lecheniyu pervichnykh opukholey tsentral'noy nervnoy sistemy [Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii po lecheniyu pervichnykh opukholey tsentral'noy nervnoy sistemy]. Moscow; 2020. Russian.

5. Мерабишвили В.М., Дяченко А.А., Вальков М.Ю. Эпидемиология злокачественных новообразований головного мозга и других отделов ЦНС в северо-западном федеральном округе России // Вopr. онкологии. 2014. Т. 60, № 1. С. 32–40 / Merabishvili VM, Dyachenko AA, Val'kov MYu. Epidemiologiya zlokachestvennykh noobrazovaniy golovnogogo mozga i drugikh otdelov TsNS v severo-zapadnom federal'nom okruge Rossii [Epidemiology of malignant neoplasms of the brain and other parts of the Central Nervous System in the North-Western Federal District of Russia]. Vopr. onkologii. 2014;60(1):32-40. Russian.

6. Пименова М.М. Оптимизация варианта лучевой терапии в комплексном лечении глиом головного мозга с учетом лучевых

повреждений: автореф. дис. ... к.м.н. Челябинск, 2017. 21 с. / Pimenova MM. Optimizatsiya varianta luchevooy terapii v kompleksnom lechenii gliom golovnogogo mozga s uchetom luchevykh povrezhdeniy [Optimization of the radiation therapy option in the complex treatment of brain gliomas, taking into account radiation injuries] [dissertation]. Chelyabinsk; 2017. Russian.

7. Diaz A.Z., Choi M. Radiation-associated toxicities in the treatment of high-grade gliomas // Semin Oncol. 2014. Vol. 41, № 4. P. 532–540 / Diaz AZ, Choi M. Radiation-associated toxicities in the treatment of high-grade gliomas. Semin Oncol. 2014;41(4):532-40.

8. Epidemiology of brain tumors / Fisher J.L., Schwartzbaum J.A., Wrensch M. [et al.] // Neurol Clin. 2007. Vol. 25. P. 867–890 / Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, et al. Epidemiology of brain tumors. Neurol Clin. 2007;25:867-90.

9. Myrberg K., Hydén L.C., Samuelsson C. The mini-mental state examination (MMSE) from a language perspective: an analysis of test interaction // Clin Linguist Phon. 2020. Vol. 34, № 7. P. 652–670 / Myrberg K, Hydén LC, Samuelsson C. The mini-mental state examination (MMSE) from a language perspective: an analysis of test interaction. Clin Linguist Phon. 2020;34(7):652-70.

Библиографическая ссылка:

Бобков М.С. Комплексная терапия глиальной опухоли высокой степени злокачественности (клинический случай) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 68–71. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-68-71. EDN ABHLYT.

Bibliographic reference:

Bobkov MS. Kompleksnaya terapiya glial'noy opukholi vysokoy stepeni zlokachestvennosti (klinicheskiy sluchay) [Complex therapy of glial tumor high degree of malignancy (clinical case)]. Journal of New Medical Technologies. 2023;3:68-71. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-68-71. EDN ABHLYT. Russian.



ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА СОСТОЯНИЕ ВОДО-ЭЛЕКТРОЛИТОВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ, ОСМОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ И КОНЦЕНТРИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК, ЭКСКРЕЦИИ БЕЛКА С МОЧОЙ У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СУРЬМОЙ

Д.М. ТЕБИЕВА*, Э.М. ГАГЛОЕВА**, Н.В. СОКОЛОВСКИЙ*, В.Б. БРИН**

*ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия

**Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук, ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия

Аннотация. Актуальность. С каждым годом увеличивается использование тяжёлых металлов в быту и промышленности. В связи с этим возникает потребность в разработке способов профилактики их негативного влияния. Патогенетическая профилактика токсического действия тяжелых металлов с помощью антиоксидантов становится очень актуальным вопросом. **Целью** данной работы было исследование функциональных взаимосвязей между процессами мочеобразования и состоянием процессов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной защиты при формировании модели нефропатии при токсическом действии сурьмы и на фоне профилактического введения мелатонина. **Материалы и методы исследования.** Исследование было проведено на 70 крысах-самцах линии Wistar массой 300-350 грамм. Токсический раствор соли сурьмы вводился через атравматичный зонд в желудок в дозе 3 мг/кг ежедневно в течение двух месяцев. Раствор мелатонина вводился внутривентрикулярно в дозе 5 мг/кг. **Результаты и их обсуждение.** Опыты показали, что у крыс при введении раствора соли сурьмы развивается окислительный стресс, о чем свидетельствует повышение концентрации гидроперекисей и малонового диальдегида в мембранах эритроцитов и подавление активности антиоксидантов супероксиддисмутазы и каталазы по срокам исследования. Выявлялись изменения показателей электролитно-водоудельной функции почек. Профилактическое введение антиоксиданта крысам препятствует развитию морфо-функциональных нарушений клубочково-канальцевого аппарата при хронической интоксикации. Количество эозинофильных белковых масс в полости капсулы Боумена-Шумлянского значительно уменьшалось, что в свою очередь значительно снизило компрессионное влияние на капиллярный аппарат клубочка. Дистрофические изменения эпителия почечных канальцев сохранялись, но признаки некроза, достоверно выявленные при моделировании хронической интоксикации сурьмой, в данной группе животных уже не определялись. **Заключение.** Проведенное исследование показало перспективность дальнейшей разработки методов профилактики токсической нефропатии с применением в качестве эффективного средства – эндогенного антиоксиданта Мелатонина.

Ключевые слова: нефропатия, мелатонин, тяжелые металлы

INFLUENCE OF THE PINEAL HORMONE MELATONIN ON THE STATE OF WATER-ELECTROLYTE EXCRETION, OSMOREGULATORY AND CONCENTRATING FUNCTIONS OF THE KIDNEYS, THE LEVEL OF PROTEIN EXCRETION WITH URINE IN EXPERIMENTAL ANIMALS WITH CHRONIC INTOXICATION

D.M. TEBIEVA*, E.M. GAGLOEVA**, N.V. SOKOLOVSKY*, V.B. BRIN**

*FGBOU VO SOGMA of the Ministry of Health of the Russian Federation, Pushkinskaya st., 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362025, Russia

**Institute for Biomedical Research, Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, 47 Pushkinskaya str., Vladikavkaz, RSO-Alania, 362025, Russia

Abstract. Relevance. Every year the use of heavy metals in everyday life and industry is increasing. In this regard, there is a need to develop ways to prevent their negative impact. Pathogenetic prevention of the toxic effects of heavy metals with the help of antioxidants is becoming a very topical issue. The aim of this work was to study the functional relationships between the processes of urination and the state of lipid peroxidation processes and antioxidant defense enzymes during the formation of a model of nephropathy under the toxic effect of antimony and against the background of prophylactic administration of melatonin. **Materials and research methods.** The study was conducted on 70 male Wistar rats weighing 300-350 grams. A toxic antimony salt solution was administered through an atraumatic probe into the stomach at a dose of 3 mg/kg every day for two months. Melatonin solution was administered intragastrically at a dose of 5 mg/kg. **Results and its discussion.** Experiments have shown that oxidative stress develops in rats with the introduction of an antimony salt solution, as evidenced by an increase in the concentration of hydroperoxides and malondialdehyde in erythrocyte membranes and suppression of the activity of antioxidants SOD and catalase over the study period. Changes in the indicators of the electrolyte-water excretory function of the kidneys were revealed. Prophylactic administration of an antioxidant to rats prevents the development of morphological and functional disorders of the glomerular canal apparatus in chronic intoxication. The number of eosinophilic protein masses in the cavity of the Bowman-Shumlyansky capsule significantly decreased, which in turn significantly reduced the compression effect on the capillary apparatus of the glomerulus. Dystrophic changes in the epithelium of the renal tubules persisted, but the signs of necrosis, reliably identified in the modeling of chronic antimony intoxication, were no longer detected in this group of animals. **Conclusion.** The study showed the prospects for further development of methods for the prevention of toxic nephropathy using the endogenous antioxidant Melatonin as an effective agent.

Key words: nephropathy, melatonin, heavy metals.

Введение. Токсичность сурьмы и ее соединений известна из трех основных источников: она использовалась в качестве лекарств на протяжении долгих лет, исследования здоровья работников сурьмяных производств и ее присутствие в современной городской среде и домашних условиях [6]. Исходя из этого, можно сказать, что человек довольно часто имеет контакт с этим металлом. При поступлении в организм сурьма накапливается в различных органах и оказывает негативное воздействие на них [4,5,8]. В литературе имеются сведения об ее нефротоксичности. Соединения сурьмы при попадании в организм приводят к протеинурии, некрозу канальцев, описаны также случаи острой почечной недостаточности вследствие приема препаратов, содержащих данный металл [7,9,10]. С каждым годом увеличивается использование тяжёлых металлов в быту и промышленности. В связи с этим возникает потребность в разработке способов профилактики их негативного влияния. Патогенетическая профилактика токсического действия тяжелых металлов с помощью антиоксидантов становится очень актуальным вопросом [1,2]. Среди возможных методов профилактики в настоящем исследовании изучается применение гормона эпифиза мелатонина [3].

Целью данной работы было исследование функциональных взаимосвязей между процессами мочеобразования и состоянием процессов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной защиты при формировании модели нефропатии при токсическом действии сурьмы и на фоне профилактического введения мелатонина.

Материал и методы исследования. Исследование было проведено на 70-ти половозрелых крысах самцах линии Вистар массой 300–350 гр. 1-я контрольная группа – интактные животные, группы 2, 3 и 4, животные, которым ежедневно вводился токсический раствор соли сурьмы через атравматичный зонд в желудок в дозе 3 мг/кг на протяжении двух недель (20 крыс), одного месяца (20 крыс) и двух месяцев (20 крыс). Половина опытных животных также получала раствор мелатонина, который также вводился внутривентрикулярно с помощью гибкого зонда в дозе 5 мг/кг. В качестве токсиканта выступал хлорид сурьмы, растворенный в дистиллированной воде так, чтобы на единицу раствора, равную 1 мл, приходилось 0,3 мг вещества. На каждые 100 г. массы тела крысы был введен 1 мл раствора (0,3 мг Sb^{3+}), во избежание водной нагрузки на организм животных. Раствор хлорида сурьмы вводился ежедневно животным через зонд на протяжении двух месяцев. Основные процессы мочеобразования, уровень натрия и калия в крови и их почечная обработка почками были изучены в условиях спонтанного 6-часового диуреза. Для исследования функции почек в условиях спонтанного диуреза животных помещали в обменные клетки и собирали мочу в течение 6

часов. После окончания эксперимента для исследования плазмы и тканей крысы были подвергнуты эвтаназии, которая производилась под наркозом (Золетил-100, 5мг/100 г.) Содержание натрия и калия в биологических образцах определялось ионоселективным методом на анализаторе электролитов АЭК-1, Кверти-Мед, Россия. Концентрацию креатинина в моче и плазме крови, общего белка в моче определяли спектрофотометрически. Измерения выполняли на спектрофотометре «Solar» Беларусь. При помощи формул Ю.В. Наточина (1974) произвели расчеты скорости клубочковой фильтрации, величины канальцевой реабсорбции воды, экскреции натрия, калия, фильтрационного заряда катионов и относительной канальцевой реабсорбции натрия. Состояние процессов перекисного окисления липидов оценивали по уровню гидроперекисей в плазме крови и малонового диальдегида в эритроцитах. Антиоксидантный статус оценивался по активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Для проведения гистологических исследований образцы тканей почек фиксировались в 10% нейтральном формалине, затем подвергали заливке в парафин с последующим приготовлением срезов толщиной 8 микрон. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Изучение срезов проводили в проходящем свете с помощью микроскопа Микмед-1 под увеличением $80 \times 200 \times 400$. Эксперименты с животными были проведены в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» (1985), 11-ой статьёй Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199). Для статистической обработки результатов использовались программы *Statistica 10.0 StatSoft*, США и *Microsoft Excel*. Данные были представлены в виде медианы (Me) и $[Q_{25} \div Q_{75}]$ интерквартильного размаха в связи с малым количеством вариантов в выборке. Различия между показателями в экспериментальных группах определяли с применением U -критерия Манна Уитни. Корреляционный анализ был проведен с использованием критерия r_s Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что внутривентрикулярное введение сурьмы на протяжении одного и двух месяцев приводит к нарушению процессов мочеобразования (рис. 1,2). Спустя один месяц экспериментов у крыс происходило значительное увеличение объема 6-часового спонтанного диуреза ($p < 0,001$) вследствие снижения относительной канальцевой реабсорбции воды ($p < 0,001$). Объем диуреза спустя 2 месяца снижался как относительно одного месяца интоксикации, так и относительно контроля ($p < 0,001$), вследствие уменьшения скорости клубочковой фильтрации

($p \leq 0,001$), несмотря на достоверное снижение канальцевой реабсорбции воды ($p \leq 0,01$), но существенно меньшее, чем через 1 месяц (рис. 1). Нарушения деятельности почек проявлялись выраженной протеинурией как через 1 месяц интоксикации, так, особенно, через 2 месяца, когда содержание белка в моче возрастало в 7 раз ($p \leq 0,001$).

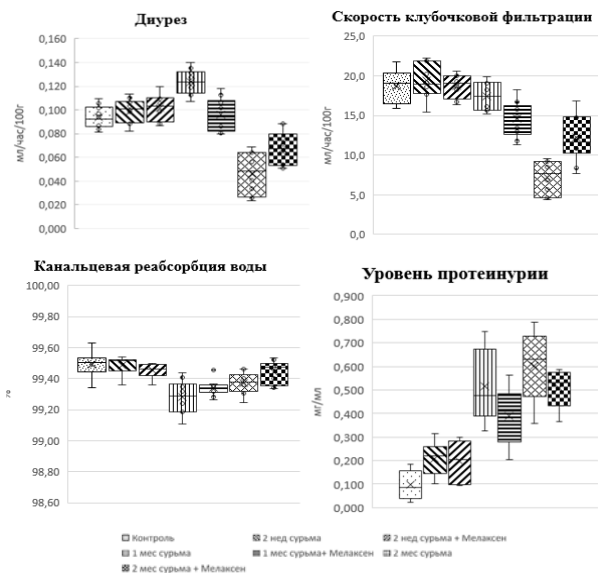


Рис. 1. Влияние мелатонина на показатели водовыделительной функции почек у крыс при длительном введении сурьмы

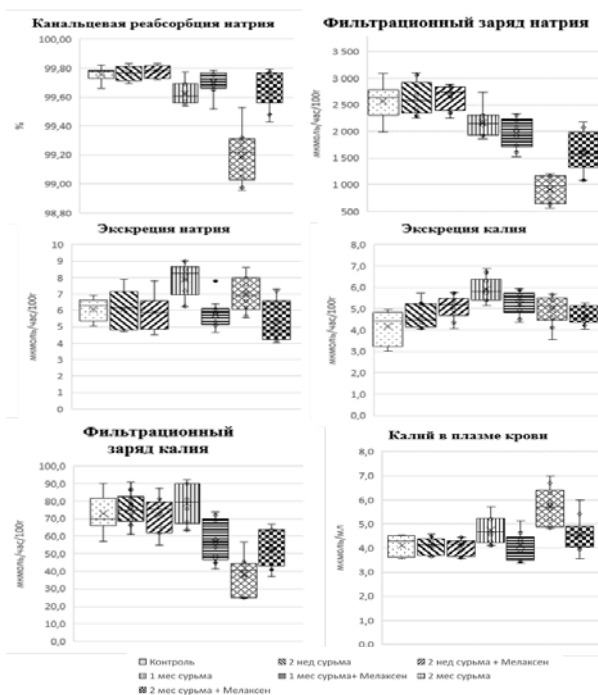


Рис. 2. Влияние мелатонина на показатели электролитовыделительной функции почек у крыс при длительном введении сурьмы

Изучение электролитовыделительной функции почек показало повышенную экскрецию натрия через один месяц вследствие понижения канальцевой реабсорбции катиона (рис. 2). Вместе с тем через два месяца на фоне снижения канальцевой реабсорбции экскреция натрия от контрольных значений достоверно не отличалась, вероятно вследствие развивающейся патологии клубочкового аппарата. Уменьшение фильтрационного заряда натрия было обусловлено снижением скорости клубочковой фильтрации воды и уменьшением концентрации катиона в плазме крови. Экскреция калия увеличивалась после одного месяца экспериментов, вероятно, из-за тенденции к увеличению фильтрационного заряда и вследствие изменения канальцевой обработки катиона в условиях гиперкалиемии. Развитие гиперкалиемии может быть связано с воздействием тяжелого металла на биологические мембраны клеток крови и разрушением эритроцитов [1,4]. Повышению содержания калия в плазме могло также способствовать и развитие некробиотического процесса в ткани почек. Через два месяца эксперимента росту содержания калия в плазме крови способствовало падение фильтрационного заряда катиона. Профилактическое применение мелатонина смягчало проявления нефропатии при токсическом действии сурьмы (рис. 1,2).

Опыты показали, что у крыс при внутрижелудочном введении раствора соли сурьмы развивается оксидативный стресс, о чем говорит повышение концентрации гидроперекисей и малонового диальдегида в мембранах эритроцитов и подавление активности антиоксидантов супероксиддисмутазы и каталазы по срокам исследования (рис. 3). Следует отметить, что уровень МДА через два месяца был достоверно ниже чем у крыс через один месяц интоксикации, приближаясь к уровню интактных животных, что могло бы рассматриваться в качестве положительной динамики, однако концентрация гидроперекисей к этому сроку была достоверно ниже контроля. Учитывая в комплексе все полученные результаты, а также тот факт, что у крыс с введением мелатонина их уровень был выше чем у крыс с изолированным введением сурьмы, можно предположить, что выявлялось истощение субстратов ПОЛ. По срокам исследования через две недели происходит компенсаторное увеличение активности ферментов антиоксидантной системы, однако к концу эксперимента их активность резко подавляется. Выявлялось уменьшение активности и каталазы ($p \leq 0,05$) и супероксиддисмутазы ($p \leq 0,01$). Дополнительное применение мелатонина в дозе 5 мг/кг уменьшало степень изменения активности процессов липопероксидации в клетках, относительно значений в группе с изолированным введением сурьмы, и способствовало компенсаторному повышению активности каталазы и супероксиддисмутазы (рис. 3).

Исследование функциональных взаимосвязей между процессами мочеобразования и состоянием процессов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной защиты при формировании модели нефропатии при токсическом действии сурьмы и на фоне профилактического введения мелатонина выявило достоверные корреляционные связи. Уменьшение активности ферментов антиоксидантной защиты каталазы и супероксиддисмутазы имело тесную связь со степенью протеинурии и снижением канальцевой реабсорбции воды и натрия.

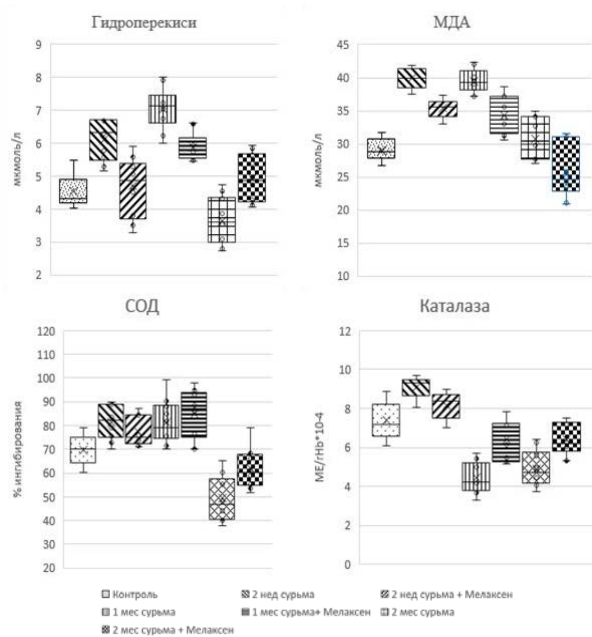


Рис. 3. Влияние мелатонина на процессы ПОЛ–АОС у крыс при токсическом воздействии сурьмы

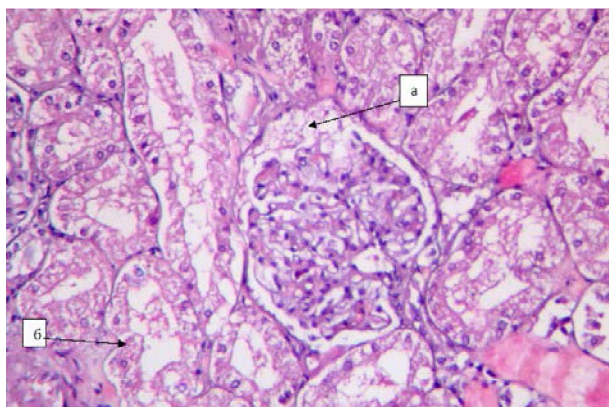


Рис. 4. Гистологические изменения структуры почек при 2-х месячной интоксикации сурьмой. Описание в тексте. Окраска гематоксилин-эозин, 80×200×400

Морфологическое исследование тканей почки выявило признаки токсической нефропатии. У крыс с введением хлорида сурьмы в течение двух месяцев отмечалось появление свободных эозинофильных белковых масс в полости капсулы Боумена-Шумлянского с увеличением её просвета и признака-

ми компрессии капиллярного аппарата на фоне гидрорической дистрофии эндотелия. Почечные канальцы с выраженной гиалиново-капельной белковой дистрофией и частичным некрозом эпителия, в просветах определяются эозинофильные белковые массы. Строма отечная, сосуды с признаками гиалиноза. На фоне профилактики мелатонином экспериментальной модели с хронической интоксикацией сурьмой в почках крыс также выявлялись выраженные альтеративные изменения, однако отмечалась тенденция к снижению уровня патологических изменений (рисунок 4). Количество эозинофильных белковых масс в полости капсулы Боумена-Шумлянского значительно уменьшилось (а), что в свою очередь значительно снизило компрессионное влияние на капиллярный аппарат клубочка. Дистрофические изменения эпителия почечных канальцев сохранялись (б), но признаки некроза, достоверно выявленные при моделировании хронической интоксикации сурьмой, в данной группе животных уже не определялись. Это, в свою очередь, подтверждает положительный профилактический эффект мелатонина.

Заключение. Внутривещечное ведение антиоксиданта мелатонина крысам линии Вистар на фоне хронической интоксикации солями сурьмы уменьшает степень развития оксидативного стресса, препятствует развитию нарушений мочеобразовательной функции почек при хронической интоксикации. Проведенное исследование показало перспективность дальнейшей разработки методов профилактики токсической нефропатии с применением в качестве эффективного средства – эндогенного антиоксиданта Мелатонина.

Литература / References

1. хполова В.О., Брин В.Б. Современные представления о кинетике и патогенезе токсического воздействия тяжелых металлов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 55–61. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16578 / Akhpolova VO, Brin VB. Sovremennye predstavleniya o kinetike i patogeneze toksicheskogo vozdeystviya tyazhelykh metallov (obzor literatury) [Actual concepts of heavy metals' kinetics and pathogenesis of toxicity]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:55-61. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16578. Russian.
2. Брин В.Б., Митчиев А.К., Митчиев К.Г. Способ коррекции нефротоксического действия кадмия в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №2. С. 194–195 / Brin VB, Mitciev AK, Mitciev KG. Sposob korrektsii nefrotoksicheskogo deystviya kadmia v eksperimente [Method of correction of nephrotoxic action of cadmium in experiment]. Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. 2011;2:194-5. Russian.
3. Медико-экологические технологии обеспечения здоровья человека / Волков А.В., Грачев Р.В., Кашинцева Л.В., Митюшкина О.А., Паньшина М.В., Седова О.А., Токарев А.Р., Токарева С.В., Хадарцев А.А., Хромовин В.А., Валентинов Б.Г., Наумова Э.М., Хадарцев В.А., Брин В.Б., Бузоева М.Р., Гаглоева Э.М., Датиева Ф.С., Иванов Д.В., Кабисов О.Т., Кокаев Р.И. [и др.]. Тула, 2022. 414 с. / Volkov AV, Grachev RV, Kashintseva LV, Mityushkina OA, Pan'shina MV, Sedova OA, Tokarev AR, Tokareva SV, Khadartsev AA, Khromushin VA, Valentinov BG, Naumova EM, Khadartsev VA, Brin VB, Buzoeva MR, Gagloeva EM, Datieva FS, Ivanov DV, Kabisov OT, Kokaev RI, et al. Mediko-ekologicheskie tekhnologii obespecheniya zdorov'ya cheloveka [Medical and environmental technologies for ensuring human health]. Tula; 2022. Russian.
4. Brin Vadim, Dzerassa Tsarakhova, Nikolai Sokolovsky, Elmira

Gagloeva Experimental model of nephropathy in rats with prolonged antimony intoxication // Archiv euromedica. 2022. Vol. 12, №3. DOI: 10.35630/2199-885X/2022/12/3.32 / Brin Vadim, Dzerassa Tsarakhova, Nikolai Sokolovsky, Elmira Gagloeva Experimental model of nephropathy in rats with prolonged antimony intoxication. Archiv euromedica. 2022;12(3). DOI: 10.35630/2199-885X/2022/12/3.32.

5. Friedrich K., Vieira F.A., Porrozzi R., Marchevsky R.S., Miekeley N., Grimaldi G.Jr., Paumgartten F.J. Disposition of antimony in rhesus monkeys infected with *Leishmania braziliensis* and treated with meglumine antimoniate // J Toxicol Environ Health A. 2012. Vol. 75, №2. P. 63–75. DOI: 10.1080/15287394.2012.624826 / Friedrich K, Vieira FA, Porrozzi R, Marchevsky RS, Miekeley N, Grimaldi GJr, Paumgartten FJ. Disposition of antimony in rhesus monkeys infected with *Leishmania braziliensis* and treated with meglumine antimoniate. J Toxicol Environ Health A. 2012;75(2):63-75. DOI: 10.1080/15287394.2012.624826.

6. McCallum R.I. Occupational exposure to antimony compounds // J Environ Monit. 2005. Vol. 7, №12. P. 1245–1250. DOI: 10.1039/b509118g / McCallum RI. Occupational exposure to antimony compounds. J Environ Monit. 2005;7(12):1245-50. DOI: 10.1039/b509118g.

7. Mlika B.R., El Aidli S., Ben Brahim M., Badri T., Chouk S., Ben Jannet S., Marrak H., Daghfous R., Mokhtar I., Fenniche S. Effets indésirables du traitement systémique de la leishmaniose cutanée par Glucantime: expérience Tunisienne [Adverse events related to systemic treatment using Glucantime for cutaneous leishmaniasis: a report from Tunisia] // Med Trop (Mars). 2008. Vol. 68, №5. P. 499–501 / Mlika BR, El Aidli S, Ben Brahim M, Badri T, Chouk S, Ben Jannet S, Marrak H, Daghfous R, Mokhtar I, Fenniche S. Effets indésirables du traitement

systémique de la leishmaniose cutanée par Glucantime: expérience Tunisienne [Adverse events related to systemic treatment using Glucantime for cutaneous leishmaniasis: a report from Tunisia]. Med Trop (Mars). 2008;68(5):499-501.

8. Tanu T., Anjum A., Jahan M., Nikkon F., Hoque M., Roy A.K., Haque A., Himeno S., Hossain K., Saud Z.A. Antimony-Induced Neurobehavioral and Biochemical Perturbations in Mice // Biol Trace Elem Res. 2018. Vol. 186, №1. P. 199–207. DOI: 10.1007/s12011-018-1290-5 / Tanu T, Anjum A, Jahan M, Nikkon F, Hoque M, Roy AK, Haque A, Himeno S, Hossain K, Saud ZA. Antimony-Induced Neurobehavioral and Biochemical Perturbations in Mice. Biol Trace Elem Res. 2018;186(1):199-207. DOI: 10.1007/s12011-018-1290-5.

9. Vikrant S., Gupta D., Kaushal S.S. Sodium stibogluconate-associated acute interstitial nephritis in a patient treated for visceral leishmaniasis // Saudi J Kidney Dis Transpl. 2015. Vol. 26, №4. P. 757–760. DOI: 10.4103/1319-2442.160203 / Vikrant S, Gupta D, Kaushal SS. Sodium stibogluconate-associated acute interstitial nephritis in a patient treated for visceral leishmaniasis. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2015;26(4):757-60. DOI: 10.4103/1319-2442.160203.

10. Wan F., Zhong G., Wu S., Jiang X., Liao J., Zhang X., Zhang H., Mehmood K., Tang Z., Hu L. Arsenic and antimony co-induced nephrotoxicity via autophagy and pyroptosis through ROS-mediated pathway in vivo and in vitro // Ecotoxicol Environ Saf. 2021. Vol. 221. P. 112442. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.112442 / Wan F, Zhong G, Wu S, Jiang X, Liao J, Zhang X, Zhang H, Mehmood K, Tang Z, Hu L. Arsenic and antimony co-induced nephrotoxicity via autophagy and pyroptosis through ROS-mediated pathway in vivo and in vitro. Ecotoxicol Environ Saf. 2021;221:112442. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.112442.

Библиографическая ссылка:

Тебиева Д.М., Глагоева Э.М., Соколовский Н.В., Брин В.Б. Влияние мелатонина на состояние водо-электролитовыделительной, осморегулирующей и концентрирующей функции почек, экскрецию белка с мочой у крыс при хронической интоксикации сурьмой // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 72–76. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-72-76. EDN DMGPFR.

Bibliographic reference:

Tebieva DM, Gagloeva EM, Sokolovsky NV, Brin VB. Vliyanie melatonina na sostoyanie vodo-elektrolitovyditel'noy, osmoreguliruyushchey i kontsentriruyushchey funktsii pochk, ekskretsiyu belka s mochoy u krys pri khronicheskoy intoksikatsii sur'moy [Influence of the pineal hormone melatonin on the state of water-electrolyte excretion, osmoregulatory and concentrating functions of the kidneys, the level of protein excretion with urine in experimental animals with chronic intoxication]. Journal of New Medical Technologies. 2023;3:72-76. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-72-76. EDN DMGPFR. Russian.



**СОЧЕТАНИЕ ПЕРВИЧНОГО ЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЕВЫМИ ПРОЦЕССАМИ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ И Фолликулярной аденокарциномой культы щитовидной железы
(случай из практики)**

Б.Б. БАНТЫШ, Т.И. СУББОТИНА, Д.В. ЧЕКУЛАЕВА, Л.А. СТРУГОВЩИКОВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. В статье представлен клинический случай сочетания первичного легочного туберкулеза со злокачественными опухолевыми процессами в поджелудочной железе и фолликулярной аденокарциномой культы щитовидной железы. Отличительной особенностью случая является преобладание в клинической картине заболевания симптомов пневмонии и полиорганной недостаточности. Наличие первичного легочного туберкулеза, а так же опухолевого процесса в головке поджелудочной железы и культе щитовидной железы были выявлены при аутопсии и подтверждены на основании гистологического исследования тканей. В работе так же проанализированы причины расхождения заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов. **Цель исследования** – на основании аутопсийного случая выявление патоморфологических особенностей при сочетании первичного легочного туберкулеза со злокачественными опухолевыми процессами в поджелудочной железе и фолликулярной аденокарциномой культы щитовидной железы. **Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на базе ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница» в патологоанатомическом отделении. Взят случай аутопсийного вскрытия при сочетании первичного легочного туберкулеза и фолликулярной карциномы культы щитовидной железы. **Выводы.** На основании проведенного исследования аутопсийного случая были выявлены патологоанатомические особенности при сочетанном случае первичного легочного туберкулеза и фолликулярной карциномы культы щитовидной железы, заключающиеся в следующих особенностях: в ткани легких альвеолы расправлены с «гиалиновыми» тромбами в просветах обескровленных капиллярах. Верхняя доля правого лёгкого: сливающиеся между собой очаги казеозного некроза с формированием макрофагальных и эпителиоидно-клеточных гранулём с гигантскими многоядерными клетками Пирогова-Лангханса без лимфоцитарного «вала», в сосудах лёгочной артерии «красные» тромбы; в ткани поджелудочной железы атрофия паренхимы, единичные островки Лангерганса гиперплазированы, липоматоз стромы, перидуктальный склероз, в фиброзной капсуле микроузелок разрастания злокачественной опухоли фолликулярного строения с инвазией в жировую клетчатку; в ткани печени дискомплексация печеночных балок с наличием некротических туберкулезных очагов и макрофагальных гранулём; в ткани надпочечников дистрофия коркового, мозгового слоя, в просвете капилляра капсулы макрофагальная гранулёма; в ткани щитовидной железы фолликулярная карцинома G1 культы щитовидной железы с прорастанием капсулы и внутрисосудистой инвазией.

Ключевые слова: первичный туберкулез легких, фолликулярная карцинома щитовидной железы.

**COMBINATION OF PRIMARY PULMONARY TUBERCULOSIS WITH MALIGNANT TUMOR PROCESSES IN THE PANCREAS AND FOLLICULAR ADENOCARCINOMA OF THE STUMP OF THE THYROID GLAND
(a case from practice)**

B.B. BANTYSH, T.I. SUBBOTINA, D.V. CHEKULAEVA, L.A. STRUGOVSHCHIKOVA

Tula State University, Medical Institute, 128 Boldina str., Tula, 300012, Russia

Abstract. The article presents a clinical case of a combination of primary pulmonary tuberculosis with malignant tumor processes in the pancreas and follicular adenocarcinoma of the stump of the thyroid gland. A distinctive feature of the case is the predominance of symptoms of pneumonia and multiple organ failure in the clinical picture of the disease. The presence of primary pulmonary tuberculosis, as well as a tumor process in the head of the pancreas and the stump of the thyroid gland were revealed during autopsy and confirmed on the basis of histological examination of tissues. The paper also analyzes the reasons for the discrepancy between the final clinical and pathoanatomic diagnoses. **The aim** of the study was to identify pathomorphological features based on an autopsy case when primary pulmonary tuberculosis is combined with malignant tumor processes in the pancreas and follicular adenocarcinoma of the thyroid stump. **Materials and methods of research.** The study was conducted on the basis of the Tula Regional Clinical Hospital in the pathoanatomic department. A case of autopsy autopsy with a combination of primary pulmonary tuberculosis and follicular carcinoma of the stump of the thyroid gland is taken. **Conclusions.** Based on the autopsy case study, pathoanatomic features were revealed in the combined case of primary pulmonary tuberculosis and follicular carcinoma of the thyroid stump, consisting in the following features: in the lung tissue, the alveoli are straightened with "hyaline" thrombi in the lumen of the exsanguinated capillaries. Upper lobe of the right lung: merging foci of caseous necrosis with the formation of macrophage and epithelioid cell granulomas with giant multinucleated Pirogov-Langhans cells without a lymphocytic "shaft", "red" blood clots in the vessels of the pulmonary artery; parenchymal atrophy in pancreatic tissue, single islets of Langerhans hyperplasia, stroma lipomatosis, periductal sclerosis, in the fibrous capsule is a microblast of the growth of a malignant tumor of the follicular structure with invasion of adipose tissue; in liver tissue, hepatic beams are discomplexed with the presence of necrotic tuberculous foci and macrophage granulomas; in adrenal tissue, dystro-

phy of the cortical, medullary layer, in the lumen of the capillary capsule, macrophage granuloma; in thyroid tissue, follicular carcinoma G1 of the thyroid stump with capsule germination and intravascular invasion.

Key words: primary pulmonary tuberculosis, follicular carcinoma of the thyroid gland.

Введение. Туберкулез (ТБ) остается одним из самых опасных патологических процессов в мире. По оценкам, в 2021 году во всем мире ТБ заболели 10,6 миллиона человек. Шесть миллионов мужчин, 3,4 миллиона женщин и 1,2 миллиона детей.

Наиболее высокий риск заболеваемости наблюдается у людей с ослабленной иммунной системой при таких заболеваниях как ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, эндокринная патология. Большое значение так же имеют алиментарные факторы и вредные привычки, такие как табакокурение и алкоголизм. Своевременно не выявленные случаи первичного туберкулеза также являются факторами приводящими к увеличению числа смертей, обусловленных прогрессированием туберкулезного процесса [4].

Одной из актуальных проблем современной фтизиатрии является сочетание туберкулеза с онкологическими заболеваниями. Связано это, в первую очередь, с неуклонным ростом в последние годы числа больных со злокачественными новообразованиями на фоне сохраняющейся напряженной ситуации по туберкулезу [2]. Одним из распространенных онкологических процессов является *фолликулярная карцинома щитовидной железы* (ФТК), характеризующаяся опухолевой бласттрансформацией характеризующейся нарушением дифференцировки фолликулярных клеток и отсутствием типичных ядер РТС-типа. Фолликулярная карцинома щитовидной железы редко бывает скрытой и как правило проявляется в виде одиночного узла либо в виде многоузловой клеточной массы. Опухоль редко сопровождается лимфаденопатией. В раннее проведенных исследованиях отмечается, что в настоящее время имеются значительные трудности в своевременной диагностике рака, развивающегося на фоне активного туберкулеза легкого, а так же возникают диагностические затруднения при диагностике туберкулезного процесса [1,2]. Причины поздней диагностики кроются в сходной клинической картине обоих заболеваний, а также в недостаточной чувствительности существующих методов диагностики [3,5-9].

Результаты и их обсуждение. Представлен клинический случай сочетания первичного легочного туберкулеза с фолликулярной карциномой культуры щитовидной железы.

Больная Р. 77 лет доставлена бригадой СМП в приемное отделение Тульской областной клинической больницы в тяжелом состоянии. Жалоб самостоятельно не предъявляла в связи с тяжестью состояния. По данным амбулаторной карты и со слов родственников: с 2014 года обращений в лечебные учреждения не было, флюорографии грудной клетки не проводилась. Особенностью развития патологического процесса является то, что только в течение

последней недели больная жаловалась на влажный кашель. За два дня до госпитализации отмечала повышение температуры тела до 37,8, кашель с отхождением гнойной мокроты и адинамию. Была осмотрена терапевтом, назначен ципрофлоксацин перорально. В течение последних 2 дней предъявляла жалобы на боль в левой половине грудной клетки с иррадиацией в левую руку. Из анамнеза известно, что в 2014 году выполнена тиреоидэктомия по поводу узлового токсического зоба, сопутствующее заболевание желездефицитная анемия, но в последние 4 года лабораторного контроля не проводилось.

При поступлении в больницу общее состояние тяжелое, заторможена. Грубой очаговой неврологической симптоматики не определяется. Менингеальных симптомов нет. Больная пониженного питания, кожные покровы чистые, бледные, тургор снижен. Склеры обычные, конъюнктивы бледные. Носовое дыхание свободное, слизистая зева и миндалины не изменены. Следует отметить, что увеличение периферических лимфоузлов не выявлено. Отеков нет. Симптомы Мозеса, Хоманса отрицательные. Температура тела нормальная. *Sp.O2* – 96%. Дыхание в легких равномерно ослабленное, по передней поверхности грудной клетки справа в средних отделах крепитация. ЧД 16/мин. Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца приглушены, ритм неправильный, 4-5 экстрасистол в минуту. *AD* 85/60 Hg, *Ps* 80 уд/мин. Зубы отсутствуют. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень перкуторно у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются; симптом поколачивания по поясничной области отрицателен с обеих сторон. Стул оформлен, диурез сохранен (мочеиспускание в памперс). Грубой очаговой неврологической симптоматики не определяется. ЭКГ-фибрилляция предсердий, в динамике – ритм синусовый. На основании рентгенологического исследования установлено, что в ткани легких слева грубых патологических изменений не выявлено. Справа в верхней доле, преимущественно в 3 сегменте понижение прозрачности довольно высокой плотности без четких контуров. Состояние корней легкого: слева структура не изменена, справа структура не прослеживается на фоне патологического процесса. Диафрагма четкая, прослеживается с обеих сторон, справа выпрямлена, синус закрыт. Сердце – расширен левый желудочек. Было сделано заключение: Правосторонняя верхнедолевая пневмония. Правосторонний плеврит. В связи с нестабильностью гемодинамики госпитализирована в отделение реанимации.

На основании лабораторных исследований выявлены следующие изменения лабораторных показателей крови:

Содержание глюкозы в крови 12 ммоль/л после введения глюкокортикостероидов, НВ 100 г/л, эритроциты $3,77 \times 10^{12}$ /л, Л 1451059/л

Фибриноген 4,8 г/л, ТВ 21,2, ПТИ 50%, МНО 1,76, АЧТВ 17,3 сек.,

Билирубин общий 18,5, билирубин прямой 4,9, общий белок 64, креатинин 157, мочевины 9,1 калий 5,4 натрий 133, АСТ 104,3, АЛТ 30,2, ЛДГ 908, КФК 437, КФК-МВ 69,5

Фибриноген 5,6 г/л, ТВ 24,6 сек, ПТИ 39,0%, МНО 2,16, АПЧТВ 27,7

Билирубин 17,9, билирубин общий 5,4 общий белок 56, креатинин 151, мочевины 4 калий 5,0, натрий 137, СКФ 27.

На основании инструментальных исследований выявлены следующие изменения:

ЭКГ: Фибрилляция предсердий ЧСС 86-115 в мин. отрицательный Т в II, III, V1-V6, В динамике: Чередование миграции водителя ритма по предсердиям с ФП с ЧСС 82 в мин.

Эхокардиография с доплерографией и цветным картированием

Левое предсердие диаст 35,0 мм, сист 23,0 мм, левый желудочек (ЛЖ) диаст. 43,0 мм, сист 25,0 мм, МЖП 11,0 мм, Задняя стенка ЛЖ 12,0 мм, Фракция сокращения ЛЖ 26,0%, Фракция изгнания ЛЖ 47,0%, Ударный объем ЛЖ 60,7 мл, Минутный объем сердца 3,9 л/мин, сердечный индекс 2,2 л/мин $\times$ м², давление заклинивания легочных капилляров 9,5 мм.рт.ст., правый желудочек 37 мм, систолическая давление в легочной артерии 68,0 мм.рт.ст., аорта: устье 33 мм, раскрытие АК 17 мм, восходящий сегмент Ао 34 мм, правое предсердие 31 мм, передняя стенка ПЖ 2 мм, нижняя полая вена 17 мм, ЧСС 64/мин, ВУТр 75 сек. длинная ось ЛЖ 71,5 мм, КДО ЛЖ 83,1, КСО ЛЖ 22,3, ИММ ЛЖ 96,8, Исфер ЛЖ 0,60. ММ ЛЖ 173,6 ПЖО 0,81, ИОМ 0,48, Отн. толщины стенок ЛЖ 0,53. Аорта нормальных размеров, уплотнена. Значительная дилатация правых отделов сердца с перегрузкой. Гипертония передней стенки ПЖ. Парадоксальное движение МЖП. При ДКГ-регургитация 2 ст. на ТК. Сократительная функция миокарда снижена ФВ47 %. Диастолическая дисфункция 2 типа. ЛГ 2-3 ст. Перикард без особенностей.

Больной проводилось лечение: инфузионная терапия, левофлоксацин 1.0/сут в/в и цефтриаксон 4.0/сут в/в, оксигенотерапия. Церукал, аскорбиновая кислота, фраксипарин, ранитидин, метопролол, аторвастатин, инсулин, аторвастатин. Несмотря на проводимую комплексную терапию в условиях ОРИТ самочувствие пациентки прогрессивно ухудшалось - нарастали явления полиорганной недостаточности. 08.10.18 в 21:00 остановка дыхания и сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия в течение 30 мин. без эффекта. Была констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз:

Основной: J18.1 Правосторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение.

Сочетанный: I25.8 ИБС: Атеросклеротический кардиосклероз.

Осложнение основного: I48 Персистирующая форма фибрилляции предсердий. НК2. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Сопутствующий: I67.8 Артериальная гипертензия 3 стадии, 3 степени. Железодефицитная анемия. Сахарный диабет, впервые выявленный. Дисциркуляторная энцефалопатия.

Данные аутопсии: на патолого-анатомическом вскрытии труп женщины старческого возраста, правильного телосложения, нормостенического типа конституции. Рост 175 см, масса тела – 65 кг, пониженного питания. Подкожная клетчатка толщиной 2 см. Кожный покров бледный, чистый. На коже передней поверхности шеи поперечный кожный рубец длиной 9 см. Расположение внутренних органов правильное. В правой и левой плевральных полостях небольшое количество розовой прозрачной жидкости. Листки плевры слева гладкие блестящие, справа – тусклые с кровоизлияниями, на поверхности париетальной плевры справа серого цвета плёчатые наложения. Висцеральная плевра левого лёгкого, средней и нижней доли правого лёгкого гладкая, блестящая, плевра верхней доли правого лёгкого тусклая, под ней встречаются петехии, на поверхности плёчатого вида серые наложения. Ткань верхней доли правого лёгкого плотной консистенции, на разрезах красного цвета со сливающимися участками серого цвета, с неясными очертаниями, с поверхности разреза стекает мутная, кровянистая жидкость в небольшом количестве. Вырезанные кусочки верхней доли правого лёгкого тонут в воде. Лёгочная ткань левого лёгкого, средней и нижней доли правого лёгкого полнокровны, красно-бурого цвета, на ощупь воздушная, с поверхности разреза стекает жидкая кровь и буро-геморрагическая жидкость в небольшом количестве, вырезанные кусочки лёгочной ткани перечисленных долей в воде плавают. Лимфатические узлы в области бифуркации трахеи, перибронхиальные лимфоузлы справа увеличены до 2×2×1 см, чёрного цвета с участками размягчения серого цвета. Лимфатические узлы других локализаций не увеличены. Листки перикарда гладкие блестящие. Сердце массой 245 гр., толщина стенки ЛЖ 1,4 см., правого 0,3 см. Мышца сердца на разрезе красного цвета, с тусклым оттенком, тонкими фиброзными прослойками в области левого желудочка. Коронарные артерии сердца с плотноватыми стенками и атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосудов до 30%. Тип кровообращения сердца среднелевый. Интима аорты цвета слоновой кости с липидными пятнами, фиброзными бляшками. В просвете правой верхнедолевой ветви легочной артерии обтурирующие красные

тромбы, просветы лёгочного ствола и других ветвей лёгочной артерии свободны. Просвет воротной вены свободен. Клапанный аппарат сформирован правильно, клапаны не изменены. Поджелудочная железа массой 200 г, размерами 22×3,5×2,5 см. желто-розовая дольчатая. Печень массой 1800 г, размерами 25×16×12 см. Поверхность гладкая, красновато-синюшного цвета, на разрезе коричневатого-красного цвета с мускатным рисунком. Нижний край закруглен. Правая почка массой 180 гр, размерами 11×5×5 см, капсула снимается с трудом, поверхность бугристого вида с единичными западениями в виде рубцов. Левая почка массой 150 гр, размерами 10×5×5 см, капсула снимается с трудом, поверхность бугристого вида с единичными западениями в виде рубцов. Ткань почек полнокровна, на разрезе тусклая, тёмно-красная, граница слоев плохо различима, толщина коркового слоя 0,5 см. Слизистая оболочка лоханок и мочеточников серовато-синюшная, чистая, блестящая, слизистая оболочка мочевого пузыря серовато-розовая. Мочеточники свободно проходимы. Надпочечники листовидной формы, оранжевого цвета, массой 9 г, размерами 4×2,5×0,5 см, корковое и мозговое вещества на разрезе хорошо выражены. На щитовидном хряще гортани среди рубцовой ткани выявлен участок опухолевой ткани, мясистой консистенции размерами 2×2×1,5 см, на разрезе красного цвета с плотным белесоватым узлом без капсулы размером 1×0,8×0,8 см.

Описание результатов дополнительных исследований: Бактериологический посев ткани легкого № 326 выделены культуры *Escherichia coli*, грибы рода *Candida*.

Микроскопическое исследование: при окраске гематоксилином. В ткани сердца – белковая дистрофия кардиомиоцитов, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, периваскулярный фиброз, отёк стромы, острый серозно-фибринозный перикардит. В ткани легких – альвеолы расправлены с «гиалиновыми» тромбами в просветах обескровленных капиллярах. Верхняя доля правого лёгкого: сливающиеся между собой очаги казеозного некроза с формированием макрофагальных и эпителиоидно-клеточных гранулём с гигантскими многоядерными клетками Пирогова-Лангханса без лимфоцитарного «вала», в сосудах лёгочной артерии «красные» тромбы. В ткани поджелудочной железы – атрофия паренхимы, единичные островки Лангерганса гиперплазированы, липоматоз стромы, перидуктальный склероз. В фиброзной капсуле микроучасток разрастания злокачественной опухоли фолликулярного строения с инвазией в жировую клетчатку. В ткани печени – дискомплексация печеночных балок с наличием некротических туберкулезных очагов и макрофагальных гранулём, белковая дистрофия гепатоцитов острое малокровие сосудов. В ткани почек – углеводная дистрофия эпителия извитых канальцев, в

капиллярах клубочков «гиалиновые» тромбы. В ткани селезенки – острое малокровие органа. В ткани надпочечников – дистрофия коркового, мозгового слоя, в просвете капилляра капсулы макрофагальная гранулёма. В ткани щитовидной железы – фолликулярная карцинома G1 культи щитовидной железы с прорастанием капсулы и внутрисосудистой инвазией. В ткани головного мозга – мозговая ткань с перипеллюлярным и периваскулярным отеком, неравномерным полнокровием капилляров, диабетическая микроангиопатия.

Таким образом, при сопоставлении клинической картины, данных инструментальных методов исследований, аутопсии и микроскопического исследования выставлен следующий патологоанатомический диагноз:

I. Основной-комбинированный: Первичный легочный туберкулез верхней доли правого легкого (первичный туберкулезный комплекс, образован очагом казеозной пневмонии с фибринозным плевритом, специфическими лимфангитом и лимфаденитом бифуркационных лимфатических узлов – морфологически), смешанная форма прогрессирования: рост первичного

II. Сочетанный: C73 Фолликулярная карцинома G1 (8331/3) культи щитовидной железы размером 1×0,8×0,8 см с прорастанием капсулы и внутрисосудистой инвазией, метастазом в поджелудочную железу (pT1N0M1).

Заключение. На основании данных аутопсии и гистологического исследования ткани выявлено сочетание первичного легочного туберкулеза и фолликулярной карциномы культи щитовидной железы сопровождающиеся формированием осложнений:

1. A48.3 Эндотоксический шок: «шоковые» легкое, печень, селезенка, почки.
2. R64 Опухолевая интоксикация: дистрофия паренхиматозных органов, атрофия жировых депо, произвольной мускулатуры.

Сопутствующее заболевание: I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца. Таким образом в следствии проведенного исследования аутопсийного случая были выявлены патоанатомические особенности при сочетании первичного легочного туберкулеза и фолликулярной карциномы культи щитовидной железы, заключающиеся в том что в верхней доле правого лёгкого выявлены сливающиеся между собой очаги казеозного некроза с формированием макрофагальных и эпителиоидно-клеточных гранулём с гигантскими многоядерными клетками Пирогова-Лангханса без лимфоцитарного «вала», в сосудах лёгочной артерии «красные» тромбы. В ткани поджелудочной железы атрофия паренхимы, единичные островки Лангерганса гиперплазированы, липоматоз стромы, перидуктальный склероз, в фиброзной капсуле микроучасток разрастания злокачественной опухоли фолликулярного строения с инвазией в жировую клетчатку; в ткани печени диском-

плексация печеночных балок с наличием некротических туберкулезных очагов и макрофагальных гранул; в ткани надпочечников дистрофия коркового, мозгового слоя, в просвете капилляра капсулы макрофагальная гранулёма. В ткани щитовидной железы фолликулярная карцинома G1 культуры щитовидной железы с прорастанием капсулы и внутрисосудистой инвазией.

Литература / References

1. Волков В.С. Бронхоскопия в дифференциальной диагностике пораженных бронхов при туберкулезе и онкологических процессах // Воен.-мед. журн. 2007. №4. С. 20–22 / Volkov VS. Bronkhoskopiya v differentsial'noy diagnostike pora zheniy bronkhov pri tuberkuleze i onkologicheskikh protsessakh [Bronchoscopy in differential diagnosis of bronchial lesions in the cases of tuberculosis and oncologic processes]. Voен.-med. zhurn. 2007;4:20-22. Russian.
2. Григоренко С.А. Рак легких в сочетании с туберкулезом органов дыхания: кластерный анализ клинико-морфологических особенностей заболевания и оценка факторов, влияющих на выживаемость. Автореф. дис. ... к.м.н. Воронеж, 2009. 23 с. / Grigorenko SA. Rak legkih v sochetanii s tuberkulezom organov dyhaniya: klasterniy analiz kliniko morfologicheskikh osobennostey zaboлевaniya i ocenka faktorov, vliyayushchih na vyzhivaemost' [Lung cancer in combination with respiratory tuberculosis: cluster analysis of clinical and morphological features of the disease and assessment of factors affecting survival] [dissertation]; 2009. Russian.
3. Зырянова Т.В., Прыкина В.Н., Одарченко И.В. Случай плоскоклеточного рака легкого, протекавшего под маской казеозной пневмонии // Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2005. №4. С. 20–22 / Zyryanova TV, Pryakhin VN, Odarchenko IV. Sluchay ploskokle tochnogo raka legkogo, protekavshego pod maskoy kazeoznoy pnevmonii [Case of squamous cell carcinoma of the lung occurring under the guise of caseous pneumonia]. Probl. Tuberkuleza i bolezney legkih. 2005;4:20-22. Russian.
4. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни легких. 2018. Т. 96, №8. С. 15–24 / Nechaeva OB. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii [TB situation in Russia]. Tuberkulez i bolezni legkih. 2018;96(8):15-24. Russian.
5. Садовников А.А., Панченко К.И. Рак легкого на почве оста-

точных изменений после перенесенного туберкулеза // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2001. №1. С. 51–57 / Sadovnikov AA, Panchenko KI. Rak legkogo na pochte ostatochnykh izmeneniy posle perenesennogo tuberkuleza [Lung cancer due to residual changes after tuberculosis]. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2001;1:51-57. Russian.

6. Субботина Т.И., Куприна А.Н., Борисова О.Н. Особенности неспецифических патоморфологических изменений в ткани легких при раке молочной железы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-2.pdf> (дата обращения: 10.11.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-2 / Subbotina TI, Kuprina AN, Borisova ON. Osobennosti nespecificheskikh patomorfologicheskikh izmeneniy v tkani legkih pri rake molochnoj zhelezy [Features of nonspecific pathomorphological changes in lung tissue in breast cancer]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Nov 10];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-2.

7. Субботина Т.И., Питин П.А. Особенности формирования неспецифических патоморфологических изменений в ткани почек при опухолевых процессах (экспериментальное исследование) // Тамбовский медицинский журнал. 2023. Т. 5, №1. С. 41–49 / Subbotina TI, Pitin PA. Osobennosti formirovaniya nespetsificheskikh patomorfologicheskikh izmeneniy v tkani pochk pri opukholevykh protsessakh (eksperimental'noe issledovanie) [Features of the formation of nonspecific pathomorphological changes in kidney tissue during tumor processes (experimental study)]. Tambovskiy meditsinskiy zhurnal. 2023;5(1):41-49. Russian.

8. Субботина Т.И., Питин П.А. Особенности формирования неспецифических патоморфологических изменений в ткани печени при опухолевых процессах (экспериментальное исследование) // Тамбовский медицинский журнал. 2022. Т. 4, №3. С. 33–40 / Subbotina TI, Pitin PA. Osobennosti formirovaniya nespetsificheskikh patomorfologicheskikh izmeneniy v tkani pecheni pri opukholevykh protsessakh (eksperimental'noe issledovanie) [Features of the formation of nonspecific pathomorphological changes in liver tissue during tumor processes (experimental study)]. Tambovskiy meditsinskiy zhurnal. 2022;4(3):33-40. Russian.

9. Chandrasekhar H. Bronchioloalveolar carcinoma mimicking miliary tuberculosis // J. Assoc. Physicians (India). 2001. Vol. 49. P. 281–282 / Chandrasekhar H. Bronchioloalveolar carcinoma mimicking miliary tuberculosis. J. Assoc. Physicians (India). 2001;49:281-2.

Библиографическая ссылка:

Бантыш Б.Б., Субботина Т.И., Чекулаева Д.В., Струговщикова Л.А. Сочетание первичного легочного туберкулеза со злокачественными опухолевыми процессами в поджелудочной железе и фолликулярной аденокарциномой культуры щитовидной железы (случай из практики) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 77–81. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-77-81. EDN URAQLT.

Bibliographic reference:

Bantysh BB, Subbotina TI, Chekulaeva DV, Strugovshchikova LA. Sochetanie pervichnogo legochnogo tuberkuleza so zlokachestvennyimi opukholevymi protsessami v podzheludochnoy zheleze i follikulyarnoy adenokartsinomoy kul'ti shchitovidnoy zhelezy (sluchay iz praktiki) [Combination of primary pulmonary tuberculosis with malignant tumor processes in the pancreas and follicular adenocarcinoma of the stump of the thyroid gland (a case from practice)]. Journal of New Medical Technologies. 2023;3:77-81. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-77-81. EDN URAQLT. Russian.

УДК: 616-056.52-053.2/.5-092 DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-82-86 EDN RJSLPL



ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ

Т.В. ЧУБАРОВ, И.В. ГРЕБЕННИКОВА, О.А. ЖДАНОВА, О.Г. ШАРШОВА, И.Н. БУЗУЛУКИНА

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. Цель исследования: оценить динамику изменений гормональной активности жировой ткани при ожирении и у здоровых детей. **Материалы и методы исследования.** В одномоментное (поперечное) исследование включены 18 (44,4% мальчиков) здоровых детей в возрасте 13,0 (9,0-16,1) лет и 47 с ожирением I-IV степени (76,6% мальчиков) в возрасте 13,6 (11,6-15,8) лет. Измеряли показатели артериального давления, в сыворотке крови определяли уровень глюкозы, инсулина, тиреотропного гормона, кортизола, адренокортикотропного гормона, холестерина, мочевины, креатинина, лептина, растворимых рецепторов лептина, рассчитывали индекс свободного лептина. Инсулинорезистентность оценивали по индексу инсулинорезистентности. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что уровни лептина и индекс свободного лептина при ожирении значимо отличались по сравнению с контрольной группой. Выявлена положительная корреляционная связь между SDS индекса массы тела и уровнем лептина ($r=0,4$, $p=0,002$), индексом свободного лептина ($r=0,5$, $p=0,0004$), отрицательная с растворимыми рецепторами лептина ($r=-0,4$, $p=0,007$). Сравнение детей с ожирением по инсулинорезистентности показало статистически значимые различия по индексу массы тела, инсулину, индексу инсулинорезистентности, артериальной гипертензии и растворимыми рецепторами лептина. **Выводы.** Выявлены гендерные отличия в уровнях лептина, индекса свободного лептина и растворимыми рецепторами лептина, как у здоровых детей, так и с ожирением, со значимым преобладанием у девочек. Чем выше уровень лептина, индекс свободного лептина и ниже растворимыми рецепторами лептина, тем больше индекса массы тела. Лептинорезистентность связана с инсулинорезистентностью, маркером этого может служить снижение растворимых рецепторов лептина. Гормональная активность жировой ткани выше при развитии артериальной гипертензии.

Ключевые слова: ожирение, лептин, растворимые рецепторы лептина, индекс свободного лептина, лептинорезистентность.

PATHOPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HORMONAL ACTIVITY OF ADIPOSE TISSUE IN CHILDREN WITH OBESITY

T.V. CHUBAROV, I.V. GREBENNIKOVA, O.A. ZHDANOVA, O.G. SHARSHOVA, I.N. BUZULUKINA

State Budgetary Educational Establishment of Higher Education «Voronezh N.N. Burdenko State Medical University»
Ministry of Health, Studentskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia

Abstract. The aim of the study was to evaluate the dynamics of changes in the hormonal activity of adipose tissue in obese and healthy children. **Materials and research methods.** The cross-sectional study included 18 (44.4% boys) healthy children aged 13.0 (9.0-16.1) years and 47 children with grade I-IV obesity (76.6% boys) aged 13.6 (11.6-15.8) years. Blood pressure was measured. Blood serum levels of glucose, insulin, thyroid-stimulating hormone, cortisol, adrenocorticotrophic hormone, cholesterol, urea, creatinine, leptin, soluble leptin receptors were determined. The free leptin index was calculated. Insulin resistance was assessed by the insulin resistance index. **Results and its discussion.** It was found that the levels of leptin and the index of free leptin in obesity were significantly different compared to the control group. A positive correlation was found between body mass index standard deviation score and leptin levels ($r=0.4$, $p=0.002$), free leptin index ($r=0.5$, $p=0.0004$), negative with soluble leptin receptors ($r=-0.4$, $p=0.007$). Comparison of obese children by insulin resistance showed statistically significant differences in body mass index, insulin, insulin resistance index, arterial hypertension and soluble leptin receptors. **Conclusions.** Gender differences in leptin levels, total leptin index and soluble leptin receptors were revealed both in healthy children and with obesity, with a significant predominance in girls. The higher the leptin level, the index of total leptin and the lower the soluble leptin receptors, the greater body mass index. Leptin resistance is associated with insulin resistance; a marker of this can be a decrease in serum soluble leptin receptors. Hormonal activity of adipose tissue is higher with hypertension.

Key words: obesity, leptin, soluble leptin receptors, free leptin index, leptin resistance.

Введение. Ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения являются актуальной проблемой современной медицины, поскольку приводят к развитию целого ряда тяжелых заболеваний [5]. Многие авторы отмечают постоянный рост данной патологии [5,8,16]. Только всестороннее изучение проблемы ожирения с раннего детского возраста даст возможность приостановить эту тенденцию.

При ожирении адипоциты в избытке синтезируют биологические активные вещества (БАВ), которые могут приводить к снижению чувствительности

периферических тканей к инсулину, нарушению углеводного, липидного обменов, артериальной гипертензии (АГ), инициируют процессы воспаления и тромбогенеза [2,7,8]. Среди данных веществ огромную роль отводят лептину – это гормон, необходимый для регуляции энергетического обмена. Однако концентрация лептина значимо повышается при гиперинсулинемии на фоне ожирения и действия других факторов, таких как половое созревание, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли (ФНО- α) и кортикостероидов [14]. Поэтому имеются попытки ис-

пользовать лептинемию в качестве прогностического фактора ожирения [4,6,16]. В настоящее время существуют ограниченные данные о связи растворимых рецепторов инсулина с метаболическими и антропометрическими показателями при детском ожирении. Таким образом, необходимы ранние маркеры *инсулинорезистентности* (ИР) для своевременного лечения и предотвращения развития метаболического синдрома, хронической болезни почек и других осложнений, связанных с ожирением [9,10].

Цель исследования – оценить динамику изменений гормональной активности жировой ткани при ожирении и у здоровых детей.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе отделения эндокринологии Воронежской детской клинической больницы ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. В одномоментное (поперечное) исследование включены 18 (44,4% мальчиков) здоровых детей в возрасте 13,0 (9,0-16,1) лет и 47 с ожирением (I-IV степени) (76,6% мальчиков) в возрасте 13,6 (11,6-15,8) лет.

Критерием включения в основную группу считали индекс массы тела (ИМТ) равный или более +2,0 *standart deviation score* (SDS) ИМТ [5].

Критериями исключения явились пациенты с вторичными формами АГ, СД, воспалительными заболеваниями миокарда, системными заболеваниями соединительной ткани и онкологическими заболеваниями.

Критериями включения в контрольную группу явились ИМТ менее 1,0 SDS ИМТ и отсутствие хронической соматической патологии.

Исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам, одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол № 4 от 25.09.2019). От всех пациентов или их законных представителей получено информированное согласие.

Всем детям с ожирением проводить измерение *артериального давления* (АД) и оценка его с учетом пола, возраста и роста [5]. При наличии АГ, выявленной при обычном измерении, проводилось суточное мониторирование АД. В сыворотке крови стандартными методами определяли уровень глюкозы, инсулина, *тиреотропного гормона* (ТТГ), кортизола, *адренотропного гормона* (АКТГ), холестерина, мочевины и креатинина. Уровень лептина определялся методом иммуноферментного анализа на анализаторах IMMULITE. Индекс свободного лептина рассчитывали, как отношение содержания лептина (нг/мл) к уровню лептин-рецептора (нг/мл), умноженное на 100. *Инсулинорезистентность* (ИР) оценивали по модели оценки гомеостаза – *индексу инсулинорезистентности* (HOMAIR) по формуле: {инсулин натощак (мкЕд/мл) x глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5. В препубертатный период резистентность к

инсулину устанавливали при индексе >2,5, в пубертатный >4 [16].

Статистическая обработка данных проводилась в программах Excel и Statistica 10.0. Непрерывные и категориальные переменные представлены в виде *Me* (25-75), где *Me* – медиана, (25-75) – интерквартильный разброс (25% и 75% квартили) и *n* (%) соответственно. Межгрупповые различия анализировались в зависимости от свойств распределения на основе параметрического критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни при уровне значимости $p \leq 0,05$. Доли категориальных переменных сравнивались с применением критерия хи-квадрат. Непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена использовали для исследования взаимосвязи как количественного, так и качественного порядкового признака.

Результаты и их обсуждение. В возрастном аспекте не было отличий в сравниваемых группах. При гендерном распределении в группе с ожирением преобладали мальчики (76,6%), такую же особенность установил И.И. Дедов с соавторами [2].

Таблица 1

Основная характеристика групп, *Me* (25-75)

Показатель, единица измерения	Группа контроля <i>n</i> =18	Группа с ожирением <i>n</i> =47	<i>p</i>
Лептин, нг/мл	8,4 (2,3-23,3)	53,2 (36,5-100,0)	0,01
Растворимые рецепторы лептина, нг/мл	3,7 (2,3-5,0)	4,0 (3,2-5,0)	0,64
Индекс свободного лептина, ед	246,3 (84,4-479,0)	1493,0 (914,2-2309,5)	0,01
Инсулин натощак, мМЕ/л	9,1 (3,5-15,5)	18,9 (11,9-26,8)	0,00

Уровень лептина в 6 раз выше группе с ожирением по сравнению с контролем, что отмечают и другие авторы [1,6,7,15]. Известно, что у пациентов с ожирением часто при гиперлептинемии выявляют резистентность к данному гормону, что способствует его большей продукции. *Лептинорезистентность* (ЛР) вызывает повышение перекисного окисления липидов, что может стимулировать развитие липотоксических нарушений: ИР, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [3].

Уровень растворимых рецепторов лептина (*sOB-R*) в сыворотке крови при ожирении выше, чем в контроле, однако без значимых различий. *sOB-R*, связываясь с лептином, обеспечивают его биологические эффекты. Однако количество функционально активных *sOB-R* зависит от конститутивного отщепления внеклеточного домена [16]. ЛР может проявляться как результат нарушения связывания лептина с его рецепторами [7].

Существует мнение, что индекс свободного лептина может быть лучшим маркером оценки ЛР, чем лептин или *sOB-R* [17]. Оказалось, что индекс

сводного лептина значимо выше в группе детей с ожирением, чем в контроле. Смирнова Е.Н. с соавторами, анализируя взрослую популяцию, установила, что расчетный индекс свободного лептина следует использовать для объективной оценки ЛР, вне зависимости от пола, степени ожирения и других метаболических параметров [7].

По мнению ряда авторов, длительно существующая гиперинсулинемия стимулирует высвобождение лептина, который опосредованно подавляет секрецию инсулина поджелудочной железой [3,16,17]. Снижение чувствительности к инсулину ведет к его повышению, что, в свою очередь, увеличивает содержание лептина посредством пониженной регуляции рецепторов к лептину в гипоталамусе [7]. В нашем исследовании уровень инсулина, так же, как и уровень лептина, значимо выше в группе детей с ожирением.

Некоторые авторы показывают, что в препубертате высокие уровни лептина связаны с избыточной прибавкой веса только у девочек [4]. Другие же указывают на повышение уровня лептина у девочек с нормальным весом на всех стадиях пубертата [6,15]. Поэтому важно изучение роли гормонов жировой ткани, как у здоровых детей, так и при ожирении. В отношении гендерных различий оказалось, что даже в контрольной группе уровень лептина у девочек (21,3 (11,5-25,1) нг/мл) выше, чем у мальчиков (2,3 (1,4-4,1) нг/мл, $p=0,03$). Ряд исследований по уровню лептина у здоровых детей также показали, что на всех стадиях пубертата уровень лептина у здоровых мальчиков ниже, чем у здоровых девочек [6,15]. Известно, что половые стероиды влияют на синтез лептина противоположным образом: эстрогены стимулируют его синтез адипоцитами, а андрогены – уменьшают [4]. В нашем исследовании в группе с ожирением отмечено так же преобладание лептина у девочек 73,2 (38,4-100,0), по сравнению с мальчиками 52,4 (35,7-87,3) нг/мл. Подобные изменения выявлены и во взрослой популяции [7]. Вероятно, нивелирование продукции лептина у мальчиков/мужчин обусловлено подавляющим действием андрогенов [6]. Однако не все авторы отмечают зависимость уровня лептина от пола и от стадии полового развития ребенка [1].

Уровень *sOB-R* преобладал у девочек, как в контрольной (у девочек 4,9 (3,8-5,0) нг/мл, у мальчиков 2,4 (2,2-3,1) нг/мл, $p=0,01$), так и в основной (у девочек 4,3 (2,2-5,0) нг/мл, у мальчиков 4,0 (3,4-5,0) нг/мл) группах. Аналогичная динамика отмечена при распределении по полу индекса сводного лептина (у девочек в контроле 431,3 (262,6-489,4) ед, у мальчиков 79,2 (65,9-171,9) ед, $p=0,03$; у девочек в основной группе 2309,5 (846,5-5000,0) ед, у мальчиков 1386,7 (858,8-1990,9) ед, $p=0,02$).

Выявлена положительная корреляционная связь между *SDS* ИМТ и уровнем лептина ($r=0,4$, $p=0,002$),

индексом свободного лептина ($r=0,5$, $p=0,0004$), отрицательная с *sOB-R* ($r=-0,4$, $p=0,007$). Подобная зависимость установлена и во взрослой популяции [7].

Используя индекс *HOMAIR*, дети с ожирением распределены в 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту. Сравнение детей с ожирением по ИР показало статистически значимые различия по ИМТ, инсулину, *HOMAIR*, АГ и сывороточным *sOB-R* (табл. 2). Однако по *SDS* ИМТ, уровню глюкозы, ТТГ, кортизола, АКТГ, систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), холестерина, лептина, индексу свободного лептина, мочевины и креатинина не отличались между собой ($p>0,05$).

Эти результаты позволяют предполагать, что ЛР, как результат нарушения связывания лептина с его рецепторами, связана с ИР и снижение сывороточных *sOB-R* может служить дополнительным маркером этого состояния.

Таблица 2

Сравнение гормональной активности жировой ткани в группах с наличием и отсутствием ИР, Ме (25-75)

Показатель, единица измерения	Группа без ИР n=24	Группа с ИР n=23	p
Возраст	12 (10-15)	14 (12,5-16)	0,10
Пол (мальчики)	17 (70,85)	19 (82,6%)	0,72
ИМТ	29,6 (27,4-33,6)	37,0 (29,4-39,5)	0,04
<i>SDS</i> ИМТ	3,0 (2,3-3,6)	3,4 (2,8-4,2)	0,26
Уровень глюкозы натощак	5,2 (5,0-5,3)	5,1 (4,8-5,5)	0,92
Инсулин натощак, мМЕ/л	11,9 (8,7-13,9)	24,7 (21,5-32,6)	0,00
<i>HOMAIR</i>	2,6 (0,7-3,2)	5,6 (4,7-7,2)	0,00
ТТГ, $\mu\text{IU/ml}$	1,9 (1,6-3,6)	2,1 (1,4-3,1)	0,80
Кортизол, нмоль/л	287 (247-392)	348 (269-466)	0,33
АКТГ, pg/ml	13,2 (9,0-17,7)	16,2 (10,0-22,2)	0,23
АГ (%)	7 (29,2%)	12 (50,0%)	0,07
САД <i>max</i> , мм рт.ст.	120 (115-130)	129 (110-135)	0,67
ДАД <i>max</i> , мм рт.ст.	78 (75-82)	80 (65-80)	0,56
Холестерин, ммоль/л	4,4 (3,6-5,0)	4,5 (4,1-5,0)	0,43
Лептин, нг/мл	54,9 (46,0-86,6)	57,0 (37,3-100)	0,83
Растворимые рецепторы лептина, нг/мл	4,6 (4,0-5,3)	3,6 (2,6-4,5)	0,01
Индекс свободного лептина, ед	1432,2 (607,3-2088,4)	1486,8 (1175,2-3161,0)	0,10
Мочевина, ммоль/л	5,6 (4,8-5,9)	5,1 (4,5-5,5)	0,79
Креатинин, мкмоль/л	66,1 (57,6-75,6)	74,5 (61,5-81,2)	0,31

Известно, что у подростков повышение концентрации лептина связано с нарушением функции сосудистой стенки, независимо от метаболических

изменений, ассоциированных с ожирением. С повышением концентрации лептина на каждые 10% артериальная растяжимость уменьшается на 1,3% [4]. Эти данные также указывают на то, что лептин может быть связующим звеном между ожирением и атеросклерозом. С другой стороны, имеются сообщения о том, что у взрослых людей связь между уровнем АД и сывороточной концентрацией лептина не выявлена. Однако, лептин может способствовать АГ, увеличивая почечную тубулярную реабсорбцию натрия [4]. В нашем исследовании АГ зарегистрирована у 19 (40,4%) больных (с преобладанием у мальчиков (13 (27,7%))), частота выявления АГ значимо увеличивалась при формировании ИР, что подтверждается и в других наших работах [11].

Многие авторы отмечают, что некоторые БАВ, синтезируемые адипоцитами, могут способствовать повреждению почек [12–14]. Так как лептин в основном выводится почками, таким образом, уровень лептина увеличивается из-за сниженного клиренса и/или повышенного синтеза у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, особенно в сочетании с такими факторами, как ожирение [13,14]. В нашем исследовании отмечена тенденция к увеличению медианы креатинина в плазме крови пациентов при развитии ИР, но без значимых отличий.

Выводы. Выявлены гендерные отличия в уровнях лептина, индекса сводного лептина и *sOB-R*, как у здоровых детей, так и с ожирением, со значимым преобладанием у девочек. Чем выше уровень лептина, индекс сводного лептина и ниже *sOB-R*, тем больше ИМТ. Лептинорезистентность связана с инсулинорезистентностью, маркером этого может служить снижение сывороточных *sOB-R*. Гормональная активность жировой ткани выше при развитии АГ.

Литература / References

1. Васюкова О.В., Косыгина А.В., Окорочков А.В. Адипокины при ожирении у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. 2012. Т. 58, № 4-2. С. 9–10 / Vasyukova OV, Kosygina AV, Okorochkov AV. Adipokiny pri ozhireнии u detey i podrostkov [Adipokines in obesity in children and adolescents]. Problemy endokrinologii. 2012;58(4-2):9-10. Russian.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган // Ожирение и метаболизм. 2006. Т. 3, №1. С. 6–13 / Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA. Zhirovaya tkan' kak endokrinnyy organ [Adipose tissue as an endocrine organ]. Ozhirenie i metabolizm. 2006;3(1):6-13. Russian.
3. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы) / Вялькова А.А., Лебедева Е.Н., Красиков С.И. [и др.] // Нефрология. 2014. Т. 18, № 3. С. 24–33 / Kliniko-patogeneticheskie aspekty povrezhdeniya почек pri ozhireнии (obzor literatury) / Vyalkova AA, Lebedeva EN, Krasikov SI. [Clinical and pathogenetic aspects of kidney damage in obesity (literature review)]. Nefrologiya. 2014;18(3):24-33. Russian.
4. Коваренко М.А., Руюткина Л.А. Лептин: физиологические и патологические аспекты действия // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. 2006. №2. С. 25 / Kovarenko MA, Ruyatkina LA. Leptin: fiziologicheskie i patologicheskie aspekty deystviya [Leptin: physiological and pathological aspects of action]. Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: biologiya, klinicheskaya meditsina. 2006;2:25. Russian.
5. Ожирение у детей: Клинические рекомендации / Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Васюкова О.В. [и др.]. Российская ассоциация эндокринологов. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 87 с. / Peterkova VA, Bezlepkina OB, Vasyukova OV, et al. Ozhirenie u detey: Klinicheskie rekomendatsii [Obesity in children: Clinical recommendations]. Rossiyskaya assotsiatsiya endokrinologov. Moscow: Ministerstvo zdoravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2021. Russian.
6. Особенности секреции лептина у детей и подростков с ожирением / Бородин О.В., Одуд Е.А., Тимофеев А.В. [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2003. Т. 49, № 5. С. 20–23 / Borodina OV, Odud EA, Timofeev AV, et al. Osobennosti sekretsii leptina u detey i podrostkov s ozhireнием [Features of leptin secretion in obese children and adolescents]. Problemy endokrinologii. 2003;49(5):20-3. Russian.
7. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом // Ожирение и метаболизм. 2017. Т. 14, №1. С. 30–34 / Smirnova EN, Shul'kina SG. Soderzhanie leptina, rastvorimyykh retseptorov leptina i indeksa svobodnogo leptina u bol'nykh s metabolicheskim sindromom [The content of leptin, soluble leptin receptors and free leptin index in patients with metabolic syndrome]. Ozhirenie i metabolizm. 2017;14(1):30-4. Russian.
8. Факторы риска развития ожирения в различные периоды детства / Чубаров Т.В., Бессонова А.В., Жданова О.А. [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18, № 2. С. 163–168 / Chubarov TV, Bessonova AV, Zhdanova OA, et al. Faktory riska razvitiya ozhireния v razlichnyye periody detstva [Risk factors for the development of obesity in different periods of childhood]. Ozhirenie i metabolizm. 2021;18(2):163-8. Russian.
9. Хадарцев А.А., Токарева С.В. Бурый жир в жизнедеятельности человека (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №2. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/3-4.pdf> (дата обращения 19.04.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-3-4 / Khadartsev AA, Tokareva SV. Buryj zhir v zhiznedejatel'nosti cheloveka (obzor literatury) [Brown fat in human life (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Apr 19];2 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/3-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-3-4.
10. Хадарцев А.А., Токарева С.В., Константинова Д.А. К патогенезу ожирения и обоснованию его немедикаментозной коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №5. Публикация 1-15. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-15.pdf> (дата обращения 23.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16749 / Khadartsev AA, Tokareva SV, Konstantinova DA. K patogenezu ozhireния i obosnovaniyu ego nemedikamentoznoy korrektsii (obzor literatury) [On the pathogenesis of obesity and the justification of its non-drug correction (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Oct 23];5 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-15.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16749.
11. Характеристика уровня артериального давления у детей с различной массой тела / Чубаров Т.В., Петеркова В.А., Батищева Г.А. [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2022. Т. 19, № 1. С. 27–34 / Chubarov TV, Peterkova VA, Batishcheva GA, et al. Kharakteristika urovnya arterial'nogo davleniya u detey s razlichnoy massoy tela [Characteristics of blood pressure level in children with different body weight]. Ozhirenie i metabolizm. 2022;19(1):27-34. Russian.
12. Impact of adipose tissue in chronic kidney disease development (Review) / Miricescu D. [et al.] // Exp Ther Med. 2021. №21. P. 539 / Miricescu D, et al. Impact of adipose tissue in chronic kidney disease development (Review). Exp Ther Med. 2021;21:539.
13. New insights into adiponectin and leptin roles in chronic kidney disease / Coimbra S. [et al.] // Biomedicine. 2022. №10. P. 2642 / Coimbra S, et al. New insights into adiponectin and leptin roles in chronic kidney disease. Biomedicine. 2022;10:2642.
14. Obesity-Related Glomerulopathy: a latent change in obesity requiring more attention / Yang S. [et al.] // Kidney Blood Press Res. 2020. №45. P. 510–522 / Yang S, et al. Obesity-Related Glomerulopathy: a latent change in obesity requiring more attention. Kidney Blood Press Res. 2020;45:510-22.

15. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone / Blum W.F. [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 1999. №82. P. 2904–2910 / Blum WF, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. J Clin Endocrinol Metab. 1999;82:2904–10.

16. The relation of leptin and soluble leptin receptor levels with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children / Catli G.

[et al.] // Peptides. 2014. №56. P. 72–76 / Catli G, et al. The relation of leptin and soluble leptin receptor levels with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. Peptides. 2014;56:72–6.

17. Tracking of leptin, soluble leptin receptor, and the free leptin index during weight loss and regain in children / Holm J-C. [et al.] // Obesity Facts. 2011. №4. P. 461–468 / Holm J-C, et al. Tracking of leptin, soluble leptin receptor, and the free leptin index during weight loss and regain in children. Obesity Facts. 2011;4:461–8.

Библиографическая ссылка:

Чубаров Т.В., Гребенникова И.В., Жданова О.А., Шаршова О.Г., Бузулукина И.Н. Патофизиологические особенности гормональной активности жировой ткани при ожирении у детей // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 82–86. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-82-86. EDN RJSLPL.

Bibliographic reference:

Chubarov TV, Grebennikova IV, Zhdanova OA, Sharshova OG, Buzulukina IN. Patofiziologicheskie osobennosti gormonal'noy aktivnosti zhirovoy tkani pri ozhireнии u detey [Pathophysiological characteristics of hormonal activity of adipose tissue in children with obesity]. Journal of New Medical Technologies. 2023;3:82–86. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-82-86. EDN RJSLPL. Russian.



ВЛИЯНИЕ ПОСТОЯННОГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА НА ФАЗОВЫЕ ПЕРЕХОДЫ ГИДРОКСИАПАТИТА

Е.Н. ОВЧИННИКОВ*, А.В. ШАРОВ**, М.В. СТОГОВ*

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава РФ, ул. М. Ульяновой, д. 6, г. Курган, 640014, Россия

**ФГБОУ ВО «Курганский государственный университет», ул. Советская, д. 63, стр. 4, г. Курган, 640020, Россия

Аннотация. Цель исследования – математическое моделирование фазовых переходов гидроксиапатита под воздействием постоянного электрического тока для оценки его стимулирующего эффекта на минерализацию кости. **Материалы и методы исследования.** Моделью являлась электролитическая ячейка диаметром 7 мм, в которую погружены электроды диаметром 1,2 мм, расстояние между ними 10 мм. Материал электродов ячейки – нержавеющая сталь X18H10T. В качестве модельного электролита, заполняющего весь объем ячейки, рассматривали 0,89% раствор хлорида натрия в смеси с ионами кальция и фосфат-ионами с общими концентрациями кальция и фосфора, равными друг другу (0,0001 М, 0,0005 М, 0,001 М, 0,005 М). Рассматривали пропускание электрического тока силой до 150 мА в течение 60 с. **Результаты и их обсуждение.** Во всем диапазоне значений pH (4–13) наименее устойчивой была аморфная форма фосфата кальция. Обнаружено, что при pH выше 6,5 во всем диапазоне исследованных концентраций сгенерированных гидроксид-ионов при воздействии электрическим током самой устойчивой фазой являлся гидроксиапатит. При этом в отсутствии такого воздействия образование гидроксиапатита идет в пределах pH=9. **Заключение.** Воздействие постоянного электрического тока способствует переходу ионов кальция и фосфатов в аморфную фазу гидроксиапатита, а последнего в минеральную.

Ключевые слова: остеорепаляция, постоянный электрический ток, гидроксиапатит, математическое моделирование.

INFLUENCE OF A DIRECT ELECTRIC CURRENT ON THE PHASE TRANSITIONS OF HYDROXYAPATITE

E.N. OVCHINNIKOV*, A.V. SHAROV**, M.V. STOGOV*

*National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics,
6 M. Ulyanova str., Kurgan, 640014, Russia

**Kurgan State University, Sovetskaya str., 63, p. 4, Kurgan, 640020, Russia

Abstract. The purpose of the study is to mathematically model the phase transitions of hydroxyapatite under the influence of direct electric current in order to assess its stimulating effect on bone mineralization. **Materials and methods.** The model was an electrolytic cell with a diameter of 7 mm, in which electrodes with a diameter of 1.2 mm were immersed, the distance between them being 10 mm. The material of the cell electrodes is X18H10T stainless steel. A 0.89% sodium chloride solution mixed with calcium ions and phosphate ions with total concentrations of calcium and phosphorus equal to each other (0.0001 M, 0.0005 M, 0.001 M, 0.005 M). The transmission of electric current up to 150 mA for 60 s was considered. **Results and its discussion.** In the entire range of pH values (4–13), the amorphous form of calcium phosphate was the least stable. It was found that at pH above 6.5 in the entire range of the studied concentrations of generated hydroxide ions, hydroxyapatite was the most stable phase under the action of electric current. At the same time, in the absence of such an impact, the formation of hydroxyapatite occurs within pH=9. **Conclusion.** The impact of direct electric current promotes the transition of calcium and phosphate ions into the amorphous phase of hydroxyapatite, and the latter into the mineral one.

Key words: osteoreparation, direct electric current, hydroxyapatite, mathematical modeling.

Введение. Разработка приемов стимуляции репаративного остеогенеза является актуальной задачей травматологии и ортопедии [3,4]. Среди направлений стимуляции большое внимание уделяется физическим способам, в том числе и стимуляции остеогенеза постоянным электрическим током [2]. При изучении механизмов такого стимулирующего воздействия, как правило, большинство исследователей изучает механизмы воздействия тока на клеточные элементы костной ткани: остеобласты, остеокласты и их клетки-предшественники [8,9]. При этом работы, посвященные влиянию постоянного электрического тока на механизм и кинетику минерализации межклеточного матрикса кости, сводятся, главным образом к учету фарадеевского влияния

электрического поля в катодной области [12]. Вероятная причина этому трудность оценки данного процесса на клеточных моделях и на моделях *in vivo* [10]. Поэтому большинство исследований по влиянию различных факторов на скорость образования костного минерала (гидроксиапатит - *HA*) изучены на моделях *in vitro* [6,13], в том числе с применением методов математического моделирования [5].

Цель исследования – математическое моделирование фазовых переходов гидроксиапатита под воздействием постоянного электрического тока для оценки его стимулирующего эффекта на минерализацию кости.

Материалы и методы исследования. В качестве модели использовали электролитическую ячей-

ку, схема которой приведена на рис. 1.

Материал цилиндрических электродов ячейки – нержавеющая сталь X18H10T. В качестве модельного электролита, заполняющего весь объем ячейки, рассматривали 0,89% раствор хлорида натрия в смеси с ионами кальция и фосфат-ионами с общими концентрациями кальция и фосфора, равными друг другу (0,0001 М, 0,0005 М, 0,001 М, 0,005М). Рассматривали пропускание электрического тока силой до 150 мА в течение 60 с. При этом на катоде учитывали следующий процесс:

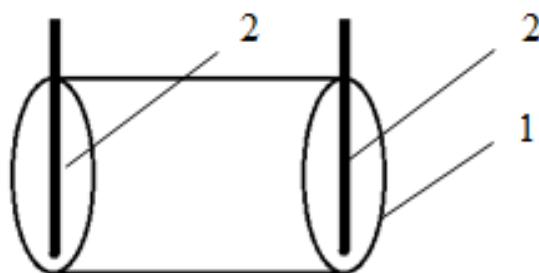
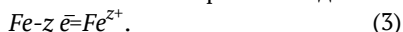


Рис. 1. Схема ячейки для моделирования в образовании осадков фосфатов кальция под действием электрического тока. 1 – ячейка, 2 – электроды; расстояние между электродами – 10 мм, диаметр ячейки 7 мм, диаметр электрода – 1,2 мм

На аноде рассматривали два конкурирующих процесса: выделение кислорода



и растворение основного материала анода



В условиях низкого содержания хлорид ионов в растворе их окислением на аноде пренебрегали.

Исходя из представленных выше уравнений, принимали, что основным процессом, определяющим образование осадков фосфатов кальция в описанной системе, является повышение pH , вследствие образования гидроксид-ионов на катоде. На данном этапе исследования мы не рассматривали участие ионов железа в равновесиях.

При моделировании учитывались процессы, представленные в таблице. Среди них – равновесия диссоциации ортофосфорной кислоты (5)–(7), равновесия образования гидроксокомплексов (8), гидрофосфатных (9), дигидрофосфатных (10) комплексов кальция, а также непосредственно равновесия осаждения-растворения гидроксилатапата (11), октафосфата (ОПФ) (12) и аморфного фосфата (АФФ) (13) кальция.

Для расчета общей концентрации сгенерированных гидроксид ионов в моль/л применяли уравнение объединенного закона Фарадея (14). Количество ионов железа (3), перешедшего в раствор, и, соответственно, количество образовавшихся ионов водорода (2) определяли, исходя из имеющихся данных о растворении железосодержащих анодов и площади поверхности электрода в модельной ячейке.

$$C = \frac{I \cdot \tau}{z \cdot F \cdot V} \quad (14)$$

В уравнении (14) C – концентрация продукта электролиза, I – сила тока, τ – время, z – количество электронов, F – постоянная Фарадея, V – объем ячейки.

Общую концентрацию гидроксид ионов в системе оценивали как разницу между концентрацией гидроксид ионов, сгенерированных на катоде, и ионов водорода, сгенерированных на аноде.

Наряду с уравнениями закона действия масс, для моделирования использовали материальные балансы в растворе, (15), (16).

$$C(Ca) = [Ca^{2+}] + [CaOH^+] + [CaHPO_4] + [CaH_2PO_4^+] + [CaL^{2-}] + [CaHL] + [CaH_2L] \quad (15)$$

$$C(P) = [H_3PO_4] + [H_2PO_4^-] + [HPO_4^{2-}] + [PO_4^{3-}] + [CaHPO_4] + [CaH_2PO_4^+] \quad (16)$$

$C(Ca)$, $C(P)$, – общие концентрации кальция, фосфора.

Для связи между активностями и равновесными концентрациями использовали уравнение:

$$a_i = \gamma_i [i] \quad (17)$$

здесь a_i , $[i]$ – активность и равновесная концентрация, γ_i – коэффициент активности.

Коэффициент активности ионов определяли по формуле:

$$\log \gamma_i = - \frac{n_i^2 A \sqrt{I}}{1 + a B \sqrt{I}} \quad (18)$$

В уравнении (18) n – заряд иона, A – коэффициент, определяемый природой

Равновесные процессы и соответствующие константы равновесия [1]

Равновесие	Константа равновесия	pK_i , 298K	№
$H_2O \leftrightarrow H^+ + OH^-$	$K_w = a(H^+) \cdot a(OH^-)$	14,00	(4)
$H_3PO_4 \leftrightarrow H^+ + H_2PO_4^-$	$K_{a1}(OPA) = \frac{a(H^+) \cdot a(H_2PO_4^-)}{a(H_3PO_4)}$	2,12	(5)
$H_2PO_4^- \leftrightarrow H^+ + HPO_4^{2-}$	$K_{a2}(OPA) = \frac{a(H^+) \cdot a(HPO_4^{2-})}{a(H_2PO_4^-)}$	7,21	(6)
$HPO_4^{2-} \leftrightarrow H^+ + PO_4^{3-}$	$K_{a3}(OPA) = \frac{a(H^+) \cdot a(PO_4^{3-})}{a(HPO_4^{2-})}$	12,38	(7)
$Ca^{2+} + OH^- \leftrightarrow CaOH^+$	$K(CaOH^+) = \frac{a(Ca^{2+}) \cdot a(OH^-)}{a(CaOH^+)}$	1,46	(8)
$Ca^{2+} + HPO_4^{2-} \leftrightarrow CaHPO_4$	$K(CaHPO_4) = \frac{a(Ca^{2+}) \cdot a(HPO_4^{2-})}{a(CaHPO_4)}$	2,70	(9)
$Ca^{2+} + H_2PO_4^- \leftrightarrow CaH_2PO_4^+$	$K(CaH_2PO_4) = \frac{a(Ca^{2+}) \cdot a(H_2PO_4^-)}{a(CaH_2PO_4^+)}$	1,80	(10)
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 \leftrightarrow 10Ca^{2+} + 8PO_4^{3-} + 2OH^-$	$K_s = a(Ca^{2+})^{10} \cdot a(PO_4^{3-})^8 \cdot a(OH^-)^2$	116,8	(11)
$Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \leftrightarrow 8Ca^{2+} + 2HPO_4^{2-} + 4PO_4^{3-}$	$K_s = a(Ca^{2+})^8 \cdot a(HPO_4^{2-})^2 \cdot a(PO_4^{3-})^4$	96,6	(12)
$Ca_3(HPO_4)_{0,2}(PO_4)_{1,87} \leftrightarrow 3Ca^{2+} + 0,2HPO_4^{2-} + 1,87PO_4^{3-}$	$K_s = a(Ca^{2+})^3 \cdot a(HPO_4^{2-})^{0,2} \cdot a(PO_4^{3-})^{1,87}$	25,7–32,7	(13)

растворителя, a и B – коэффициенты, $aB \approx 1,5$, I – ионная сила раствора, определяемая исходя из концентрации хлорида натрия.

Для проведения расчетов уравнения материальных балансов (15), (16) объединяли с уравнениями законов действующих масс (4)-(10), с учетом уравнения (17). Для получения искомых параметров объединяли полученные выражения с уравнениями произведений растворимости (11)-(13), решали полученные системы с применением численных алгоритмов.

Решение проводили с использованием стандартных средств пакета *Mathematica 10*.

Результаты и их обсуждение. На рис. 2 представлены зависимости растворимости фосфатов кальция (концентрация соответствующего фосфата кальция в насыщенном растворе) от pH . В обоих случаях наблюдается известные эффекты падения растворимости с ростом pH . При pH около 11-12 падение замедляется и в ряде случаев переходит в рост, что связано с образованием гидроксокомплекса кальция.

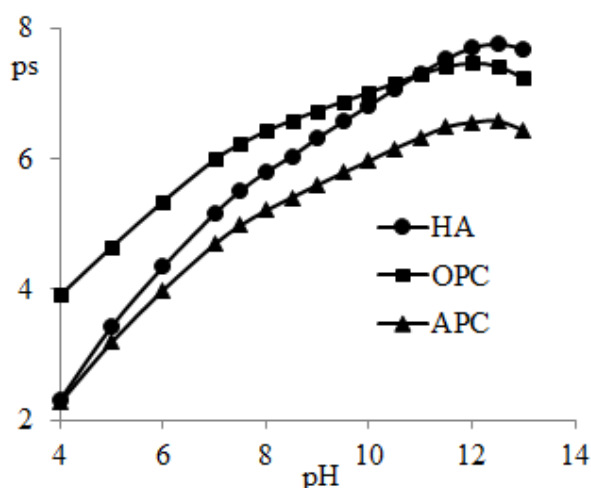


Рис. 2. Зависимость растворимости фосфатов кальция от pH (растворимость представлена в виде отрицательного десятичного логарифма, ps)

При pH более 10,5 растворимость гидроксилата становится ниже, чем у октафосфата кальция. Это, на первый взгляд, говорит о большей устойчивости HA по сравнению с OPC . Однако более объективным критерием термодинамической устойчивости осадков является степень насыщения, результаты расчета которой приведены ниже.

На рис. 3 представлены диаграммы долей иона кальция, фосфат и гидрофосфат-ионов в фазе раствора в зависимости от pH (19)-(21).

$$\alpha(Ca^{2+}) = \frac{[Ca^{2+}]}{C(Ca)} \quad (19)$$

$$\alpha(HPO_4^{2-}) = \frac{[HPO_4^{2-}]}{C(P)} \quad (20)$$

$$\alpha(PO_4^{3-}) = \frac{[PO_4^{3-}]}{C(P)} \quad (21)$$

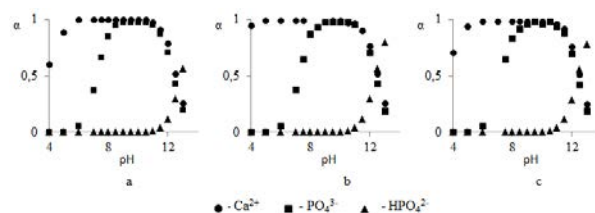


Рис. 3. Доли ионных форм в растворе относительно соответствующих общих концентраций: а – насыщенный раствор HA , б – насыщенный раствор OPC , в – насыщенный раствор

Падение же доли ионов кальция после $pH=10$ вызвано образованием гидроксокомплексов кальция. Для сравнения термодинамической устойчивости фосфатов в нашей модельной системе при различных pH определяли степень насыщения по отношению к ионам кальция (22), концентрация которых, при условии равенства с содержанием общего фосфора, является определяющей для расчета количества осадка.

$$\chi_d = \frac{C(Ca)}{[Ca^{2+}]} - 1 \quad (22)$$

Поверхности влияния равновесного pH , показателя концентрации ионов кальция на показатели степени насыщения представлены на рис. 4.

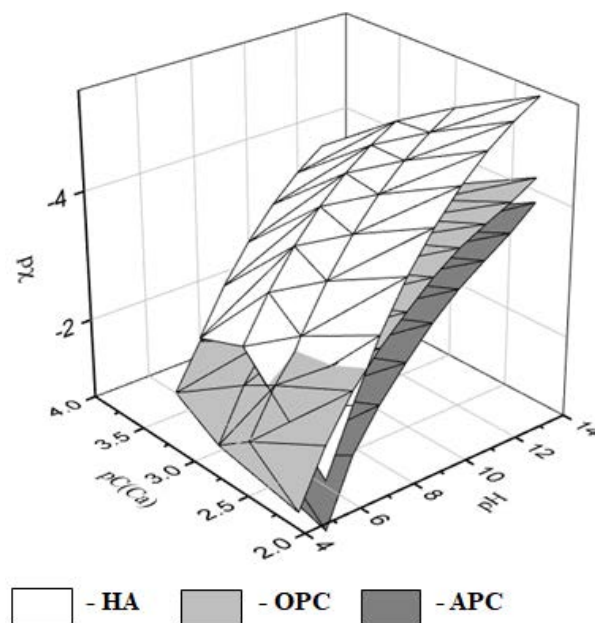


Рис. 4. Зависимости показателя степени насыщения раствора от показателя общей концентрации ионов кальция и равновесного pH

Падение значений $p\chi_d$ свидетельствуют о росте устойчивости соответствующего осадка. Таким образом, наименее устойчивым во всем диапазоне исследуемых pH является аморфный фосфат каль-

ция. При pH выше 6,5 и концентрациях кальция от 0,0001M до 0,005M наиболее устойчивым является гидроксилapatит.

Примененный нами модельный подход показывает достаточно близкое соответствие имеющимся в литературе экспериментальным данным в части растворимости фосфатов, при этом большинство авторов проводит измерение растворимости HA в интервале pH 5-8 [7,14]. Наши данные позволяют несколько расширить этот интервал, в том числе, для проведения оценки влияния высоких концентраций гидроксид-ионов.

С точки зрения термодинамики, APC является, как наиболее растворимым, так и наименее стабильным из рассматриваемых фосфатов. Тем не менее, общепризнанным считается мнение о его участии в механизме остеогенеза как первоначальной фазы осадка, стабилизированной высокомолекулярными пептидами [11]. Нами обнаружено, что при воздействии постоянного электрического тока самой устойчивой фазой при pH выше 6,5 во всем диапазоне исследованных нами концентраций сгенерированных гидроксид-ионов являлся гидроксилapatит. Причем, без воздействия током ионы кальция количественно превращаются в HA при наличии необходимой концентрации фосфора при $pH=9$ [6]. Это сравнение говорит о том, что при воздействии электрического тока может происходить снижение уровня pH , при котором начинается осаждение кальция фосфата, что может лежать в основе стимулирующего минерализацию костного матрикса эффекта в условиях *in vivo*.

Конечно, рассматриваемая нами модель позволяет оценить содержание гидроксид-ионов после электролиза *in vivo* приблизительно. Основными причинами этого является неоднородность межэлектродного пространства, неравномерности распределения зарядов после наложения потенциалов, отсутствие учета скорости диффузии, и времени релаксации системы. Отметим также, что указанная модель выполнена без учета влияния клеточной активности. Тем не менее, наша модель позволяет определить отклик системы (количество и стехиометрия образовавшегося осадка, значение pH) на внесение гидроксид ионов как основного результата электролиза, при условии равновесности протекающих процессов.

Заключение. Математическое моделирование фазовых переходов гидроксилapatита октафосфата и аморфного фосфата кальция под воздействием постоянного электрического тока показало, что данное воздействие в части роста концентрации гидроксид-ионов способствует переходу ионов кальция и фосфатов наиболее устойчивую фазу гидроксилapatита. При этом при pH ниже 6,5 в равновесных условиях возможно присутствие фазы октафосфата кальция. Вопрос моделирования преимущественного образо-

вания аморфного фосфата кальция на начальных стадиях остеогенеза требует модельных подходов, связанных с учетом стабилизации APC низкомолекулярными пептидами, и учета кинетических механизмов осадкообразования. Выполненное исследование говорит о том, что стимулирующее остеогенез влияние постоянного электрического тока может в большей степени и в определенных пределах быть направлено на ускорение минерализации ткани. Поэтому применение данного типа воздействия должно происходить в фазу минерализации репарации кости, обеспечивая тем самым формирование механически полноценного регенерата..

Литература / References

1. Вересов А.Г., Путляев В.И., Третьяков Ю.Д. Химия неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция // Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. 2004. № 4. С. 52–64 / Veresov AG, Putlyayev VI, Tret'yakov YuD. Khimiya neorganicheskikh biomaterialov na osnove fosfatov kal'tsiya [Chemistry of inorganic biomaterials based on calcium phosphates]. Zh. Ros. khim. ob-va im. D.I. Mendeleeva. 2004;4:52-64. Russian.
2. Овчинников Е.Н., Стогов М.В. Стимуляция остеогенеза постоянным электрическим током (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2019. № 3. С. 185–191 / Ovchinnikov EN, Stogov MV. Stimulyatsiya osteogeneza postoyannym elektricheskim tokom (obzor literatury) [Stimulation of osteogenesis by direct electric current (literature review)]. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2019;3:185-91. Russian.
3. Abbas M., Alqahtani M.S., Alhifzi R. Recent developments in polymer nanocomposites for bone regeneration // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, № 4. P. 3312 / Abbas M, Alqahtani MS, Alhifzi R. Recent developments in polymer nanocomposites for bone regeneration. Int. J. Mol. Sci. 2023;24(4):3312.
4. Angiogenic stimulation strategies in bone tissue regeneration / Mahapatra C. [et al.] // Tissue Cell. 2022. Vol. 79. P. 101908 / Mahapatra C, et al. Angiogenic stimulation strategies in bone tissue regeneration. Tissue Cell. 2022;79:101908.
5. Biomineralization from the perspective of ion aggregation: calcium phosphate nucleation in the physiological environment / Wang K. [et al.] // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2021. Vol. 13, № 41. P. 49519–49534 / Wang K, et al. Biomineralization from the perspective of ion aggregation: calcium phosphate nucleation in the physiological environment. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2021;13(41):49519-34.
6. Citrate Stabilizes Hydroxylapatite Precursors: Implications for Bone Mineralization / Ruiz-Agudo E. [et al.] // ACS Biomater. Sci. Eng. 2021. Vol. 7, № 6. P. 2346–2357 / Ruiz-Agudo E, et al. Citrate Stabilizes Hydroxylapatite Precursors: Implications for Bone Mineralization. ACS Biomater. Sci. Eng. 2021;7(6):2346-57.
7. Eanes E.D. Amorphous calcium phosphate: thermodynamic and kinetic considerations. In: Z. Amjad (eds.) Calcium phosphates in biological and industrial systems. Boston: Springer, 1998. P. 21–39 / Eanes ED. Amorphous calcium phosphate: thermodynamic and kinetic considerations. In: Z. Amjad (eds.) Calcium phosphates in biological and industrial systems. Boston: Springer; 1998.
8. Effects of different physical factors on osteogenic differentiation / Peng L. [et al.] // Biochimie. 2022. Vol. 207. P. 62–74 / Peng L, et al. Effects of different physical factors on osteogenic differentiation. Biochimie. 2022;207:62-74.
9. Electrical stimulation: Effective cue to direct osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells? / Guillot-Ferriols M. [et al.] // Biomater. Adv. 2022. Vol. 138. P. 212918 / Guillot-Ferriols M, et al. Electrical stimulation: Effective cue to direct osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells?. Biomater. Adv. 2022;138:212918.
10. Electronic bone growth stimulators for augmentation of osteogenesis in *in vitro* and *in vivo* models: a narrative review of electrical stimulation mechanisms and device specifications / Nicksic P.J. [et al.] // Front. Bioeng. Biotechnol. 2022. Vol. 10. P. 793945 / Nicksic PJ, et al. Electronic bone growth stimulators for augmentation of osteogenesis in

in vitro and *in vivo* models: a narrative review of electrical stimulation mechanisms and device specifications. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022;10:793945.

11. *In vitro* models of collagen biomineralization / Nudelman F. [et al.] // *J. Struct. Biol.* 2013. Vol. 183, № 2. P. 258–269 / Nudelman F, et al. *In vitro* models of collagen biomineralization. *J. Struct. Biol.* 2013;183(2):258–69.

12. Nanosecond pulsed electric field induces calcium mobilization in osteoblasts / Zhou P. [et al.] // *Bioelectrochemistry.* 2018. Vol. 124. P. 7–12 / Zhou P, et al. Nanosecond pulsed electric field induces calcium mobilization in osteoblasts. *Bioelectrochemistry.* 2018;124:7–12.

13. Shear-mediated crystallization from amorphous calcium phosphate to bone apatite / Niu X. [et al.] // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2016. Vol. 54. P. 131–140 / Niu X, et al. Shear-mediated crystallization from amorphous calcium phosphate to bone apatite. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2016;54:131–40.

14. Support of bone mineral deposition by regulation of pH / Blair H.C. [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2018. Vol. 315, № 4. P. C587–C597 / Blair HC, et al. Support of bone mineral deposition by regulation of pH. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2018;315(4):C587–97.

Библиографическая ссылка:

Овчинников Е.Н., Шаров А.В., Стогов М.В. Влияние постоянного электрического тока на фазовые переходы гидроксипатита // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №3. С. 87–91. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-87-91. EDN EZBTOR.

Bibliographic reference:

Ovchinnikov EN, Sharov AV, Stogov MV. Vliyanie postoyannogo elektricheskogo toka na fazovye perekhody gidroksiapatita [Influence of a direct electric current on the phase transitions of hydroxyapatite]. *Journal of New Medical Technologies.* 2023;3:87–91. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-3-87-91. EDN EZBTOR. Russian.

Раздел IV

НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ, ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

Section IV

NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES, LETTERS TO THE EDITOR



УШЕЛ ВЫДАЮЩИЙСЯ УЧЕНЫЙ

Редакция журнала «Вестник новых медицинских технологий» с глубоким прискорбием сообщает, что 22 августа 2023 г. после продолжительной болезни ушел из жизни доктор биологических наук

ВИКТОР АЛЕКСАНДРОВИЧ ХРОМУШИН

(1946-2023 гг.)

Еще в 70-80-е годы прошлого века имя В.А. Хромушина было тесно связано с деятельностью военно-промышленного комплекса (ВПК). Работая в центральном конструкторском бюро автоматики (ЦКБА), он много внимания уделял развитию микроэлектроники, тренажерных, лазерных и крайневых высокочастотных технологий, в том числе использованию их в биологии и медицине. С его помощью в середине 80-х годов началась информатизация в Тульской областной больнице. В

течение нескольких лет он возглавлял компьютерный центр здравоохранения области, внес неоценимый вклад в совершенствование статистической отчетности учреждений здравоохранения Тульской области.

С 2007 по 2022 год вся его профессиональная деятельность была связана с Тульским государственным университетом, принимал самое активное участие в организации медицинского факультета, а затем – медицинского института ТулГУ.

Виктор Александрович занимал должность заместителя директора Медицинского института, являлся профессором кафедры «Поликлиническая медицина», где преподавал дисциплину «Медицинская информатика», в преподавание которой внес много нового. Постоянно безвозмездно занимался с представителями практически всех кафедр ТулГУ, обучая их методике контроля за публикационной активностью сотрудников, учил их ориентировке в базе *elibrary*. Его научно-исследовательская деятельность была связана с разработкой и совершенствованием новых математических методов, в частности, – углубленного многофакторного анализа на базе алгебраической модели конструктивной логики, а также с оптимизацией методов обобщенной оценки показателей здравоохранения. Поддерживал постоянную связь и активно участвовал в деятельности ЦНИИ организации здравоохранения. Являлся действительным членом Академии медико-технических наук, вице-президентом Тульской региональной общественной организации содействия развитию наук и технике «Академия медико-технических наук», членом Отделения фундаментальных медико-биологических исследований Европейской академии естественных наук (Ганновер). награждался медалями различных общественных организаций.

Он автор более 300 публикаций, в том числе 26 учебно-методических пособий, 7 монографий, 60 изобретений, программ и баз данных, индекс Хирша по РИНЦ – 26. Подготовил огромный архив по исследованиям в медико-биологической науке на электронных носителях для общего пользования.

Был увлеченным своей деятельностью, всегда находил время для обмена опытом с коллегами, отличался новаторским подходом к работе, креативностью мышления.

Коллеги отзывались о Викторе Александровиче как о добросовестном, компетентном и ответственном работнике. В коллективе он пользовался заслуженным уважением, его любили и ценили студенты.

Память об этом замечательном человеке навсегда останется в наших сердцах!

Сотрудники редакции журнала «Вестник новых медицинских технологий» и члены редакционной коллегии выражают глубокие соболезнования семье и близким покойного!

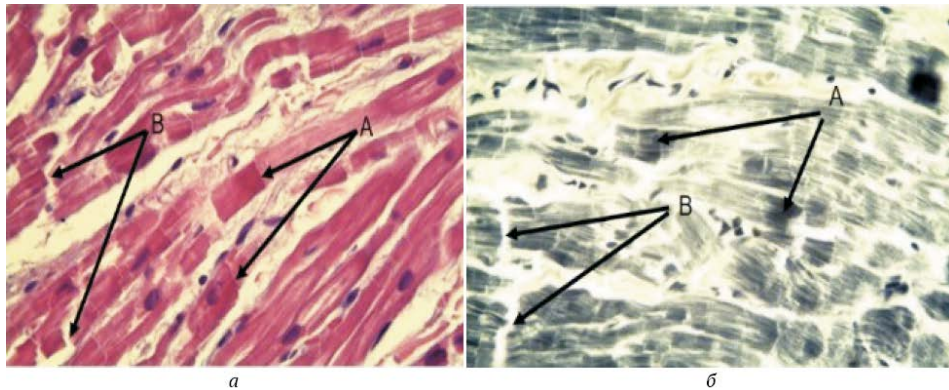


Рис. 1. Контрактурные повреждения кардиомиоцитов (А). Диссоциация кардиомиоцитов (В). Отек стромы. Окраска гематоксилином и эозином ×200 (а). Окраска по Рего ×400 (б)

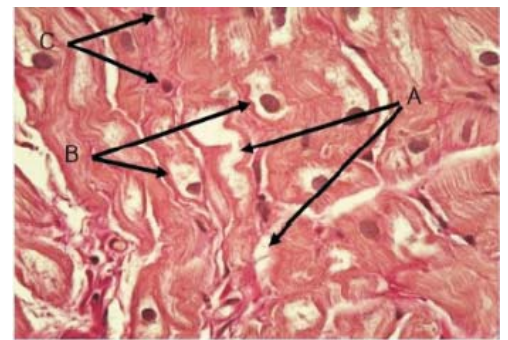


Рис. 2. Миоцитоллиз и дистрофические изменения ядер. Растворение саркоплазмы разной степени выраженности (А). Гало (В). Пикноз ядер (С). Окраска гематоксилином и эозином ×400

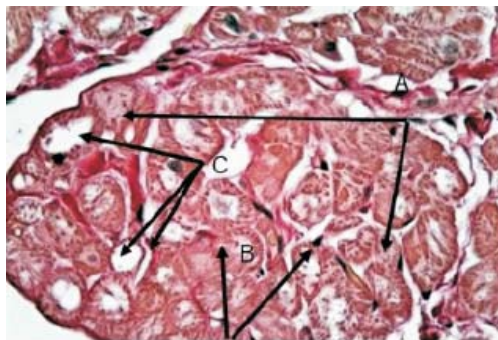


Рис. 3. Дегенерация кардиомиоцитов с зернистым видом саркоплазмы и образованием миоглобул (А). Кариолизис (В). Миоцитоллизис (С). Окраска гематоксилином и эозином ×400 выраженности (А). Гало (В). Пикноз ядер (С). Окраска гематоксилином и эозином ×400

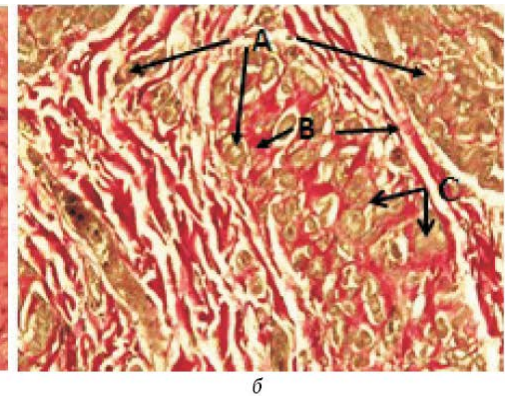
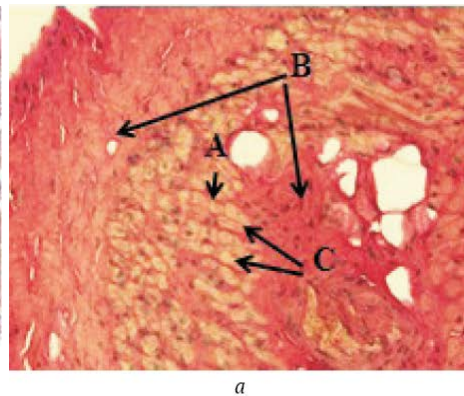


Рис. 4. «Замурованные» кардиомиоциты, возникшие в результате диффузного и очагового кардиосклероза (А). Поля склероза (В). Вакуольная дегенерация кардиомиоцитов (С). Окраска по ван Гизону ×200

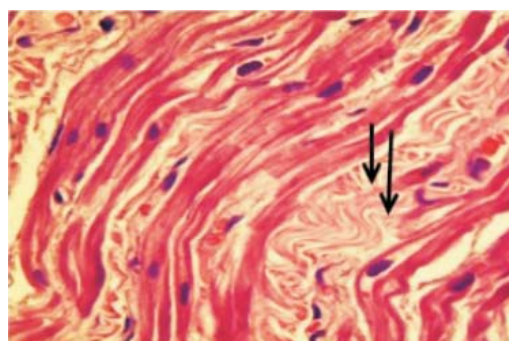


Рис. 5. Замещение мышечных волокон коллагеновыми структурами. Окраска гематоксилином и эозином ×400 выраженности (А). Гало (В). Пикноз ядер (С). Окраска гематоксилином и эозином ×400

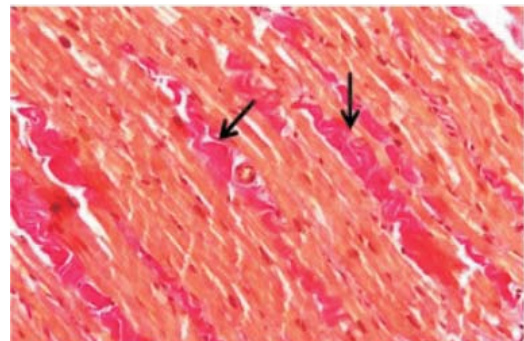


Рис. 6. «Футлярный» склероз. Окраска по ван Гизону ×100

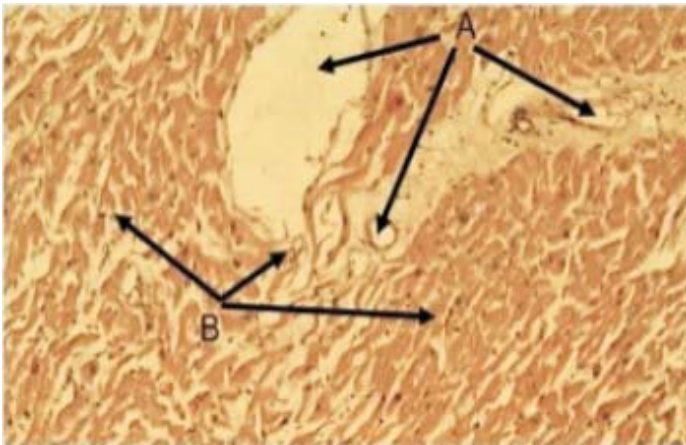


Рис. 7. Расширение сети сосудов разного калибра (А). Серозный экссудат в строме миокарда (В). Окраска гематоксилином и эозином ×100

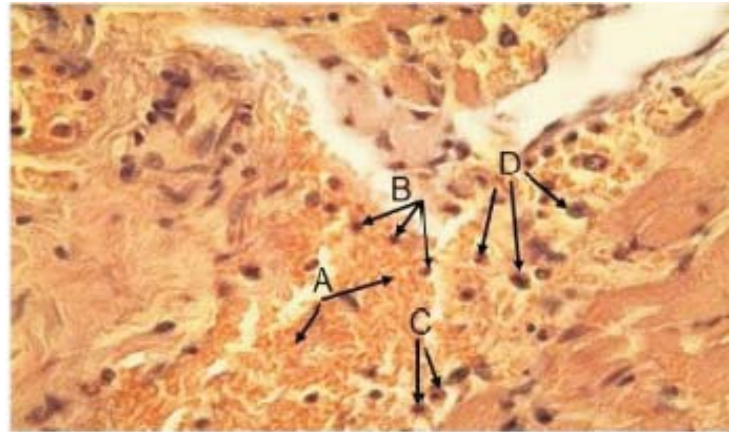


Рис. 8. Обширное кровоизлияние (А), скопления лимфоцитов (В), плазматических клеток (С) и сегментоядерных лейкоцитов (D) (деталь). Окраска гематоксилином и эозином ×400

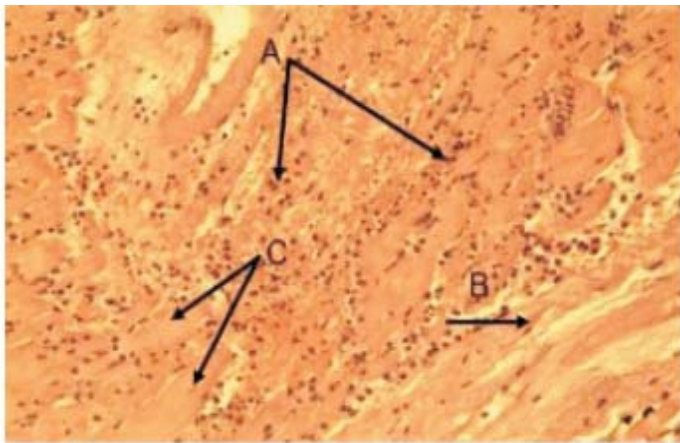


Рис. 9. Диффузная инфильтрация стромы миокарда клетками воспаления (А), деструкция кардиомиоцитов (В), мелкие очаги некроза (С). Окраска гематоксилином и эозином ×200

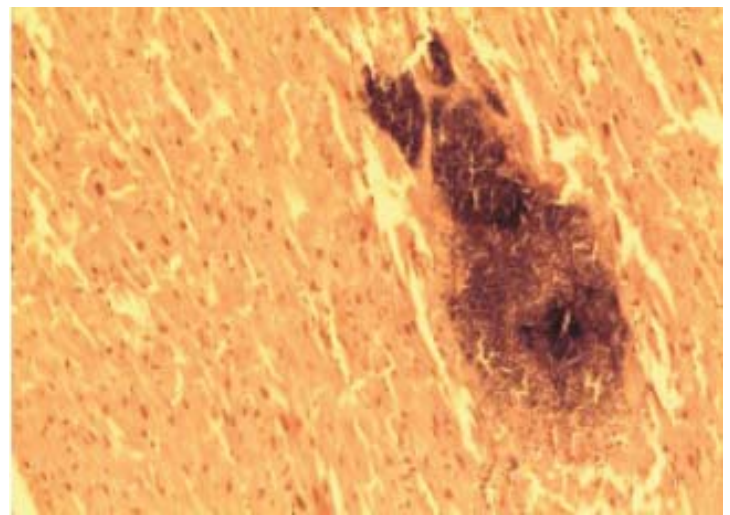


Рис. 10. Микроабсцесс в миокарде. Окраска гематоксилином и эозином ×100

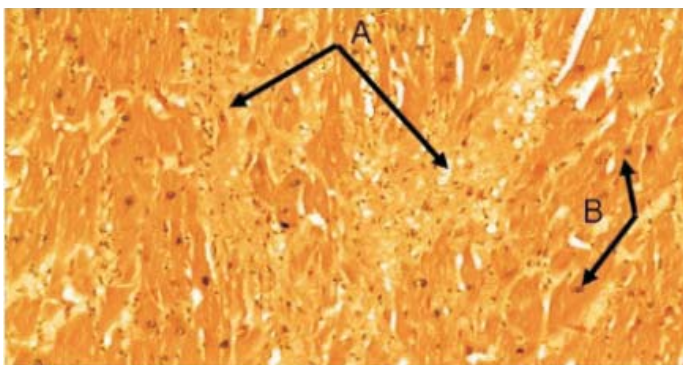


Рис. 11. Мелкоочаговый кардиосклероз (А), компенсаторная гипертрофия кардиомиоцитов (В). Окраска гематоксилином и эозином ×100

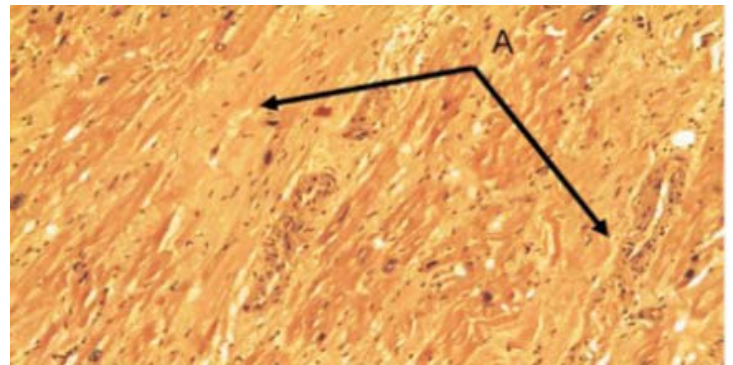


Рис. 12. Диффузный кардиосклероз (А). Окраска гематоксилином и эозином ×100