

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО"



Архив клинической и экспериментальной медицины

ТОМ 32, №2, 2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО"

АРХИВ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ARCHIVES OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Научно - практический журнал

Основан в 1992 году

Том 32, №2, 2023 г.

Редакционно-издательский отдел
ФГБОУ ВО ДОНГМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО"

УДК 61+378

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор: Г.А. Игнатенко

Д.О. Ластков (заместитель глав. редактора)

Д.Ю. Кустов (ответственный секретарь)

В.А. Абрамов **К.П. Павлюченко**

Э.Ф. Барин **А.П. Педорец**

Ю.Г. Выхованец **А.С. Прилуцкий**

Г.А. Городник **В.Н. Романенко**

А.М. Кардаш **Э.Я. Фисталь**

Н.Е. Моногарова **В.К. Чайка**

С.В. Налетов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.Н. Бондаренко (Донецк)

И.П. Вакуленко (Донецк)

С.В. Витрищак (Луганск)

В.К. Денисов (Донецк)

Т.Л. Зефир (Казань)

С.Е. Золотухин (Донецк)

Б.В. Крылов (Санкт-Петербург)

Г.В. Лобанов (Донецк)

А.Д. Луговсков (Луганск)

Л.В. Начева (Кемерово)

Е.В. Прохоров (Донецк)

Н.Г. Семикоз (Донецк)

Т.П. Тананакина (Луганск)

И.В. Чижевский (Донецк)

Ответственный за выпуск: Д.Ю. Кустов

Авторы несут ответственность за достоверность и точность предоставленной информации.

© Архив
клинической
и экспериментальной
медицины (ISSN 1605 - 9360)

Архив клинической и экспериментальной медицины

Периодичность:

4 раза в год

Свидетельство
о регистрации средства
массовой информации ДНР
от 25 августа 2017 г.
Серия ААА №000156

Издатель журнала:

ФГБОУ ВО ДОНГМУ
ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Рекомендовано к изданию
Ученым советом ФГБОУ ВО
ДОНГМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
протокол №4 от 02.06.2023 г.
Журнал включен в "Перечень
рецензируемых научных изда-
ний, в которых должны быть
опубликованы основные науч-
ные результаты диссертаций".
Журнал зарегистрирован и
индексируется в Российском
индексе научного цитирования
(РИНЦ).

Дизайн, верстка, тех. сопровождение:

Кустов Д.Ю.

Подписано в печать: 24.06.2023
Формат 60x84/8
Гарнитура Cambria.
Усл. печ. л. 11.63
Печать офсетная.
Бумага Tecnis.
Заказ №28-06 Тираж 100 экз.

Адрес редакции:

83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16
Телефон: +7(949)35-92-318
E-mail: physiolog@mail.ru

Отпечатано в типографии с оригинала
макета заказчика. ФГБОУ ВО ДОНГМУ
ИМ. М. ГОРЬКОГО, ДНР, РФ
283003, г. Донецк, ул. Ильича, 16.

Распространяется бесплатно.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин,
В.Р. Миминошвили, Ю.С. Паламарчук*
ДИНАМИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА НА ФОНЕ РАЗНЫХ
РЕЖИМОВ КОМБИНИРОВАННОЙ
ГЛЮКОЗОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ.....5

Г.А. Игнатенко, Д.Ю. Кустов
ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
КРОВИ У КРЫС С МОДЕЛЬЮ РЕВМАТОИДНОГО
АРТРИТА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ
ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ.....14

В.В. Бибик, В.И. Лузин
ПРОЧНОСТЬ КОМПЛЕКСА НИЖНИЙ РЕЗЕЦ/
НИЖНЯЯ ЧЕЛЮСТЬ У БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ
60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ТАРТРАЗИНА
И НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА
В БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ.....22

И.В. Соловьева
ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ АЛЛОГЕННЫХ
МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ФОРМИРОВАНИЯ
КОСТНО-КЕРАМИЧЕСКОГО РЕГЕНЕРАТА
БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ
НА МАКРО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ
СТРОЕНИЕ ГИПОФИЗА БЕЛЫХ КРЫС.....28

*Т.А. Выхованец, С.М. Тетюра, Ю.Г. Выхованец,
З.Г. Габараева, Е.В. Алборова*
КОРРЕКЦИЯ ПИЩЕВОГО РАЦИОНА
В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЯЮЩЕГОСЯ КЛИМАТА.....34

*Л.И. Василенко, А.А. Васильев, А.И. Ладур,
Р.А. Жильяев, Ю.Г. Луценко*
УСОВЕРШЕНСТВОВАННАЯ МЕТОДИКА ПИЛОРО-
ДУОДЕНОПЛАСТИКИ В ЛЕЧЕНИИ
ПЕРФОРАТИВНЫХ И СТЕНОЗИРУЮЩИХ
ПИЛОРО-ДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ.....43

*Е.Н. Налётова, М.М. Алесинский, С.В. Налётон,
О.С. Налётон*
РОЛЬ ПРОВИЗОРА В ПОВЫШЕНИИ
КОМПЛАЕНТНОСТИ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ ДОНЕЦКЕ.....47

Е.В. Прохоров, Е.В. Пшеничная, Е.В. Астафьева
СОСТОЯНИЕ ФИБРИНСТАБИЛИЗИРУЮЩЕГО
ФАКТОРА И ЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОМ
ВАСКУЛИТЕ У ДЕТЕЙ.....51

*Ю.Г. Выхованец, С.М. Тетюра, Т.А. Выхованец,
К.В. Шалян, А.А. Келехсаева*
ОЦЕНКА КОМПЛЕКСНОГО ВЛИЯНИЯ
ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ
СРЕДЫ НА ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ДОНБАССА.....55

Ю.Г. Луценко, А.Б. Матийцев, Ю.Г. Абрамова
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛИМФОСТИМУЛИРУЮЩИХ
ТЕХНОЛОГИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ.....61

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

*G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, V.R. Miminoshvili,
Yu.S. Palamarchuk*
DYNAMICS OF THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF
THE HEART IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES
MELLITUS ON THE BACKGROUND OF DIFFERENT
REGIMENS OF COMBINED GLUCOSE-REDUCING
THERAPY

G.A. Ignatenko, D.Yu. Kustov
PERIPHERAL BLOOD PARAMETERS CHANGES IN
RATS WITH A RHEUMATOID ARTHRITIS AFTER
PROLONGED ADMINISTRATION OF GAMMA-
AMINOBUTYRIC ACID

V.V. Bibik, V.I. Luzin
STRENGTH OF THE INCISOR/MANDIBLE COMPLEX
IN RATS AFTER TIBIA FRACTURE AND 60-DAY
TARTRAZINE INTAKE

I.V. Solovieva
INFLUENCE OF ALLOGENIC MESENCHYMAL STEM
CELLS AT DIFFERENT STAGES OF FORMATION OF
THE BONE-CERAMIC REGENERATE OF THE TIBIA
ON THE MACRO-MICROSCOPIC STRUCTURE OF THE
PITUITARY GLAND IN RATS

*T.A. Vykhovanets, S.M. Tetyura, Yu.G. Vykhovanets,
Z.G. Gabaraeva, Ye.V. Alborova*
CORRECTION OF THE FOOD DIET UNDER A
CHANGING CLIMATE

*L.I. Vasilenko, A.A. Vasiliev, A.I. Ladur,
R.A. Zhilyaev, Yu.G. Lutsenko*
THE IMPROVED METHODOLOGY OF PYLORO-
DUODENOPLASTICS IN TREATMENT OF
PERFORATIVE AND STENOSIS PYLORUS-DUODENAL
ULCERS

*E.N. Nalotova, M.M. Alesinsky, S.V. Nalotov,
O.S. Nalotova*
THE ROLE OF THE PHARMACIST IN INCREASING THE
COMPLIANCE OF ELDERLY HYPERTENSION PATIENTS
LIVING IN DONETSK

E.V. Prokhorov, E.V. Pshenichnaya, E.V. Astafieva
STATE OF THE FIBRIN-STABILIZING FACTOR AND
ITS PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN HEMORRHAGIC
VASCULITIS IN CHILDREN

*Yu.G. Vykhovanets, S.M. Tetyura, T.A. Vykhovanets,
K.V. Shadyan, A.A. Kelehsayeva*
ASSESSMENT OF THE COMPLEX INFLUENCE OF
PHYSICAL ENVIRONMENTAL FACTORS ON HUMANS
IN THE DONBAS

Yu.G. Lutsenko, A.B. Matiytsiv, Yu.G. Abramova
CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF EFFICACY
OF LYMPHOSTIMULATORY TECHNOLOGIES
IN COMPLEX TREATMENT OF DIABETIC FOOT
SYNDROME

*А.Г. Попандопуло, Д.В. Соболев, А.В. Висягин,
Е.В. Анчикова*
ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
В РАННИЕ СРОКИ ЛЕЧЕНИЯ РАН
ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ.....66

Е.В. Корж
НАРУШЕНИЯ СОСТАВА КРОВИ У БОЛЬНЫХ
КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ
С РАЗЛИЧНЫМ СОСТОЯНИЕМ ИММУНИТЕТА.....72

*Е.И. Беседина, В.А. Мельник, Ю.А. Лыгина,
Л.В. Скрипка, К.В. Мельник*
ИТОГИ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ
И ЭПИЗОТИЧЕСКОЙ СИТУАЦИЯМИ
ПО ЛЕПТОСПИРОЗУ
В ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКЕ.....78

В.В. Попович, Д.О. Ластков
ФАКТОРЫ РИСКА ПАТОЛОГИИ ОРГАНА
ЗРЕНИЯ У ДЕТЕЙ ДОНБАССА
В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ.....84

*Р.В. Басий, К.А. Мурейси, В.М. Брюханов,
Е.С. Селиванова*
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АНАТОМИИ СЕРДЦА
ДЕТЕЙ ПЕРИОДА ВТОРОГО ДЕТСТВА.....92

Е.В. Дегтяренко
ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО СОСТАВА
ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ
ХЕЙЛИТОМ.....97

*A.G. Popandopulo, D.V. Sobolev, A.V. Visyagin,
E.V. Anchikova*
THE USE OF CELLULAR TECHNOLOGIES IN THE
EARLY STAGES OF WOUND TREATMENT IN COMBAT
TRAUMA

E.V. Korzh
DISORDERS OF BLOOD COMPOSITION IN
TUBERCULOSIS/HIV CO-INFECTED PATIENTS WITH
VARIOUS IMMUNE CONDITIONS

*E.I. Besedina, V.A. Melnik, Yu.A. Lygina,
L.V. Skripka, K.V. Melnik*
RESULTS OF OBSERVING THE EPIDEMIC AND
EPIZOOTIC SITUATIONS ON LEPTOSPIROSIS IN THE
DONETSK PEOPLE'S REPUBLIC

V.V. Popovich, D.O. Lastkov
RISK FACTORS OF THE VISION ORGAN PATHOLOGY OF
DONBASS' CHILDREN IN MODERN CONDITIONS

R.V. Basii, K.A. Mureisy, V.M. Bryuhanov, E.S. Selivanova
HEMODYNAMIC FEATURES OF ULTRASOUND HEART
ANATOMY IN CHILDREN FROM 8 TO 12 YEARS

E.V. Degtiarenko
THE PECULIARITIES OF THE MICROBIAL
COMPOSITION OF THE MOUTH IN CHILDREN WITH
ATOPIC CHEILITIS

¹Г.А. Игнатенко, ²И.В. Мухин, ²В.Р. Миминошвили, ¹Ю.С. Паламарчук**ДИНАМИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА НА ФОНЕ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ГЛЮКОЗОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней²Кафедра внутренних болезней №4

Реферат. Проанализирована динамика морфофункционального состояния сердца под влиянием четырех комбинированных режимов гипогликемического лечения сахарного диабета 2-го типа и хронической сердечной недостаточности с сохранной систолической функцией левого желудочка. Пациенты были ознакомлены с целью и дизайном исследования и добровольно подписали информированное согласие на участие в проекте. В исследование включено 99 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с сохранной систолической функцией левого желудочка в возрасте $49,8 \pm 0,3$ лет и длительностью диабета $4,6 \pm 0,5$ года. Методом случайной выборки пациенты были распределены в 4 группы наблюдения, которые были статистически гомогенными по возрасту ($\chi^2=2,1$, $p=0,34$), полу ($\chi^2=0,9$, $p=0,81$), длительности ($\chi^2=1,3$, $p=0,58$) и тяжести диабета ($\chi^2=2,8$, $p=0,16$), наличию клинических проявлений хронической сердечной недостаточности ($\chi^2=0,1$, $p=0,92$). В группу 1 включено 26 (26,3%) человек, которые получали метформин и гликлазид. В группу 2 вошли 25 (25,3%) пациентов, которые получали метформин+производные глюкагонподобного пептида-1. В группу 3 включены 23 (23,2%) пациента, которые получали метформин и ингибиторы дипептидилпептидазы-4. В группу 4 включено 25 (25,3%) пациентов, которые получали метформин и ингибитор натрийглюкозного котранспортера 2 типа. Базисная кардиопротективная терапия включала ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или сартан, бета-адреноблокатор или ивабрадин, в случае гипертензивного синдрома дополнительно назначался диуретик и/или блокатор медленных кальцевых каналов. Группа контроля состояла из 30 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста.

Эхокардиографическое исследование сердца выполняли на аппарате «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай. Все изучаемые показатели оценивались до начала лечения, через 3 месяца (период подбора и оптимизации дозирования гипогликемических препаратов) и через 1 год от начала исследования. Для ста-

тистической обработки применялся пакет статистических программ Statistica 6,0.

Исходные величины толщины межжелудочковой перегородки в диастолу у больных была статистически достоверно больше, чем в группе контроля. На фоне продолжительного периода наблюдения в группах 1 и 2 наблюдалось статистически значимое ($p<0,05$) увеличение данного показателя на 0,06 см относительно исходных значений. В группах 3 и 4 также был рост этого показателя, однако менее значимый, на 0,02 см. Различия между группами 1-2 и 3-4 составили 0,04 см.

Толщина задней стенки левого желудочка в диастолу у больных исходно статистически достоверно ($p<0,05$) превышала нормативные. В динамике лечения происходило увеличение толщины гипертрофированной задней стенки, что в большей степени было выражено в группах 1-3.

Исходный размер левого предсердия у больных был достоверно больше, чем в контроле и на фоне лечения продолжал увеличиваться. Вместе с тем, темпы роста его размеров были разными. Так в группе 1 – различия между этапами наблюдения составили 0,62 см, в группе 2 – 0,57, в группе 3 – 0,23, в группе 4 – 0,17 см.

Фракция укорочения переднезаднего размера левого желудочка была статистически меньше, чем у здоровых ($p<0,05$) и в процессе динамического обследования не изменялась.

Конечный систолический объем при исходном измерении оказался тенденционнo ($p>0,05$) больше контроля и в динамике наблюдения значимо увеличился ($p<0,05$) в группе 1 и 2. В группе 3 имела место лишь тенденция его роста ($p>0,05$). В группе 4 он оставался без перемен ($p>0,05$).

Конечный диастолический объем при исходном определении был тенденционнo больше, чем у здоровых людей ($p>0,05$). На фоне лечения он статистически значимо ($p<0,05$) вырос в

© Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, В.Р. Миминошвили, Ю.С. Паламарчук

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

группе 1 и 2 и тенденционно ($p > 0,05$) в группах 3 и 4.

Величина ударного объема при исходном расчете была тенденционно ниже ($p > 0,05$), чем в группе здоровых. В процессе динамического наблюдения во всех группах больных статистически значимых изменений не установлено.

Фракция выброса исходно была статистически достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контроле. В группах 1 и 2 ее величина достоверно снизилась ($p < 0,05$), а в группах 3 и 4 только тенденционно ($p > 0,05$).

Таким образом, у больных сахарным диабетом 2-го типа и хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией левого желудочка установлены признаки ремоделирования миокарда в виде гипертрофии левого желудочка, дилатации левого предсердия и снижения ΔS . Годичная терапия метформином с гликлазидом и метформином с производными глюкагонподобного пептида-1 способствовала прогрессированию гипертрофических и дилатационных процессов левого предсердия и желудочка, что суммарно приводило к достоверному снижению сократительной функции левого желудочка. При применении метформина с производными дипептидилпептидазы-4 отмечено торможение гипертрофии левого желудочка при неизменных его систолических параметрах. Терапия метформином с производными натрийглюкозного котранспортера 2 типа обладает комплексом кардиопротективных эффектов, проявляющихся в виде стабилизации гипертрофических процессов и темпов прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: динамика, морфофункциональное состояние сердца, комбинированная глюкозоснижающая терапия, хроническая сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией левого желудочка, сахарный диабет 2-го типа.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет 2 типа (СД 2-го типа) представляют собой глобальные мультидисциплинарные проблемы, как при изолированном течении, так и при их сочетании [1, 12]. Обе нозологии по отдельности демонстрируют стремительно растущую распространенность, взаимно усугубляют и отягощают течение друг друга в условиях синтропии, имеют тесную патофизиологическую взаимосвязь/взаимозависимость и ряд единых малоизученных патогенетических подходов к лечению [2].

Патогенез ХСН при СД 2-го типа практически всегда складывается из метаболического и ишемического компонентов, поэтому взаимосвязь кардиальной патологии с диабетом целесообразно рассма-

тривать в рамках единой концепции кардио-рено-церебрально-метаболического синдрома [3].

В развитии ХСН при диабете ключевую роль отводят комплексу механизмов, среди которых глюкозотоксичность, инсулинрезистентность, хроническая гиперинсулинемия, перегрузка продуктами избыточного гликирования [4].

Клинически диабетическое сердце характеризуется диастолической дисфункцией с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Структурные изменения обусловлены ремоделированием сердца вследствие увеличения интерстициального и периваскулярного фиброза с развитием гипертрофии [5]. Избыточное фиброзирование является результатом избыточного отложения коллагена в сочетании с изменениями в структуре внеклеточного матрикса [6]. Систолическая дисфункция при СД 2-го типа формируется реже изолированной диастолической, причем только у небольшого процента пациентов на поздних стадиях диабетической кардиомиопатии [8].

Создание классов пероральных глюкозоснижающих средств с ранее не известными механизмами действия, обладающих комплексом как противодиабетических, так и недиабетических (так называемых плейотропных) эффектов, открывает новые возможности лечения не только самого диабета, но и коморбидной сердечной недостаточности [9].

Подробное изучение патогенетических этапов и механизмов формирования ХСН при СД 2-го типа позволит вычленить специфические механизмы, проанализировать последовательность формирования данной патологии при диабете, оценить наличие кардиопротективных свойств и кардиобезопасность разных классов глюкозоснижающих средств и их комбинаций [7].

Цель работы – проанализировать динамику морфофункционального состояния сердца под влиянием четырех комбинированных режимов гипогликемического лечения СД 2-го типа и ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка.

Методы исследования

Пациенты были ознакомлены с целью исследования, дизайном исследования и добровольно подписали информированное согласие на участие в проекте. В исследование включено 99 пациентов СД 2-го

типа с наличием диастолической дисфункции левого желудочка в возрасте $49,8 \pm 0,3$ лет с длительностью диабета $4,6 \pm 0,5$ года.

Критерии включения: наличие или отсутствие клинических признаков ХСН, установление миокардиальной дисфункции диастолического типа только по результатам ЭхоКГ-исследования при отсутствии жалоб, СД 2-го типа с инсулинрезистентностью (индекс НОМА $>2,77$) и/или гиперинсулинемией, среднетяжелое течение диабета, недостаточный гипогликемический эффект монотерапии метформином, метаболический синдром, сохранная систолическая функция левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$).

Критериями не включения были: наличие в анамнезе или статусе инфаркта миокарда, стенокардия напряжения/покоя, иные причины развития ХСН (ишемические, гипертензивные, тироидные, воспалительные, анемические, медикаментозные, токсические), 2-5-я стадии хронической болезни почек (диабетической нефропатии), застойная сердечная недостаточность, ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $<50\%$), беременность, вторичные причины варианты диабета (стероидный, панкреатогенный, медикаментозный и пр.).

В работе использовали стадию классификацию ХСН по Василенко-Стражеско и NYHA.

Верификацию диагноза СД 2-го типа проводили в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по СД (1999 г.) и Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению диабета.

Методом случайной выборки пациенты были распределены в 4 группы наблюдения, которые были статистически гомогенными по возрасту ($\chi^2=2,1$, $p=0,34$), полу ($\chi^2=0,9$, $p=0,81$), длительности ($\chi^2=1,3$, $p=0,58$) и тяжести диабета ($\chi^2=2,8$, $p=0,16$), наличию клинических проявлений ХСН ($\chi^2=0,1$, $p=0,92$). В группу 1 включено 26 (26,3%) человек, которые получали метформин и гликлазид в стандартных общепринятых дозировках. В группу 2 вошли 25 (25,3%) пациентов, которые получали метформин+производные глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1). В группу 3 включены 23 (23,2%) пациента, которые получали метформин и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). В группу 4 включено 25 (25,3%) пациентов, которые получали метформин и ингибитор натрийглюкозного котранспортера 2 типа

(НГЛТ-2). Базисная кардиопротективная терапия включала ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или сартан, бета-адреноблокатор или ивабрадин, в случае гипертензивного синдрома дополнительно назначался диуретик и/или блокатор медленных кальциевых каналов [8]. Группа контроля состояла из 30 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста.

Инсулинрезистентность устанавливали с помощью гомеостатической модели НОМА (НОМА-IR, ед.) по формуле: инсулин натощак (мЕД/мл) $\times$ глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. При индексе НОМА $>2,77$ пациентов считали инсулинрезистентными.

Эхокардиографическое исследование сердца выполняли на аппарате «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай.

Все изучаемые показатели оценивались до начала лечения, через 3 месяца (период подбора и оптимизации дозировок гипогликемических препаратов) и через 1 год от начала исследования.

Для статистической обработки применялся пакет статистических программ Statistica 6,0. Анализ вида распределения осуществлён с использованием критерия Шапиро-Уилка, по результатам которого определен нормальный тип распределения, а значимость цифровых различий между группами, а также между показателями на этапах обследования в каждой из групп оценивали при помощи критерия Стьюдента для зависимых или не зависимых выборок соответственно. При сравнении качественных показателей применяли критерий χ^2 (Хи-квадрат). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы был принят равным $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходные величины толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд) у больных была статистически достоверно больше, чем в группе контроля (табл.). На фоне продолжительного периода наблюдения в группах 1 и 2 наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение данного показателя на 0,06 см относительно исходных значений. В группах 3 и 4 также был рост этого показателя, однако менее значимый, на 0,02 см. Различия между группами 1-2 и 3-4 составили 0,04 см.

Толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖд) у больных ис-

Таблица.

Динамика Эхо-КГ параметров сердца у больных диастолической дисфункцией левого желудочка на фоне СД 2-го типа на фоне годичной гипогликемической терапии, а также у здоровых

Эхо-КГ параметры	Группы больных				Здоровые
	1-я (n=26)	2-я (n=25)	3-я (n=23)	4-я (n=25)	
МЖПд, см	1,40±0,04 ¹	1,41±0,05 ¹	1,40±0,06 ¹	1,40±0,02 ¹	0,90±0,02
	1,40±0,02 ¹	1,41±0,03 ¹	1,40±0,05 ¹	1,40±0,03 ¹	
	1,46±0,08 ¹⁶	1,46±0,04 ¹⁶	1,42±0,07 ¹²⁴	1,42±0,04 ¹⁵	
ЗСЛЖд, см	1,80±0,02 ¹	1,81±0,04 ¹	1,81±0,05 ¹	1,81±0,06 ¹	1,00±0,01
	1,80±0,03 ¹	1,82±0,02 ¹	1,81±0,04 ¹	1,81±0,03 ¹	
	1,89±0,04 ¹⁶	1,90±0,03 ¹⁶	1,86±0,04 ¹⁶	1,83±0,04 ¹³⁵	
ЛПр, см	4,22±0,09 ¹	4,23±0,08 ¹	4,22±0,07 ¹	4,23±0,06 ¹	3,81±0,08
	4,23±0,05 ¹	4,24±0,04 ¹	4,23±0,06 ¹	4,23±0,04 ¹	
	4,84±0,08 ¹⁶	4,80±0,06 ¹⁶	4,45±0,04 ¹⁴⁶	4,40±0,02 ¹³⁵⁶	
ΔS ЛЖ, %	26,00±1,08 ¹	26,00±1,12 ¹	26,00±1,40 ¹	26,00±1,15 ¹	33,50±1,15
	26,10±0,92 ¹	26,00±0,88 ¹	26,00±1,40 ¹	26,10±1,19 ¹	
	26,20±0,97 ¹	26,10±0,85 ¹	26,20±1,10 ¹	26,30±1,12 ¹	
КСО, мл	57,22±2,20	57,41±2,06	57,30±2,40	57,18±2,24	56,05±2,16
	57,25±1,98	57,48±2,49	57,33±2,06	57,25±2,43	
	59,19±2,50 ¹	59,04±2,15 ¹	58,02±1,90 ¹	57,84±1,88 ³⁵	
КДО, мл	131,90±2,50	131,40±2,59	131,20±2,15	131,70±2,10	130,10±3,13
	131,90±2,40	131,50±2,08	131,10±2,30	131,60±2,02	
	134,40±2,90 ¹	134,00±3,02 ¹	132,10±3,38 ¹²⁴	132,00±2,70 ¹³⁵	
УО, мл	77,90±2,13	77,89±2,16	77,78±2,73	77,74±2,17	78,14±2,10
	77,91±1,92	77,90±2,84	77,70±2,10	77,70±2,14	
	76,03±2,35 ¹	76,05±2,28 ¹	77,25±2,31	77,16±2,80	
ФВ, %	68,11±1,90 ¹	68,20±1,18 ¹	68,24±1,20 ¹	68,80±1,70 ¹	64,17±1,57
	68,12±1,42 ¹	68,15±1,34 ¹	68,20±1,33 ¹	68,77±1,81 ¹	
	66,14±1,80 ¹	66,08±1,33 ¹	67,80±1,50 ¹	67,24±1,10 ¹	

Примечание:

1. В каждой ячейке таблицы с цифровыми показателями отображены этапы исследования: исходно, через 3 месяца и через 1 год;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями у больных группы 1 и 3 статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями у больных группы 1 и 4 статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями у больных группы 2 и 3 статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями у больных группы 2 и 4 статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными исходными показателями и через год статистически достоверны.

ходно статистически достоверно ($p<0,05$) превышала нормативные. В динамике лечения происходило увеличение толщины гипертрофированной задней стенки, что в большей степени было выражено в группах 1-3.

Исходный размер левого предсердия (ЛПр) у больных был достоверно больше, чем в контроле и на фоне лечения продолжал увеличиваться. Вместе с тем, темпы роста его размеров были разными. Так в группе 1 – различия между этапами наблюдения составили 0,62 см, в группе 2 – 0,57, в группе 3 – 0,23, в группе 4 – 0,17 см.

Фракция укорочения переднезаднего размера левого желудочка (ΔS) была статистически меньше, чем у здоровых ($p<0,05$) и в процессе динамического обследования

не изменялась.

Конечный систолический объем (КСО) при исходном измерении оказался тенденционно ($p>0,05$) больше контроля и в динамике наблюдения значимо увеличился ($p<0,05$) в группе 1 и 2. В группе 3 имела место лишь тенденция его роста ($p>0,05$). В группе 4 КСО оставался без перемен ($p>0,05$).

Конечный диастолический объем (КДО) при исходном определении был тенденционно больше, чем у здоровых людей ($p>0,05$). На фоне лечения КДО статистически значимо ($p<0,05$) вырос в группе 1 и 2 и тенденционно ($p>0,05$) в группах 3 и 4.

Величина ударного объема (УО) при исходном расчете была тенденционно ниже ($p>0,05$), чем в группе здоровых. В про-

цессе динамического наблюдения во всех группах больных статистически значимых изменений не установлено.

Фракция выброса (ФВ) исходно была статистически достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контроле. В группах 1 и 2 ее величина достоверно снизилась ($p < 0,05$), а в группах 3 и 4 только тенденционно ($p > 0,05$).

За минувшие десятилетия развития диабетологии, многие, ранее считавшиеся незыблемыми концепции патогенеза ХСН при СД, претерпели существенные изменения [10, 12]. Формирование ХСН при СД 2-го типа принято рассматривать с позиции как классических, так и не классических подходов. С одной стороны, ХСН при диабете имеет четко очерченных рамки марко- и микроангиопатии, а с другой – вовлечения других висцеральных органов. Так, нарушение функции почек, обусловленное СД 2-го типа, приводит к метаболическим и системным нарушениям, независимо от других патологических процессов активизирует симпатическую часть вегетативной нервной системы, системное воспаление и последующую дисфункцию микроваскулярного русла [11].

Формирование диабетической кардиомиопатии происходит за счет трех основных патофизиологических механизмов:

- ускоренного атеросклеротического поражения коронарных артерий (вследствие усиления пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимулирования процессов воспаления, тромбообразования, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии) с повышенным риском ишемии миокарда (из-за повышенной уязвимости атеросклеротических бляшек), развитием инфаркта, постинфарктного ремоделирования левого желудочка с последующим каскадом нарушений, приводящих к развитию ишемической кардиомиопатии;

- повышенной предрасположенности к развитию гипертрофии и усилению процессов фиброобразования миокарда, что способствует увеличению жесткости миокарда, нарушению процессов расслабления и нарастанию диастолических нарушений левого желудочка;

- созданию условий для нарушения энергетического баланса миокардиоцитов вследствие дефектов утилизации глюкозы и свободных жирных кислот, формированием липотоксичности, усилением апоптоза и, в конечном итоге, развитием систолической дисфункции [13, 14].

Следствием данных процессов является усиление жесткостных процессов ми-

окарда и артерий, ухудшение их эластичности, активации гипертрофии и фиброза, что на определенном этапе болезни приводит к появлению ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка [14].

Равнозначными процессами в патофизиологии такого варианта ХСН при диабете признаются накопление конечных продуктов гликирования и дисфункция микроциркуляции [1]. Диастолическая дисфункция левого желудочка, обнаруживаемая у 75% пациентов, начиная с ранних этапов СД 2-го типа, связана со специфическим воздействием самого диабета [2]. Основными механизмами ее формирования являются глюкозотоксичность в сочетании с инсулинрезистентностью и гиперинсулинемией.

Прогрессивное увеличение конечного диастолического давления способствует трансформации диастолической дисфункции в систолическую недостаточность левого желудочка с развитием классической картины ХСН.

Базисная терапия синдрома ХСН при диабете не имеет существенно отличия от лечения такового у больных без диабета [16]. Так, общепринято, что ингибиторы АПФ показаны при СД 2 типа и ХСН [17], поскольку доказано их положительное влияние на течение и прогноз заболевания. Сартаны должны применяться в качестве альтернативы ингибиторам АПФ [7]. Для лечения больных с систолической дисфункцией левого желудочка, в том числе с СД, в дополнение к ингибиторам АПФ либо сартанами должны быть назначены бета-адреноблокаторы. Препаратом выбора в таких ситуациях является карведилол, который, в отличие от всех других бета-адреноблокаторов, даже улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину. Спиринолактон и эплеренон не выявили значимых различий в уменьшении смертности больных с СД 2 типа и без него [1]. Влияние диуретиков на смертность больных с ХСН не доказана. Вместе с тем, диуретики в определенной степени являются антагонистами нейрогуморальных модуляторов.

Относительно воздействия разных классов глюкозоснижающих препаратов, применяемых при СД 2-го типа. Ингибиторы ДПП-4 достаточно известны практическим врачам и все шире используются в терапии СД 2-го типа. Они обладают глюкозоснижающей эффективностью, высокой безопасностью, возможностью физиологическим путем регулировать функцию не только β -, но и α -клеток, а также низкой

вероятностью гипогликемии. Влияние их на частоту госпитализаций по поводу ХСН оказалось в целом нейтральным [2].

Препараты принципиально нового класса – ингибиторы НГЛТ-2. Известно о высокой эффективности глифлозинов в контроле гликемии как при монотерапии, так и в комбинации с большинством других глюкозоснижающих средств [9]. В настоящее время предпочтение отдают комбинации метформина с агонистами ГПП-1 экзенатиду и лираглутиду, а также с селективными ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа/глифлозинами (эмпаглифлозину и канаглифлозину), обладающих доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами у больных с атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями.

Препаратом первого ряда для лечения диабета при сердечной недостаточности, особенно у лиц с избыточной массой тела, на фоне инсулинрезистентности и гиперинсулинемии является метформин [15]. И хотя механизм его действия до сих пор не известен, он улучшает чувствительность к инсулину, уменьшает производство глюкозы в печени и увеличивает поглощение глюкозы скелетными мышцами. Показано, что метформин способствовал достоверному снижению случаев смерти по кардиоваскулярным причинам, а также частоты развития инфаркта миокарда у больных СД 2-го типа с инсулинрезистентностью [4]. Его прием ассоциирован с более низким уровнем смертности, что дает возможность рекомендовать метформин в качестве препарата выбора лечения больных СД 2-го типа и ХСН на фоне явной либо скрытой (бессимптомной) ишемической болезни сердца (ИБС) [3].

Основным эффектом препаратов из группы сульфонилмочевины является гиперинсулинемия, что реализуется стимуляцией секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и снижением его печеночного клиренса [10]. Контролируемых исследований, посвященных эффектам производных сульфонилмочевины у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с ХСН не проводилось. Традиционно считается, что представители этого класса негативно воздействуют на сократительные показатели миокарда.

Интернациональные исследования, посвященные безопасности глинидов не проводились, однако по результатам не контролируемых исследований известно, что тиазолидиндионы усиливают задержку жидкости и симптомы сердечной

недостаточности. Так, пиоглитазон продемонстрировал 6% увеличение риска госпитализаций вследствие ХСН, арозиглитазон увеличивал риск развития ХСН [15].

Ограничением в применении ингибитора альфаглюкозидазы – акарбозы может служить частое возникновение желудочно-кишечных побочных эффектов. Данные о сердечно-сосудистой безопасности этого препарата у пациентов с ХСН отсутствуют [7].

Перспективными для лечения диабета при сердечной недостаточности могут быть аналоги ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4, но о их позитивных эффектах при ХСН свидетельствуют немногие клинические исследования.

Аналоги ГПП-1 является пептидом, стимулирующим постпрандиальную секрецию инсулина и ингибирующим высвобождение глюкагона [13]. Учитывая патогенез ХСН при диабете, заключающийся в развитии инсулинрезистентности миокарда, предполагается, что ГПП-1, улучшающие чувствительность к инсулину, возможно, могут обладать преимуществами у пациентов с ХСН, поскольку могут стимулировать сократимость и хронотропность. К тому же, один из представителей этого класса лираглутид продемонстрировал нейтральность по влиянию на смертность, частоту госпитализаций вследствие ХСН и сократительную функцию миокарда.

Помимо гипогликемического эффекта, агонисты рецепторов ГПП-1 замедляют эвакуацию желудочного содержимого, снижают аппетит и уменьшают массу тела, что является весьма важным, особенно на начальных этапах диабета. Недостатками препаратов является подкожное введение, а также высокая стоимость.

Глифлозины являются единственным классом препаратов с независимым от инсулина механизмом действия. Они препятствуют реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, индуцируя/усиливая глюкозурию и уменьшение массы тела, уменьшают реабсорбцию натрия в почках, усиливая натрийурез и сокращение объема циркулирующей крови, снижение преднагрузки, а также снижение артериального давления и уменьшение постнагрузки [4]. Ингибирование НГЛТ2 может привести к снижению активности симпатической вегетативной нервной системы, гиперактивность которой является центральным звеном патогенеза ХСН. Для ингибиторов НГЛТ-2 характерно снижение концентрации мочевой кислоты (в среднем на 5,9-17,8%), которое зависит

от выраженности, лекарственно-индуцируемой гликозурии, а не от концентрации препарата в крови [9]. В первые 1-3 недели применения глифлозинов возможно транзитное снижение клубочковой фильтрации с последующим ее восстановлением и долгосрочной стабилизацией, что сопровождается транзитным повышением уровня креатинина. Следует учесть, что у больных со значительным снижением почечной функции выше риск развития нежелательных эффектов (повышения концентраций креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона, гиповолемии и артериальной гипотензии), что является важным моментом именно у больных ХСН. Крайне важной является способность глифлозинов влиять на баланс между тоном приносящей и выносящей артериол клубочка и восстанавливать тубулогломерулярную обратную связь, что способствует снижению внутриклубочкового давления.

Рациональными комбинациями сахароснижающих препаратов в отношении компенсации углеводного обмена считаются: метформин + препарат сульфонилмочевины; метформин + ингибитор ДПП-4; метформин + аналог ГПП-1.

В отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий и/или кардиоваскулярной смерти предпочтительны такие комбинации: метформин с агонистами ГПП-1 (экзенатид и лираглутид) и метформин с глифлозинами (эмпаглифлозином и канаглифлозином) [9].

НГЛТ-2 показали значимые преимущества у пациентов с ХСН, в том числе на фоне ИБС, однако у пожилых людей назначаются осторожно, поскольку имеются ограничения по возрасту, связанные с риском развития гиповолемии и ортостатической гипотонии.

У больных с ХСН без диабета со сниженной систолической функцией левого желудочка или с высоким риском ее развития рекомендуется использовать в составе терапии ингибиторы НГЛТ-2.

Выводы

1. У больных СД 2-го типа и ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка установлены признаки ремоделирования миокарда в виде гипертрофии левого желудочка, дилатации левого предсердия, снижения ΔS .

2. Годичная терапия метформином с гликлазидом и метформином с ГПП-1 продемонстрировала дальнейшее прогрессирование гипертрофических и дилатационных процессов левых отделов сердца, что

суммарно приводило к достоверному снижению сократительной функции левого желудочка.

3. При применении метформина с производными ДПП-4 отмечено торможение гипертрофических процессов при неизменных систолических параметрах левого желудочка.

4. Терапия метформином с производными НГЛТ-2 обладает комплексом кардиопротективных эффектов, проявляющихся в виде стабилизации гипертрофических процессов и темпов прогрессирования ХСН.

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, V.R. Miminoshvili,
Yu.S. Palamarchyk

DYNAMICS OF THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE HEART IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON THE BACKGROUND OF DIFFERENT REGIMENS OF COMBINED GLUCOSE-REDUCING THERAPY

Abstract. The analyzed the dynamics of the morphofunctional state of the heart under the influence of four combined modes of hypoglycemic treatment of type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle. The patients were informed about the purpose and design of the study and voluntarily signed an informed consent to participate in the project. The study included 99 patients with type 2 diabetes with preserved systolic function of the left ventricle at the age of 49.8 ± 0.3 years with a duration of diabetes of 4.6 ± 0.5 years. By random sampling, patients were divided into 4 observation groups, which were statistically homogeneous in age ($\chi^2=2.1$, $p=0.34$), gender ($\chi^2=0.9$, $p=0.81$), duration ($\chi^2=1.3$, $p=0.58$) and severity of diabetes mellitus ($\chi^2=2.8$, $p=0.16$), the presence of clinical manifestations of chronic heart failure ($\chi^2=0.1$, $p=0.92$). Group 1 included 26 (26.3%) people who received metformin and gliclazide. Group 2 included 25 (25.3%) patients who received metformin + glucagon-like peptide-1 derivatives. Group 3 included 23 (23.2%) patients who received metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Group 4 included 25 (25.3%) patients who received metformin and an sodium glucose transporter-2 inhibitor. Basic cardioprotective therapy included an angiotensin converting enzyme inhibitor or sartan, a beta-blocker or ivabradine; in case of hypertensive syndrome, a diuretic and/or slow calcium channel blocker was additionally prescribed. The control group consisted of 30 practically healthy people of the same sex and age.

Echocardiographic examination of the heart was performed using the «Sonoscape S22» apparatus, «Sonoscape Co», China. All studied parameters were evaluated before the start of treatment, after 3 months (the period of selection

and optimization of dosages of hypoglycemic drugs) and after 1 year from the start of the study. For statistical processing, the statistical software package Statistica 6.0 was used.

The initial values of the thickness of the interventricular septum in diastole in patients were statistically significantly greater than in the control group. Against the background of a long observation period in groups 1 and 2, there was a statistically significant ($p < 0.05$) increase in this indicator by 0.06 cm relative to the initial values. In groups 3 and 4 there was also an increase in this indicator, but less significant, by 0.02 cm. The differences between groups 1-2 and 3-4 were 0.04 cm.

The thickness of the posterior wall of the left ventricle in diastole in patients initially statistically significantly ($p < 0.05$) exceeded the normative ones. In the dynamics of treatment, there was an increase in the thickness of the hypertrophied posterior wall, which was more pronounced in groups 1-3.

The initial size of the left atrium in patients was significantly larger than in controls and continued to increase during treatment. However, the growth rates of its size were different. So in group 1 – the differences between the stages of observation were 0.62 cm, in group 2 – 0.57, in group 3 – 0.23, in group 4 – 0.17 cm.

The fraction of shortening of the anteroposterior size of the left ventricle was statistically less than in healthy people ($p < 0.05$) and did not change during the dynamic examination.

The end systolic volume at the initial measurement turned out to be more trendy ($p > 0.05$) than the control and increased significantly ($p < 0.05$) in the follow-up dynamics in groups 1 and 2. In group 3, there was only a tendency of its growth ($p > 0.05$). In group 4 remained unchanged ($p > 0.05$).

End-diastolic volume at baseline was tended to be greater than in healthy individuals ($p > 0.05$). During treatment, increased statistically significantly ($p < 0.05$) in groups 1 and 2 and trended ($p > 0.05$) in groups 3 and 4.

The value of stroke volume in the initial calculation was trendingly lower ($p > 0.05$) than in the healthy group. In the process of dynamic observation in all groups of patients, no statistically significant changes were found.

The ejection fraction was initially statistically significantly higher ($p < 0.05$) than in the control. In groups 1 and 2, its value significantly decreased ($p < 0.05$), and in groups 3 and 4 it only trended ($p > 0.05$).

Thus, in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle, signs of myocardial remodeling were found in the form of left ventricular hypertrophy, left atrial dilatation, and a decrease in ΔS . Year-long therapy with metformin with gliclazide and metformin with glucagon-like peptide-1 derivatives contributed to the

progression of hypertrophic and dilated processes of the left atrium and ventricle, which in total led to a significant decrease in the contractile function of the left ventricle. When using metformin with dipeptidyl peptidase-4 derivatives, inhibition of left ventricular hypertrophy was noted with unchanged systolic parameters. Metformin therapy with sodium glucose transporter-2 derivatives has a complex of cardioprotective effects, manifested in the form of stabilization of hypertrophic processes and the rate of progression of chronic heart failure.

Key words: dynamics, morphofunctional state of the heart, combined glucose-lowering therapy, chronic heart failure with preserved left ventricular systolic function, type 2 diabetes mellitus.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багрий А.Э., Сунрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25(4). – С. 79-85.
2. Галстян Г.Р., Гиляров М.Ю. Сердечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: влияние антидиабетической терапии // Сахарный диабет. – 2016. – №19(3). – С. 229-236.
3. Денисова А.Г., Татарченко И.П., Позднякова Н.В. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете: обоснование выбора терапии // Курортная медицина. – 2016. – №2. – С. 26-30.
4. Друк И.В., Кореннова О.Ю. Сахарный диабет и сердечная недостаточность // Лечащий врач. – 2016. – №3. – С. 10-19.
5. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Дубовик А.В., Игнатенко Т.С., Дзюбан А.С., Рыбалко Г.С., Туманова С.В., Колычева О.В., Джоджуа Р.А., Федорченко А.А., Алагос Ю.В. Влияние разных терапевтических режимов на клинические и электрокардиографические показатели у больных безболевой ишемией миокарда на фоне сахарного диабета 2-го типа // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – №3. – С. 210-218.
6. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Зубрицкий К.С., Паламарчук Ю.С., Белевцова Э.Л. Влияние разных режимов терапии на проявления аритмического синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – №4. – С. 49-56.
7. Игнатенко Г.А., Барий А.Э., Приколота О.А., Приколота А.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А., Годовиченко Е.Э. Сравнение эффективности лосартана и комбинации валсартана/сикубитрила у

- лиц с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Практическая медицина. – 2022. – №5. – С. 68-72.
8. Игнатенко Г.А., Барий А.Э., Сабельникова Я.С., Аршавская И.А., Голодников И.А., Андрусyak А.Ю. Выбор гипотензивной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Практическая медицина. – 2022. – №5. – С. 7-12.
 9. Игнатенко Г. А., Багрий А.Э., Приколота О.А., Приколота А.В., Могилевская К.Э. Сахароснижающая терапия и течение постковидного синдрома. Есть ли связь? // Архив внутренней медицины. – 2023. – №2(70). – С. 129-135.
 10. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов? // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №23(8). – С. 79-91.
 11. Сваровская А.В., Гарганеева А.А. Сахарный диабет 2 типа и сердечная недостаточность – современный взгляд на механизмы развития // Сахарный диабет. – 2022. – №3. – С. 267-274.
 12. Cavender M.A., Steg P.G., Smith S.C. et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death // Circulation. – 2015. – Vol.132(10). – P. 923-931.
 13. Cubbon R.M., Adams B., Rajwani A. et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology // Diab. Vasc. Dis. Res. – 2013. – Vol.4. – P. 330-336.
 14. Guglin M., Lynch K., Krischer J. Heart failure as a risk factor for diabetes mellitus // Cardiology. – 2014. – Vol.129(2). – P. 84-92.
 15. Li L., Providencia R., Mu N. et al. Association of metformin monotherapy or combined therapy with cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes mellitus // Cardiovascular Diabetology. – 2021. – Vol.30. – P. 112-115.
 16. Trachanas K., Kevos S., Ideris S. et al. Diabetic cardiomyopathy: From Pathophysiology to Treatment // Hellenic J. Cardiol. – 2014. – Vol.55. – P. 411-421.
 17. Wierzbza W., Karnafel W., Śliwczyński A. et al. Diabetes mellitus and congestive heart failure: the prevalence of congestive heart failure in patients with and without diabetes in Poland // Arch. Med. Sci. – 2021. – Vol.3. – P. 646-651.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У КРЫС С МОДЕЛЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней

²Кафедра трансплантологии и клинической лабораторной диагностики

Реферат. В работе были изучены изменения лейкограммы и времени свертывания крови крыс до и после введения гамма-аминомасляной кислоты на фоне развития ревматоидного артрита. Было обнаружено, что ревматоидный артрит приводит к росту уровня лимфоцитов, тогда как уровни эозинофилов, моноцитов и нейтрофилов снижаются. Время свертывания на фоне аутоиммунной патологии также сокращалось. В результате многократного курсового введения испытуемым крысам подкожно гамма-аминомасляной кислоты лейкоцитарная формула показала тенденцию к нормализации в основном за счет снижения уровня лимфоцитов. При этом у самок процессы восстановления исходных значений параметров лейкограммы были более выражены. Время свертывания крови у самцов опытной группы сокращалось до уровня, более низкого, чем у интактных особей, а у самок не изменялось по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения лейкограммы в качестве чувствительного маркера развития аутоиммунной патологии. Применение гамма-аминомасляной кислоты позитивно отражалось на показателях белой крови в основном у самок и не имело ярко выраженного воздействия на изучавшийся показатель гемостаза.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лейкоцитарная формула, гамма-аминомасляная кислота, время свертывания крови, крысы.

Одним из распространенных системных аутоиммунных заболеваний (САЗ) на сегодняшний день является ревматоидный артрит (РА), имеющий широкую географию распространения и поражающий около 2% взрослого работоспособного населения, в большей степени женского, в возрасте 35-55 лет. Хроническое прогрессирующее течение заболевания, сопутствующая пожизненная терапия сопровождаются развитием многочисленных осложнений и побочных эффектов, проявляющихся в нарушениях сна, эмоциональной лабильности, физическом

дискомфорт и значительном ограничении функциональных возможностей, связанных с прогрессирующим болевым синдромом [6, 30]. Высокая инвалидизация больных РА (свыше 70%) объясняет необходимость проведения исследований, посвященных изучению этиологии этого заболевания, особенностей течения, возможностей терапии, а также факторов, влияющих на качество жизни [20].

Невзирая на многочисленные исследования, РА по-прежнему остается заболеванием с малоизученными этиопатогенезом и причинами манифестации. РА относят к аутоиммунным патологиям, приводящим к тяжелым полиорганным изменениям соединительной ткани вследствие развития воспалительного процесса, влекущим за собой деформацию пораженных суставов. Потеря подвижности, быстрая утомляемость и изнуряющий болевой синдром являются наиболее часто встречающимися жалобами пациентов при хроническом РА. В дальнейшем, без своевременной диагностики и лечения, развиваются тяжелые системные внесуставные осложнения, такие как ревматоидный васкулит, гломерулонефрит, перикардит, плеврит, поражение глаз и другие [13]. В крови зачастую наблюдаются повышение скорости оседания эритроцитов, лейкоцитоз, нейтропения, тромбоцитоз, анемия [9, 21]. Каждая из перечисленных патологий сама по себе значительно утяжеляет состояние пациента, а в сочетании способна привести к инвалидности или летальному исходу.

С точки зрения патофизиологии, САЗ невозможно рассматривать вне контекста существования единой нейроиммуноэндокринной (или более расширенно психонейроиммуноэндокринной) системы, учение о которой является сформировавшимся самостоятельным направлением биологии и медицины [17]. Нейроэндокринные

© Г.А. Игнатенко, Д.Ю. Кустов

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

медиаторы могут избирательно модулировать иммунную систему, влияя на пролиферацию иммунокомпетентных клеток и продукцию ими цитокинов. Выявлены механизмы обратной связи иммунной и нейроэндокринной систем, реализуемые посредством медиаторов иммунной системы, в первую очередь цитокинов [17].

Нейропептиды и нейромедиаторы контролируют стрессиндуцированные изменения иммунной системы, а также опосредуют интегративное взаимодействие иммунной и нервной систем, изменяя, в частности, уровни субпопуляций циркулирующих лимфоцитов и эозинофилов и, соответственно, цитокинов [17]. Подтверждена роль нейропептидов и нейромедиаторов в процессах репарации кожи при инфекционно-воспалительных, аутоиммунных и аллергических заболеваниях [7].

В последнее время доказана роль центральных нейромедиаторных (серотонинергической, ГАМК-ергической и дофаминергической) систем в регуляции функционирования иммунной системы. Установлено, что на мембране иммунокомпетентных клеток имеются специфические рецепторы к глутамату, дофамину, серотонину, гаммааминомасляной кислоте (ГАМК) и др. [2, 17, 18]. Установлено, что активация ГАМК-ергической и дофаминергической систем способствует повышению иммунологической реактивности, в то время как стимуляция серотонинергической системы вызывает снижение иммуногенеза. При этом реализация иммуномодулирующего действия нейромедиаторных систем возможна только при целостности гипоталамо-гипофизарного комплекса [3, 17].

Все это говорит о необходимости развития нейроиммунофармакологии, направленной на поиск веществ, участвующих в регуляции нейроиммунных взаимодействий, одним из факторов которых является ГАМК-ергическая система.

Исследование роли нервной системы в регуляции иммуногенеза с помощью ГАМК представляет не только теоретический, но и практический интерес. С одной стороны, проведение такого рода работ направлено на решение фундаментальных задач, касающихся определения механизмов нейроиммунных взаимодействий. С другой стороны, полученные данные могут способствовать отработке новых способов лечения нейроиммунной патологии с использованием препаратов, обладающих комбинированным воздействием на им-

мунную и нервную системы.

Целью нашей работы было изучение показателей лейкограммы и свертываемости крови при длительном применении ГАМК в условиях развития ревматоидного артрита у самцов и самок крыс, а также обсуждение психонейроиммуноэндокринных механизмов патогенеза заболевания.

Методы исследования

Эксперименты проводили на половозрелых самцах и самках белых крыс массой 250-300 граммов, разделенных на 3 равновеликие группы по 20 животных в каждой (10 самок и 10 самцов). В первую группу входили интактные особи (И), во вторую – крысы с моделью РА (РА) и в третью – опытные животные, которым вводили ГАМК (РА-ГАМК). Всех животных содержали в виварии в условиях фоторежима 12L/12D, постоянной температуры и влажности воздуха при свободном доступе к воде и стандартном рационе питания. Исследования проводили в первой половине дня (08⁰⁰-13⁰⁰) с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными. При осуществлении данной работы выполнены правила европейской конвенции по защите позвоночных животных и общие требования директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях [4].

Моделирование РА осуществляли по оригинальной методике [15]. Животным однократно парентерально вводили суспензию коллагена II типа. Кроме того, в разные части тела крыс однократно вводили полный адъювант Фрейнда и бычий сывороточный альбумин. Формирование проявлений РА наблюдалось с 15-х по 30-е сутки после введения и подтверждалось серопозитивной реакцией на ревматоидный фактор. Затем экспериментальным животным с моделью РА в течение длительного времени (3 месяца ежедневно) подкожно вводилась ГАМК в дозировке 4 мг/кг массы тела.

Исследование лейкоцитарной формулы проводили в последний месяц эксперимента, в среднем из расчета 3 мазка на крысу (n=30 для каждой группы одного пола). Кровь брали из хвостовой вены стандартным методом [5]. Мазок крови фиксировали в метаноле и окрашивали азур-эозином по Романовскому-Гимзе, после чего подсчитывали различные формы лейкоцитов (на 100 клеток) при масляной

иммерсии под бинокулярным микроскопом при увеличении 1×1000 [16]. Время свертывания крови определялось по методу Бюркера [12].

Анализ результатов наблюдений проводили при помощи программ Excel и MedStat [11]. Для обработки данных, полученных в процессе исследования, применялись методы описательной статистики: вычислялось значение среднего арифметического ($\bar{X}$) и стандартного отклонения (σ). Нормальность распределения определялась по W-критерию Шапиро-Уилка. При сравнении двух выборок нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента, в остальных случаях – W-критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Учитывая, что иммунная и кроветворная системы тесно взаимосвязаны и оценка лейкопоэз модулирующей активности фармакологических средств является подтверждением наличия иммуотропного действия, мы посчитали актуальным изучить способность ГАМК корректировать РА-индуцированные изменения показателей лейкограммы.

В ходе эксперимента были обнаружены существенные колебания значений параметров белой крови как между экспериментальными группами, так и между самцами и самками в разных группах. Так, при анализе уровня палочкоядерных нейтрофилов (ПН) был выявлен половой диморфизм у интактных животных (рис. 1). Количество ПН у самцов составило $1,5\pm 1,5\%$, а у самок достоверно ($W=597,5/p<0,001$) больше – $3,4\pm 1,0\%$. После формирования РА разница в уровне ПН между самцами и самками нивелируется ($W=811,5/p=0,111$) – $1,5\pm 1,3\%$ и $1,0\pm 1,1\%$ соответственно. При этом отсутствует раз-

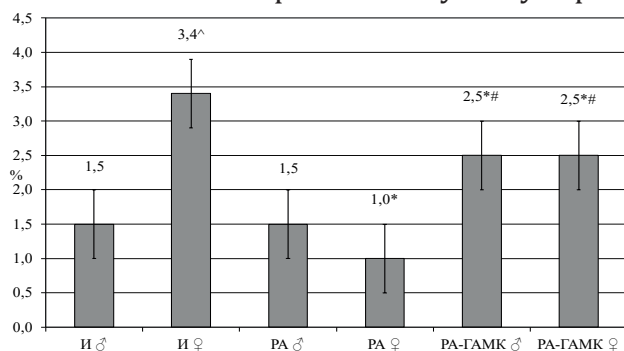


Рис. 1. Изменение уровня ПН в периферической крови самцов и самок крыс в ходе эксперимента. Примечание: * – различия достоверны при сравнении с интактной группой, # – различия достоверны при сравнении с контролем, ^ – различия достоверны при сравнении между самцами и самками.

ница между интактными и иммунизированными самцами ($W=900,5/p=0,825$), но присутствует между самками групп И и РА ($W=533,0/p<0,001$).

Применение ГАМК способствовало увеличению уровня ПН как у самцов ($2,5\pm 1,9\%$), так и у самок ($2,5\pm 1,0\%$). Разница между ними была недостоверной ($W=876,5/p=0,560$). При этом значения данного показателя у самцов группы РА-ГАМК были достоверно выше, чем в группе И ($W=765,0/p=0,024$) и группе РА ($W=769,5/p=0,028$). В группе самок РА-ГАМК они также достоверно превышали таковые в группах И ($W=723,0/p=0,003$) и РА ($W=618,0/p<0,001$).

Количество сегментоядерных нейтрофилов (СН) достоверно ($p<0,001$) снижалось с $31,2\pm 5,6\%$ до $11,0\pm 3,7\%$ у самцов с моделью РА и с $31,9\pm 6,4\%$ до $16,6\pm 3,8\%$ у аналогичных самок (рис. 2). При этом разница между полами у интактных животных отсутствовала ($p=0,640$), но наблюдалась в группе крыс с моделью РА ($p<0,001$).

В группе самцов РА-ГАМК происходило

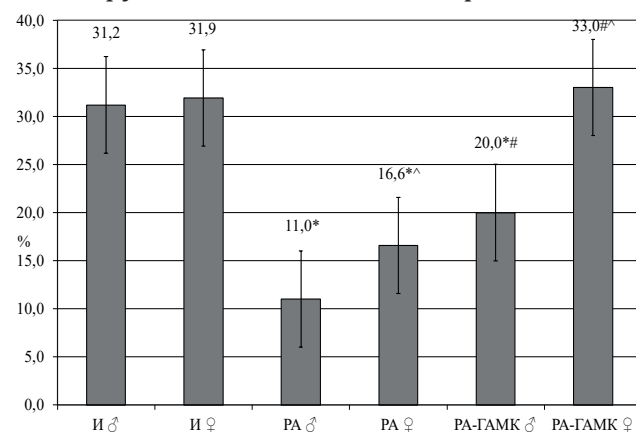


Рис. 2. Изменение уровня СН в периферической крови самцов и самок крыс в ходе эксперимента. Примечание: то же, что в рис. 1.

увеличение количества СН до $20,0\pm 4,2\%$, что было достоверно ($p<0,001$) выше, чем у крыс с РА, но ниже ($p<0,001$), чем у интактных особей. В группе самок РА-ГАМК наблюдалось восстановление исходного уровня СН ($33,0\pm 2,0\%$) практически неотличимо от здоровых самок ($W=898,5/p=0,806$) и существенно выше, чем у самок группы РА ($W=465,0/p<0,001$). В отношении данного показателя между самцами и самками группы РА-ГАМК отмечено достоверное различие ($W=465,0/p<0,001$).

На следующем рисунке представлены данные изменения уровня эозинофилов у самцов и самок крыс с моделью РА до и после терапии ГАМК (рис. 3). У интактных самцов значения данного показателя были достоверно ($W=590,0/p<0,001$) ниже,

чем у самок и составили $1,7 \pm 1,7\%$ против $4,1 \pm 1,2\%$ соответственно. При этом, моделирование РА не приводило к значимому изменению этого параметра лейкограммы у самцов ($1,1 \pm 1,0\%$ при $W=849,0/p=0,313$), но достоверно ($W=495,0/p<0,001$) снижалось у самок до $1,1 \pm 1,0\%$. Гендерной разницы показателя в этой группе не наблюдалось ($W=900,0/p=0,815$).

Применение ГАМК способствовало

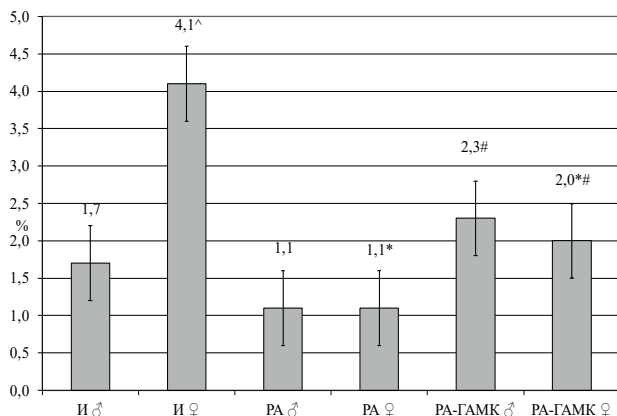


Рис. 3. Изменение уровня эозинофилов в периферической крови самцов и самок крыс в ходе эксперимента.

Примечание: то же, что и в рис. 1.

восстановлению исходного уровня эозинофилов у самцов ($2,3 \pm 2,3\%$ при $W=850,0/p=0,326$), что было достоверно выше, чем у самцов группы РА ($W=786,0/p=0,049$). У самок группы РА-ГАМК также отмечено повышение уровня эозинофилов до $2,0 \pm 1,0\%$, что было достоверно ($W=696,0/p<0,001$) выше, чем у самок с моделью РА, но ниже ($W=551,5/p<0,001$), чем у интактных особей того же пола. Разница между самцами и самками в опытной группе отсутствовала ($W=882,0/p=0,616$).

Сходная тенденция наблюдалась нами при анализе уровня моноцитов (рис. 4). Моделирование РА самцам крыс достоверно ($W=781,5/p=0,040$) снижало значения данного показателя с $1,8 \pm 1,8\%$ до $0,9 \pm 0,9\%$, а терапия ГАМК восстанавливала их до $2,6 \pm 2,4\%$, что было достоверно ($W=725,5/p=0,004$) выше, чем в группе РА и не отличалось от установленной нормы ($W=839,0/p=0,252$).

У самок после развития патологии наблюдалось резкое ($W=476,0/p<0,001$) снижение уровня моноцитов с $5,9 \pm 1,5\%$ до $1,0 \pm 1,2\%$, а после применения ГАМК происходило незначительное, но достоверное ($W=650,0/p<0,001$) увеличение значений показателя до $2,2 \pm 0,8\%$, что, однако, оставалось существенно ниже исходного уровня ($W=489,0/p<0,001$).

Половой диморфизм в уровне моноцитов между наблюдался нами только у

интактных животных ($W=519,5/p<0,001$). В группах РА и РА-ГАМК он отсутствовал ($W=906,0/p=0,888$ и $W=892,5/p=0,733$ соответственно).

На рисунке 5 показаны изменения ко-

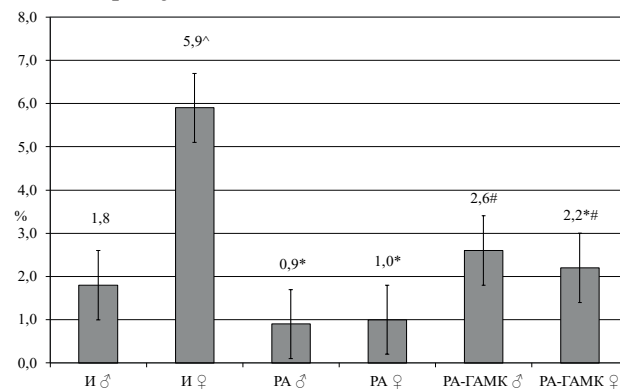


Рис. 4. Изменение уровня моноцитов в периферической крови самцов и самок крыс в ходе эксперимента.

Примечание: то же, что и в рис. 1.

личества лимфоцитов у самцов и самок в ходе эксперимента. Так у интактных самцов значения этого параметра белой крови составили $63,8 \pm 6,0\%$, а у самок достоверно ($p<0,001$) ниже – $54,7 \pm 6,0\%$. Моделирование РА приводило к повышению уровня лимфоцитов как у самцов ($p<0,001$), так и у самок ($p<0,001$) достигая $85,4 \pm 4,6\%$ и $80,1 \pm 4,7\%$ соответственно. Тенденция более низких значений показателя у самок по сравнению с самцами в этой группе сохранялась ($p<0,001$).

В группе самцов РА-ГАМК количество

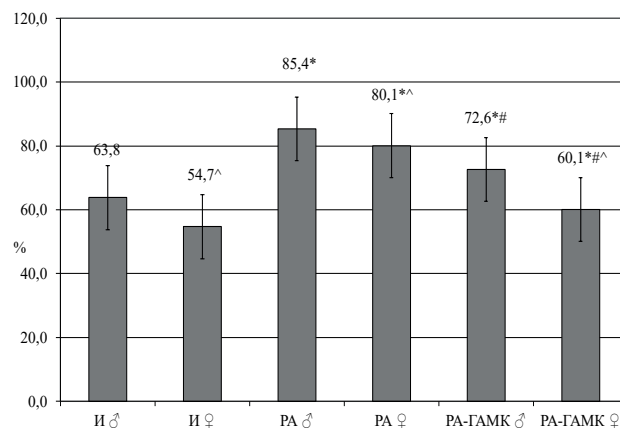


Рис. 5. Изменение уровня лимфоцитов в периферической крови самцов и самок крыс в ходе эксперимента.

Примечание: то же, что и в рис. 1.

лимфоцитов составило $72,6 \pm 5,4\%$, что было достоверно ($p<0,001$) ниже, чем в группе РА, но превышало ($p<0,001$) исходные значения. Аналогичную картину наблюдали у самок группы РА-ГАМК: $60,1 \pm 2,2\%$ было выше ($p<0,001$) нормы, но ниже ($p<0,001$), чем у контрольных животных. Разница между самцами и самками в опытной группе также сохранялась

($p < 0,001$).

Помимо лейкоцитарной формулы нами было исследовано время свертывания крови (рис. 6). У интактных самцов и самок значения данного показателя существенно не отличались ($W=895,5/p=0,773$) составляя $114,5 \pm 18,5$ сек. и $118,5 \pm 26,9$ сек. соответственно. И у самцов, и у самок крыс после развития РА происходило резкое сокращение времени свертывания до $74,0 \pm 8,5$ сек. ($p < 0,001$) и $61,3 \pm 9,0$ сек. ($W=465,0/p < 0,001$) соответственно. При этом отмечена гендерная разница по этому показателю в данной группе ($p < 0,001$).

У самцов группы РА-ГАМК наблюдалось

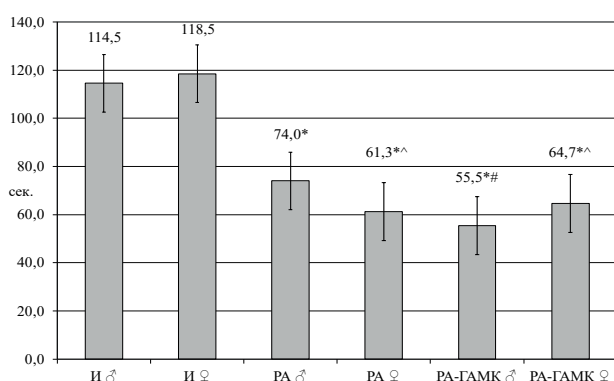


Рис. 6. Изменение времени свертывания крови у крыс в ходе эксперимента.

Примечание: то же, что и в рис. 1.

еще большее сокращение времени свертывания до $55,5 \pm 7,7$ сек., что было ниже значений этого параметра в группах И и РА ($p < 0,001$). У самок крыс после терапии ГАМК не наблюдалось изменений во времени свертывания по сравнению с контролем ($W=808,5/p=0,112$), составляя $64,7 \pm 1,6$ сек. Это значение было существенно ($p < 0,001$) ниже установленной нормы. Так же следует отметить наличие достоверной разницы в значениях данного показателя в этой группе между самцами и самками ($W=568,5/p < 0,001$).

На сегодняшний день в научных исследованиях описано модулирующее влияние ГАМК и ее производных на иммунную систему, ее способность восстанавливать метаболическую функцию лейкоцитов, а также улучшать взаимодействие между Т- и В-клеточными звеньями иммунного ответа [1, 23]. Существуют сведения о том, что ГАМК-ергическая система является неотъемлемой частью нейроиммунномодулирующей системы всего организма в целом [18]. При этом доказано, что реализация иммуноактивных свойств ГАМК-ергических веществ опосредуется и через центральные механизмы, и через прямое влияние на соответствующие рецепторы клеток, участвующих в иммунном отве-

те [8]. Так, например, выяснено, что ГАМК может играть роль в подавлении механизмов, которые приводят к выработке провоспалительных агентов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6 и матриксная металлопротеиназа 3 [27]. ГАМК-R-лиганды оказывают противовоспалительное действие на Т-клетки и антигенпрезентирующие клетки, одновременно усиливая регуляторные реакции Т-клеток. Это позволяет лигандам облегчать течение аутоиммунных заболеваний, таких как диабет 1 типа, рассеянный склероз и РА [31].

В экспериментах на мышах было выяснено, что активация периферических ГАМК-рецепторов может ингибировать развитие РА, вызванное коллаген-индуцированным артритом. У мышей, получавших перорально ГАМК, частота артрита была снижена, а у тех мышей, у которых болезнь развивалась, симптомы были более мягкими [32].

Недавние сообщения показывают, что мононуклеарные фагоциты и лимфоциты экспрессируют ГАМК-ергический сигнальный механизм. Имеются доказательства того, что передача сигналов ГАМК-рецептором влияет на центральные иммунные функции, такие как миграция клеток, секреция цитокинов, активация иммунных клеток и цитотоксические реакции [22]. Кроме того, сами клетки иммунной системы способны синтезировать и высвобождать ГАМК (нейромедиатор был обнаружен в лимфатических узлах) и влиять на миграцию клеток [25].

Множество факторов способствуют сложному патологическому процессу РА, при котором аномальный аутоиммунный ответ, высокая выживаемость воспалительных клеток и чрезмерное высвобождение факторов воспаления приводят к тяжелой хронической воспалительной реакции. Двусторонняя связь между ЦНС и иммунной системой при воспалительных заболеваниях, таких как РА, и циркулирующие иммунные комплексы могут вызывать нейровоспалительные реакции в головном мозге, а ГАМК/ГАМК-A-рецепторы способны ингибировать прогрессирование воспаления при РА. Кроме того, ГАМК-ергическая система может модулировать аномальную болевую реакцию у пациентов с РА [29] и, таким образом, оказывать влияние на психосоматические процессы, как было продемонстрировано нами в более ранних работах [10]. Однако прямые работы, посвященные ГАМК-ергической системе и РА крайне малочисленны, поэтому полученные нами данные об изменениях показателей белой крови под

воздействием ГАМК у самцов и самок крыс с моделью РА являются необходимым базовым элементом дальнейших исследований нейроиммуноэндокринных механизмов патогенеза заболевания, а кроме того демонстрируют вовлеченность гонад в этот процесс.

Учитывая частое раннее развитие васкулита, как тяжелого осложнения при РА, рассматриваемого многими исследователями как маркер его тяжелого течения [14, 19], влекущего за собой синдром капилляротрофической недостаточности, замедление кровотока, тканево-циркуляторного дисбаланса, а также повышенной агрегации форменных элементов крови, нам представлялось важным исследовать и время свертывания крови после длительного применения ГАМК, так как все вышеперечисленные осложнения приводят к быстрой хронизации воспалительного аутоиммунного процесса [19, 24], и имеют, несомненно, важное прогностическое значение. Боль при РА вызывает спазмы, способствующие выделению тромбоцитарных факторов, которые инициируют агрегацию тромбоцитов и, как результат, сокращение времени свертывания, что наблюдалось в нашем эксперименте.

Наличие ГАМК-рецепторов на тромбоцитах [26] свидетельствует о влиянии данного нейромедиатора на функциональную активность последних. Кроме того, обнаружено, что сами тромбоциты вырабатывают ряд иммуномодулирующих нейромедиаторов, таких как серотонин, дофамин, адреналин, гистамин и ГАМК [28]. Все это говорит в пользу модулирующего влияния ГАМК на систему гемостаза напрямую, или опосредованно через стимуляцию иммунокомпетентных клеток.

Таким образом, в результате проведенных исследований было обнаружено, что развитие ревматоидного артрита приводит к снижению уровня нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов на фоне увеличения количества лимфоцитов в периферической крови, а также сокращению времени свертывания как у самцов, так и у самок крыс. При этом нами наблюдался половой диморфизм по ряду показателей у интактных животных (незрелые нейтрофилы, эозинофилы, моноциты и лимфоциты) и особей с моделью аутоиммунной патологии (зрелые нейтрофилы, лимфоциты и время свертывания крови). Длительное применение ГАМК способствовало нормализации лейкограммы в группе иммунизированных крыс, более выраженной у самок, не оказывая существенного влия-

ния на показатель свертываемости крови. Гендерные различия в этой группе отмечены по таким показателям как сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты и время свертывания.

G.A. Ignatenko, D.Yu. Kustov

PERIPHERAL BLOOD PARAMETERS CHANGES IN RATS WITH A RHEUMATOID ARTHRITIS AFTER PROLONGED ADMINISTRATION OF GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID

Abstract. *The changes in the parameters of leukogram and blood clotting time in rats before and after administration of gamma-aminobutyric acid against the background of rheumatoid arthritis were studied. Rheumatoid arthritis has been found to lead to an increase in lymphocyte levels, while the levels of eosinophils, monocytes and neutrophils decrease. The clotting time against the background of autoimmune pathology was also reduced. As a result, subcutaneous administration of gamma-aminobutyric acid to the test rats, the leukocyte formula showed a tendency to normalize mainly due to a decrease in the level of lymphocytes. At the same time, in females, the processes of restoring the initial values of the leukogram parameters were more pronounced. The blood clotting time in males of the experimental group was sharply reduced to a level lower than in intact animals, and in females it did not change in comparison with the control group. The results obtained indicate the possibility of using a leukogram as a sensitive marker of the development of autoimmune pathology. The use of gamma-aminobutyric acid positively affected the indicators of white blood mainly in female rats and had no pronounced effect on the studied hemostasis index.*

Key words: *rheumatoid arthritis, leukogram, gamma-aminobutyric acid, blood clotting time, rats.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева С.С. Иммуотропные эффекты некоторых производных гамма-аминомасляной кислоты / – автореф. канд. мед. наук – Курск, 2004. – 22 с.
2. Болдырев А.А. Нейрональные рецепторы в клетках иммунной системы // Природа. – 2005. – №7. – С. 178-187.
3. Гейн С.В., Гаврилова Т.В., Черешнев В.А., Черешнева М.В. Влияние миелопептидов на пролиферацию лимфоцитов и продукцию ИЛ-1 и TNF мононуклеарами, моноцитами и нейтрофилами // Цитокины и воспаление. – 2008. – №1. – С. 24-28.
4. Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых

- в научных целях. – С.-Пб., 2012. – 48 с., European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
5. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте. – К.: «Вища школа», 1983. – 382 с.
 6. Зелтынь А.Е., Фофанова Ю.С., Лисицына Т.А., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Вельтищев Д.Ю., Насонов Е.Л. Хронический стресс и депрессия у больных ревматоидным артритом // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т.ХІХ, №2. – С. 69-75.
 7. Караулов А.В., Быков С.А., Быков А.С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. – М., 2012 – 328 с.
 8. Костинская Н.Е. Иммунофармакологическое исследование роль ГАМК-ергических механизмов в нейрогуморальной регуляции иммунной системы – автореф. дисс. д-ра мед. наук – Киев, 1990. – 35 с.
 9. Кустов Д.Ю. Влияние медикаментозной, трансплантационной и комбинированной коррекции на скорость оседания эритроцитов у самцов и самок крыс с моделью ревматоидного артрита до и после гонадэктомии // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т.29, №3. – С. 222-228.
 10. Кустов Д.Ю., Сивенкова В.Р. Влияние гамма-аминомасляной кислоты на поведение самок крыс с моделью ревматоидного артрита // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т.31, №3. – С. 243-248.
 11. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк: Изд-во ДонНМУ, 2006. – 214 с.
 12. Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная аналитика. Том 2: Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. – Псков, 1999. – С. 43-44.
 13. Насонов Е.Л. Ревматология. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
 14. Насонов Е.Ж., Чичасова Н.В. Имамединова Г.Р. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом // Методич. пособ. для врачей. – М., 2001. – 96 с.
 15. Патент №114862, UA. МПК: G09B 23/28. Спосіб моделювання ревматоїдного артриту. Кустов Д.Ю., Кокіна І.В., Перотун Т.А., Валігун Я.С. Заява №u201609475 від 13.09.2016. Друк. 27.03.2017. Бюл. №6.
 16. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике / Под ред. М.А. Базарновой, В.Т. Морозовой. – К.: Вища школа, 1988. – 318 с.
 17. Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Тюренков И.Н. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах // Immunology. – 2017. – №38(1). – С. 49-59.
 18. Тюренков И.Н., Самотруева М.А., Серезникова Т.К. ГАМК-ергическая система и препараты ГАМК в регуляции иммунорегенеза // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – №11. – С. 36-42.
 19. Фатхуллина Г.Ф. Система гемостаза у больных ревматоидным артритом. – Дисс. на соиск. учен. степ. к.м.н. – Оренбург, 2005. – 90 с.
 20. Фофанова Ю.С., Лисицына Т.А., Зелтынь А.Е., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Вельтищев Д.Ю., Насонов Е.Л. Депрессивные расстройства у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2009. – №4. – С. 49-54.
 21. Шыныкулова Ж.А. Ревматоидный артрит // Вестник КазНМУ. – 2013. – №3(2) – С. 62-64.
 22. Bhandage A.K., Barragan A. GABAergic signaling by cells of the immune system: more the rule than the exception // Cell Mol. Life Sci. – 2021. – Vol.78(15). – P. 5667-5679.
 23. Bjurstöm H., Wang J., Ericsson I. et al. GABA, a natural immunomodulator of T lymphocytes // J. Neuroimmunol. – 2008. – Vol.205, №1. – P. 44-50.
 24. Golstrein H., Silverstein F.E., Agarwal N.M. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcers with celecoxib: a novel COX 2 inhibitors // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol.95. – P. 1681-1690.
 25. Jin Z., Mendu S.K., Birnirs B. GABA is an effective immunomodulatory molecule // Amino Acids. – 2013. – Vol.45(1). – P. 87-94.
 26. Kaneez F.S., Saeed S.A. Investigating GABA and its function in platelets as compared to neurons // Platelets. – 2009. – Vol.20(5). – P. 328-333.
 27. Kelley J.M., Hughes L.B., Bridges Jr.S.L. Does gamma-aminobutyric acid (GABA) influence the development of chronic inflammation in rheumatoid arthritis? //

- J. Neuroinflammation. – 2008. – Vol.5. – P. 1.
28. *Ponomarev E.D.* Fresh Evidence for Platelets as Neuronal and Innate Immune Cells: Their Role in the Activation, Differentiation, and Deactivation of Th1, Th17, and Tregs during Tissue Inflammation // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol.9. – P. 406.
 29. *Shan Y., Zhao J., Zheng Y., Guo S., Schrodi S.J., He D.* Understanding the function of the GABAergic system and its potential role in rheumatoid arthritis // *Front Immunol.* – 2023. – Vol.14. – P. 1114350.
 30. *Sheehy C., Murphy E., Barry M.* Depression in rheumatoid arthritis – underscoring the problem // *Rheumatology.* – 2006. – Vol.45. – P. 1325-1327.
 31. *Tian J., Kaufman D.L.* The GABA and GABA-Receptor System in Inflammation, Anti-Tumor Immune Responses, and COVID-19 // *Biomedicines.* – 2023. – Vol.11(2). – P. 254.
 32. *Tian J., Yong J., Dang H., Kaufman D.L.* Oral GABA treatment downregulates inflammatory responses in a mouse model of rheumatoid arthritis // *Autoimmunity.* – 2011. – Vol.44(6). – P. 465-470.

ПРОЧНОСТЬ КОМПЛЕКСА НИЖНИЙ РЕЗЕЦ/НИЖНЯЯ ЧЕЛЮСТЬ У БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ТАРТРАЗИНА И НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»

¹Кафедра общей врачебной практики и медицинской реабилитации

²Кафедра анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии

Реферат. Целью исследования была установка изменения прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть у крыс после повреждения большеберцовой кости на фоне 60-суточного введения тартразина. Исследование проведено на 240 белых крысах массой 200-210 г. Тартразин вводили внутривентрально в дозе 1000 мг/кг/сутки 60 суток, части животных после затравки тартразином наносили дефект большеберцовых костей. Как корректор использовали мексидол в дозе 50 мг/кг/сутки, либо тиотриазолин в дозе 117,4 мг/кг/сутки. Биомеханический анализ выполняли на трехточечной модели, рассчитывали минимальную работу разрушения, разрушающий момент, удельную стрелу прогиба, модуль упругости и предел прочности. После введения тартразина прочность комплекса нижний резец/нижняя челюсть нарушалась. Изменения были максимальными на третьи сутки после затравки, а к 45-м суткам еще сохранялись достоверные отличия от контроля. Повреждение большеберцовых костей приводило к усугублению нарушения прочности и замедлению ее восстановления. Введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с тартразином сглаживало нарушения прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть. Применение тиотриазолина было более эффективным.

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

Тартразин (Е 102, FD и С Yellow) представляет собой один из наиболее распространенных пищевых красителей, который широко используется в пищевой, кожевенной, косметической и текстильной промышленности, а также в капсулах лекарств, таких как антациды и витамины, особенно во многих развивающихся странах. Тартразин абсорбируется эпителием кишечника и метаболизируется через микрофлору и, возможно, через азоредуктазу стенки печени или кишечника млекопитающих до сульфаниловой кислоты, обла-

дающей потенциально канцерогенными свойствами [10]. Пероральное введение тартразина приводит к выделению равных количеств частично конъюгированной сульфаниловой кислоты у крысы, кролика и человека.

Доказано, что тартразин вызывает различные поведенческие изменения, такие как гиперактивность, раздражительность, беспокойство и нарушение сна у детей. Кроме того, широкое использование тартразина у людей приводило к различным нарушениям, таким как рак щитовидной железы, астма, экзема, мигрень, генотоксичность, поражение печени и почек, бесплодие [11]. Также, имеются сведения и о том, что при избыточном употреблении тартразина может нарушаться гормональный баланс, рост и развитие организма [12].

Все вышеперечисленные факторы негативно сказываются на состоянии костной системы и являются факторами риска развития низкоэнергетических переломов [2]. На повреждение даже одной из костей с целью обеспечения процесса остеорепарации организм в целом отвечает комплексом реакций со стороны практически всех органов и систем [4]. Достаточно подробно изучены морфологические реакции в ответ на перелом и со стороны зубо-челюстной системы [5]. Однако сведений о морфологической реакции зубо-челюстной системы в ответ на повреждение одной из костей скелета у биологических объектов длительно употреблявших высокие дозы тартразина в доступной литературе нет.

Цель данного исследования – установить изменения прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть у белых крыс после нанесения дефекта в большеберцовой кости на фоне 60-суточного введения тартразина и обосновать возможности коррекции выявлен-

© В.В. Бибик, В.И. Лузин

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

ных изменений мексидолом либо тиотриазолином.

Методы исследования

Исследование было проведено на 240 белых лабораторных крысах-самцах с исходной массой тела 200-210 г, распределенных на группы: группу КБК (контроль-белые крысы) составили контрольные животные; группу ТТЗ (тартразин) 1500 – крысы, которым внутривенно вводили 1 мл тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки; группу ДБК (дефект большеберцовой кости) – крысы, которым в срок, соответствующий окончанию 60-суточной затравки наносили сквозной дырчатый дефект в проксимальном отделе диафиза обеих большеберцовых костей. Наконец, группу ТТЗ 1500Д составили крысы, которым по окончании 60-суточной затравки тартразином наносили дефект большеберцовых костей, а группы ТТЗ1500ДМ, ТТЗ 1500ДТ, ТТЗ 1500М и ТТЗ 1500Т – крысы с повреждением (или без него) большеберцовых костей, которым одновременно с затравкой тартразином внутривенно вводили мексидол в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолин в дозе 117,4 мг/кг/сутки [6].

Сроки эксперимента составили 3, 10, 15, 24 и 45 суток, что соответствует стадиям формирования костного регенерата [3]. По окончании сроков эксперимента крыс эвтаназировали под эфирным наркозом, выделяли комплекс нижний резец/нижняя челюсть. Биомеханический анализ комплекса нижний резец/нижняя челюсть выполняли с использованием техники трехточечного изгиба при скорости нагружения 10 мкм/мин, по кривым смещения нагрузки рассчитывали прочностные характеристики (минимальную работу разрушения, разрушающий момент, удельную стрелу прогиба, модуль упругости и предел прочности) [7].

Оценка статистической значимости отличий между разновозрастными группами подопытных животных проводилась при помощи программы «Statistica 10.0», Statsoft, USA с использованием критерия Стьюдента; статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

У животных группы КБК для комплекса нижний резец/нижняя челюсть с 1 по 60 суток мониторинга удельная стрела прогиба уменьшилась с $6,32 \pm 0,09$ Н/мкМ до

$6,05 \pm 0,10$ Н/мкМ, что есть отражение увеличения ее жесткости. Остальные показатели механической прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть в ходе наблюдения возрастали: разрушающий момент – с $117,45 \pm 1,64$ НмкМ до $128,27 \pm 1,85$ НмкМ, а минимальная работа разрушения – с $77,85 \pm 0,94$ мДж до $86,26 \pm 1,47$ мДж. Модуль упругости комплекса нижний резец/нижняя челюсть при этом уменьшился с $21,34 \pm 0,26$ ГПа до $19,31 \pm 0,30$ ГПа, а предел прочности – с $471,70 \pm 7,10$ до $431,63 \pm 6,27$ ГПа (табл. 1).

Внутривенное введение подопытным животных тартразина 1500 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождалось нарушением прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть.

С 3 по 45 сутки после окончания затравки меньше значений группы КБК были: разрушающий момент комплекса нижний резец/нижняя челюсть – на 12,95%, 11,66%, 8,62%, 5,60% и 6,41%, предел прочности – на 11,10%, 11,62%, 9,09%, 7,06% и 6,47%, а также минимальная работа разрушения – на 12,99%, 10,63%, 10,34%, 7,29% и 6,47% (все приведенные здесь и далее цифровые отличия являются статистически значимыми, $p \leq 0,05$). Также, с 3 по 15 сутки периода реадaptации удельная стрела прогиба комплекса нижний резец/нижняя челюсть была меньше значений группы КБК на 8,52%, 8,76% и 5,75%, а модуль упругости к 3 и 10 суткам – больше на 4,89% и 7,00%. Это свидетельствует об увеличении жесткости комплекса нижний резец/нижняя челюсть с 3 по 15 сутки периода реадaptации.

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

Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточной затравки тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением нарушения проч-

Таблица 1.

Динамика прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть у белых крыс предстарческого старческого возраста без повреждения большеберцовых костей ($X \pm Sx$)

Группа	Срок, сут.	Удельная стрела прогиба, мкМ/Н	Разрушающий момент, Нмм	Предел прочности, ГПа	Модуль упругости, ГПа	Работа разрушения, мДж
КБК	3	6,32±0,09	117,45±1,64	471,70±7,10	21,34±0,26	77,85±0,94
	10	6,28±0,10	119,02±1,66	463,91±6,84	20,11±0,33	78,26±1,10
	15	6,21±0,10	121,22±1,76	458,30±5,42	20,01±0,30	80,30±1,14
	24	6,18±0,10	123,15±1,75	445,69±5,80	19,98±0,30	82,46±1,61
	45	6,05±0,09	128,27±1,85	431,63±6,27	19,31±0,30	86,26±1,47
ТТЗ 1500	3	5,78±0,09*	102,24±1,27*	419,33±6,19*	22,39±0,36*	67,73±0,95*
	10	5,73±0,11*	105,15±1,11*	409,99±4,80*	21,51±0,31*	69,94±1,04*
	15	5,85±0,09*	110,77±1,64*	416,65±6,54*	20,09±0,33	72,00±1,02*
	24	5,90±0,11	116,25±1,50*	414,23±3,94*	19,04±0,28*	76,45±1,10*
	45	5,94±0,09	120,05±1,66*	403,72±6,18*	18,94±0,32	80,68±1,46*
ТТЗ 1500М	3	5,95±0,07*	104,81±1,49*	431,95±6,47*	22,28±0,31*	70,28±1,06*
	10	5,93±0,09*	107,94±1,48*	435,38±5,95*^	21,39±0,28*	72,94±1,20*
	15	6,00±0,11	113,10±1,66*	441,22±6,91^	20,02±0,29	75,14±1,05
	24	5,99±0,09	117,89±1,51*	431,57±6,30^	19,90±0,30	79,31±1,50
	45	5,95±0,11	125,38±1,78^	421,24±5,74	18,96±0,24	83,90±1,35
ТТЗ 1500Т	3	5,98±0,08*	105,71±1,47*	436,58±6,16*	22,07±0,31	72,07±0,92*^
	10	5,99±0,11	107,92±1,60*	442,34±5,72*^	21,06±0,28*	74,00±0,97*^
	15	6,02±0,10	114,11±1,57*	447,24±6,80^	19,76±0,27	76,14±1,01*^
	24	6,10±0,11	118,36±1,57	436,20±6,79^	19,68±0,29	80,13±0,92^
	45	5,97±0,10	126,13±1,52^	426,45±6,85^	19,06±0,29	85,12±0,98^

Примечание: * – статистически значимое отличие от показателей группы КБК ($p \leq 0,05$);

^ – статистически значимое отличие от показателей группы ТТЗ 1500 ($p \leq 0,05$).

ности комплекса нижний резец/нижняя челюсть. При этом нарушения прочности в группе ТТЗ 1500Д в сравнении с группой ТТЗ 1500 как правило были максимальными на 24 сутки после окончания затравки, затем постепенно восстанавливались, но и к 45-м суткам периода реадaptации сохранялось статистически значимое отличие всех исследуемых показателей от группы ТТЗ 1500.

В сравнении с показателями группы ТТЗ 1500 удельная стрела прогиба комплекса нижний резец/нижняя челюсть с 3 по 45 сутки после операции возрастала на 6,05%, 13,12%, 19,84%, 23,47% и 18,46% (табл. 2). В то же время разрушающий момент и модуль упругости были меньше значений группы ТТЗ1500 с 10 по 45 сутки после операции на 5,32%, 9,88%, 13,95% и 5,26%, и на 15,42%, 10,64%, 9,42% и 6,81%, предел прочности с 15 по 45 сутки – на 5,98%, 10,19% и 5,96%, а минимальная работа разрушения с 24 по 45 сутки – на 9,42% и 6,81%.

Внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином как без повреждения большеберцовых

костей, так и после нанесения в них дефектов сопровождалось тенденцией к восстановлению прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть.

В группе ТТЗ 1500М при сравнении с группой ТТЗ 1500 статистически значимые отличия прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть регистрировались с 10 по 45 сутки периода реадaptации. Предел прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть у животных группы ТТЗ 1500Т превышал значения сравнения с 10 по 45 сутки на 6,19%, 5,89%, 4,19% и 4,34%, а разрушающий момент к 45 суткам – на 4,44%.

При сравнении результатов биомеханических испытаний комплекса нижний резец/нижняя челюсть у животных группы ТТЗ 1500Т с группой ТТЗ 1500 статистически значимые отличия регистрировались с 3 по 45 сутки периода реадaptации. Минимальная работа разрушения комплекса нижний резец/нижняя челюсть была больше значений группы ТТЗ 1500 с 3 по 45 сутки периода реадaptации на 6,40%, 5,80%, 5,76%, 4,82% и 5,51%, предел прочности с 10 по 45 сутки – на 7,89%, 7,34%, 5,30% и 5,63%, а разрушающий момент к 45 суткам – на 5,06%.

Таблица 2.

Динамика прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть у белых крыс предстарческого старческого возраста с повреждением большеберцовых костей ($X \pm Sx$)

Группа	Срок, сут.	Удельная стрела прогиба, мкМ/Н	Разрушающий момент, НмМ	Предел прочности, ГПа	Модуль упругости, ГПа	Работа разрушения, мДж
ДБК	3	6,58±0,08	112,85±1,57	457,34±6,53	20,61±0,26	75,11±1,10
	10	6,63±0,10*	111,79±1,51*	443,45±6,63	19,75±0,28	75,13±1,07
	15	6,70±0,09*	112,38±1,75*	434,82±6,26*	19,26±0,31	76,02±1,24*
	24	6,77±0,09*	110,15±1,75*	408,10±5,53*	18,29±0,28*	74,72±1,09*
	45	6,51±0,09*	122,24±1,65*	404,97±7,28*	18,35±0,29*	81,00±1,61*
ТТЗ 1500Д	3	6,13±0,09	100,03±1,53^	407,55±5,44^	19,16±0,29^	65,89±0,91^
	10	6,48±0,09	99,55±1,33^	400,86±5,47^	18,20±0,28^	67,99±0,94^
	15	7,02±0,10^	99,82±1,41^	391,73±5,43^	17,95±0,27^	69,23±1,02^
	24	7,29±0,13^	100,04±1,39^	372,02±4,78^	17,37±0,31^	69,25±1,02^
	45	7,04±0,09^	113,73±1,69^	379,67±4,97^	16,76±0,90	75,18±1,15^
ТТЗ 1500ДМ	3	6,27±0,09^	103,72±1,44^	423,94±6,07^	19,14±0,50^	69,05±1,00^#
	10	6,46±0,09	104,91±1,60^#	419,53±6,78	18,61±0,31^	71,31±0,94^#
	15	6,99±0,09^	105,65±1,40^#	401,04±17,63	18,22±0,31^	72,00±0,91^
	24	7,08±0,10^	106,83±1,33#	388,85±5,98^#	17,85±0,29	72,36±1,01#
	45	6,79±0,10	115,95±1,47^	393,98±5,82	17,79±0,27	76,89±1,06
ТТЗ 1500ДТ	3	6,33±0,08	105,95±1,52^#	433,00±5,95*#	19,59±0,25^	69,68±0,92^#
	10	6,52±0,10	106,11±1,57^#	423,73±5,93^#	18,92±0,28	71,91±1,02^#
	15	6,94±0,08	107,13±1,40^#	414,54±6,21^#	18,33±0,29^	72,89±0,97#
	24	7,04±0,09^	106,94±1,45#	391,97±6,33#	18,01±0,27	73,90±0,94#
	45	6,77±0,09	118,20±1,48	398,60±5,70#	17,90±0,28	78,28±0,75#

Примечание: * – статистически значимое отличие от показателей группы КБК ($p \leq 0,05$);

^ – статистически значимое отличие от показателей группы ДБК ($p \leq 0,05$);

– статистически значимое отличие от показателей аналогичной группы без применения корректора ($p \leq 0,05$).

В группе ТТЗ 1500ДМ при сравнении с показателями группы ТТЗ 1500Д статистически значимые отличия исследуемых показателей наблюдались с 3 по 24 сутки периода реадaptации. В этом случае минимальная работа разрушения комплекса нижний резец/нижняя челюсть у животных группы ТТЗ 1500ДМ была больше значений группы ТТЗ 1500Д к 3, 10 и 24 суткам периода реадaptации на 4,80%, 4,89% и 4,50%, разрушающий момент с 10 по 24 сутки – на 5,38%, 5,84% и 6,79%, а предел прочности к 24 суткам – на 4,52%.

Наконец, у животных группы ТТЗ 1500ДТ предел прочности и минимальная работа разрушения комплекса нижний резец/нижняя челюсть с 3 по 45 сутки периода реадaptации превышали значения группы ТТЗ 1500Д на 6,24%, 5,71%, 5,82%, 5,365 и 4,99%, и на 5,76%, 5,77%, 5,29%, 6,72% и 4,12% соответственно. Также, разрушающий момент комплекса нижний резец/нижняя челюсть с 3 по 24 сутки превышал значения группы ТТЗ 1500Д на 5,92%, 6,59%, 7,32% и 6,90%.

Таким образом, внутрижелудочное введение половозрелым крысам тартраз-

ина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождается нарушением прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть, наиболее выраженным сразу по окончании периода затравки. Нарушения прочности были максимальными на 3-и сутки после окончания затравки, затем постепенно восстанавливались, но и к 45-м суткам периода реадaptации сохранялось статистически значимое отличие исследуемых показателей от группы КБК.

Известно, что тартразин вызывает прямое повреждение молекулы ДНК митохондрий, что ведет к развитию явлений окислительного стресса, к нарушению синтеза АТФ в клетках организма [9] и, вероятно, в одонтоблaстах нижнего резца, остеоблaстах надкостницы и хондроблaстах мышечковых хрящей нижней челюсти. Также, тартразин выступает еще и как хелатообразующий агент с молекулами меди, цинка и марганца в тонкой кишке [13], а, следовательно, связывает их. Данные микроэлементы выступают как кофакторы различных ферментов и энергетических циклов, вследствие чего их недостаток также может негативно сказываться

ваться на морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца, остеобластов надкостницы и хондробластов мышечных хрящей нижней челюсти.

В результате это сопровождается нарушением прочностных характеристик комплекса нижний резец/нижняя челюсть. Однако, как следует из полученных данных, после прекращения воздействия тартразина прочность комплекса нижний/резец/нижняя челюсть имеет тенденцию к восстановлению.

Также, повреждение одной из костей сопровождается комплексом реакций, направленных на обеспечение процессов репаративной регенерации кости и мобилизации кальция и фосфора из всех минерализованных тканей организма [4]. Поэтому нанесение дефекта большеберцовых костей после 60-суточной затравки тартразином сопровождается усугублением торможения ростовых процессов в нижних резцах.

Профилактическое введение мексидола оказывает корректирующее влияние на прочностные характеристики комплекса нижний резец/нижняя челюсть, может быть объяснено его мембранопротекторными, антиоксидантными и антигипоксическими свойствами [1]. При этом аналогичные свойства тиотриазолина являются более выраженными [8], что обуславливает его более выраженный корректирующий эффект на исследуемые показатели.

Таким образом, избыточное употребление подопытными животными тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождается снижением прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть. Нарушения прочности были максимальными на 3-и сутки после окончания затравки, затем постепенно восстанавливались, но и к 45-м суткам периода реадaptации сохранялось статистически значимое отличие исследуемых показателей от группы контроля. Хирургическое повреждение большеберцовых костей в момент окончания затравки тартразином приводит к усугублению нарушения прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть и замедлению его восстановления в период реадaptации. Одновременное применение вместе с тартразином мексидола либо тиотриазолина сглаживает нарушения прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть. Применение тиотриазолина является более эффективным.

V.V. Bibik, V.I. Luzin

STRENGTH OF THE INCISOR/MANDIBLE COMPLEX

IN RATS AFTER TIBIA FRACTURE AND 60-DAY TARTRAZINE INTAKE

Abstract. Aim of the study: the study is aimed at testing of strength of the incisor/mandible complex after fracture of the tibia and 60-day tartrazine intake. The study involved 240 rats with body weight of 200-210 g. The experimental animals received tartrazine via oral gavage in dosage of 1000 mg per kg of body weight; in several animals of this group fracture of the tibia was modeled. Correction medication included mexidol (50 mg per kg of body weight) or thiotriazolin (117,4 mg per kg of body weight). Strength testing employed three-point bending model. From the data collected we calculated fracture energy, breaking moment, specific sag, elasticity modulus, and breaking point. Tartrazine intake led to decrease of the complex strength. Peak of the changes came on the 3rd day of observation and residual changes were observed on the 45th day. Fracture of the tibia worsened strength state and prolonged its recovery. Administration of mexidol or thiotriazoline reduced negative effects of tartrazine on the complex strength. Thiotriazoline appeared to be more effective than mexidol.

Key words: rats, tartrazine, bone defect, incisor/mandible complex, strength, mexidol, thiotriazoline.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейрорепсихотропные эффекты и механизм действия // Фарматека. – 2009. – №6. – С. 28-31.
2. Ковешников В.Г., Фомина К.А., Лузин В.И., Волошин В.Н., Волошина И.С., Шутков Е.Ю., Луговсков Д.А., Скоробогатов А.Н. Экологическая морфология органов эндокринной, иммунной и костной систем в условиях хронического ингаляционного влияния летучих компонентов эпоксидных смол // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т.8, №1. – С. 128-130.
3. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – №1. – С. 77-84.
4. Лузин В.И., Ивченко В.К., Ивченко Д.В., Скоробогатов А.Н., Лубенец А.А. Прочность плечевой кости при имплантации в большеберцовую кость гидроксиапатитного материала ОК-015 // Травма. – 2007. – Т.8, №4. – С. 387.
5. Лузин В.И., Морозов В.Н. Макро- и микро-элементный состав нижней челюсти половозрелых крыс при имплантации в большеберцовую кость биогенного гидроксилапатита, насыщенного солями железа в различных концентрациях //

- Вестник проблем биологии и медицины. – 2012. – Т.1, №3(94). – С. 145-149.
6. Лузин В.И., Шутков Е.Ю., Скоробогатов А.Н. Динамика темпов роста костей у белых крыс после ингаляционной за-
травки толуолом и возможные пути ее
коррекции // Український морфологіч-
ний альманах. – 2011. – Т.9, №2. – С. 47-
50.
 7. Лукьянцева Г.В., Лузин В.И., Морозов В.Н.
Влияние 60-дневного введения бензо-
ата натрия на прочностные характе-
ристики костей скелета белых крыс в
период реадaptации // Травма. – 2014.
– Т.15, №3. – С. 30-32.
 8. Пороховська Н.В., Регада М.С. Мембра-
нопротекторна та антиоксидантна
властивість тіотриазоліну за умов
гострого імунокомплексного проце-
су // Експериментальна фізіологія та
біохімія. – 2007. – №3. – С. 35-39.
 9. Amin K.A., Al-Shehri F.S. Toxicological
and safety assessment of tartrazine
as a synthetic food additive on health
biomarkers: A review // African Journal of
Biotechnology. – 2018. – Vol.17, №6. –
P. 139-149.
 10. Erdemli Z., Altinoz E., Erdemli M.E., Gul
M., Bag H.G., Gul S. Ameliorative effects
of crocin on tartrazine dye-induced
pancreatic adverse effects: a biochemical
and histological study // Environ. Sci.
Pollut. Res. – 2021. – Vol. 28(2). – P. 2209-
2218.
 11. Kamal A.A., Fawzia S.A.-S. Toxicological
and safety assessment of tartrazine
as a synthetic food additive on health
biomarkers: a review // Afr. J. Biotechnol.
– 2018. – Vol.17(6). – P. 139-149.
 12. Raposa B., Pónusz R., Gerencsér G., Budán
F., Gyöngyi Z., Tibold A., Hegyi D., Kiss I.,
Koller Á., Varjas T. Food additives: Sodium
benzoate, potassium sorbate, azorubine,
and tartrazine modify the expression of
NFκB, GADD45α, and MAPK8 genes //
Physiol. Int. – 2016. – Vol.103, №3. –
P. 334-343.
 13. Visweswaran B., Krishnamoorthy G.
Oxidative Stress by Tartrazine in the Testis
of Wistar Rats // Journal of Pharmacy and
Biological Sciences. – 2012. – Vol.2, Issue
3. – P. 44-49.

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ АЛЛОГЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ФОРМИРОВАНИЯ КОСТНО-КЕРАМИЧЕСКОГО РЕГЕНЕРАТА БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ НА МАКРО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ГИПОФИЗА БЕЛЫХ КРЫС

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»
Кафедра медицинской химии

Реферат. Цель исследования – установить изменения макро-микроскопических параметров гипофиза у крыс после внутривенного введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования костно-керамического регенерата большеберцовых костей. Исследование проведено на 192 белых крысах массой 190-225 г. В дефект большеберцовых костей имплантировали гидроксилapatитный материал ОК-015. После формирования костного дефекта на 3-и, 10-е, 15-е, 24-е и 45-сутки после операции вводили по 5×10^6 аллогенных мезенхимальных стволовых клеток костно-мозгового происхождения в хвостовое венозное сплетение. Определяли площадь гипофиза на максимальном поперечном срезе, абсолютную и относительную площадь аденогипофиза, нейрогипофиза и промежуточной доли гипофиза. Заполнение дефекта большеберцовых костей ОК-015 в сравнении с группой без имплантации к 7 и 15 суткам после операции сопровождалось увеличением относительной площади аденогипофиза; в дальнейшем наблюдалось более быстрое восстановление исследуемых показателей. Внутривенное введение мезенхимальных стволовых клеток сопровождалось более быстрым восстановлением макро-микроскопических параметров гипофиза. Наиболее эффективным является введение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на 10-е сутки после имплантации материала ОК-015 в большеберцовые кости.

Ключевые слова: крысы, костная пластика, аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, гипофиз, макро-микроскопическая анатомия.

Костная регенерация представляет собой процесс восстановления костной ткани с сохранением ее формы и функции после частичной потери костной ткани [11]. Такие дефекты могут быть вызваны травмой, инфекцией, опухолью или функциональной атрофией, и известны как одно из наиболее частых повреждений в клинической практике. Как правило, небольшие дефекты костей в норме заживают без до-

полнительного лечения [14]. Однако, когда костный дефект превышает порог критического размера, это может привести к несращению, неправильному сращению или патологическому перелому [7]. Поэтому в таких случаях требуется костная трансплантация, которая занимает второе место в мире по распространенности среди трансплантаций тканей после переливания крови [13].

В тканевой инженерии широко используются аллогенные мезенхимальные стволовые клетки (АМСК), характеризующиеся мультипотентностью, устойчивым самообновлением и экспансией, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, в дополнение к секреции молекул, которые могут запускать или поддерживать регенерацию и замещение тканей [9]. В частности, АМСК успешно использовались для восстановления самых разных поврежденных тканей и органов, включая кости, связки и сердце [3, 10].

Вместе с этим, костно-пластические операции сопровождаются весьма сложными гормональными, метаболическими и иммунологическими изменениями в организме [12]. Если изменения иммунного статуса организма после переломов костей достаточно подробно представлены в доступной для изучения литературе [8], то гормональные изменения в этих условиях описаны только на самых ранних этапах после травмы скелета [5]. Изменения морфогенеза эндокринных желез как после пластики костных дефектов, так и после введения АМСК в доступной литературе не описаны вообще.

Цель данного исследования – установить изменения макро-микроскопических параметров гипофиза у крыс после внутривенного введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на разных

© И.В. Соловьева

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

стадиях формирования костно-керамического регенерата большеберцовых костей.

Методы исследования

Исследование было проведено на 192 белых лабораторных крысах-самцах с исходной массой тела 190-225 г, распределенных на 8 групп: К-группа – интактные животные (виварный контроль), Д-группа – крысы, которым наносили сквозной дефект диаметром 2,0 мм на границе проксимального метафиза и диафиза обеих большеберцовых костей, ОК-группа – крысы, которым в дефект большеберцовых костей имплантировали гидроксилapatитный материал ОК-015. В АМСКОК3- и АМСКОК45 группах животным после костно-пластической операции на 3-й, 10-й, 15-й, 24-й и 45-сутки вводили по 5×10^6 АМСК в хвостовое венозное сплетение. АМСК костно-мозгового происхождения получали из полостей большеберцовых и бедренных костей крыс после их декапитации под эфирным наркозом, клетки помещали в питательную среду «Игла-МЕМ» («Биолот», Россия) с L-глутамином, 10% эмбриональной телячьей сывороткой и антибиотиками, культивировали 14 суток при температуре 37°C, в условиях CO₂-инкубатора со сменой среды 1 раз в неделю. Культуру фенотипировали непрямым иммунофлюоресцентным методом с помощью специфических маркеров к МСК [6].

Через 7, 15, 30, 60 и 90 суток после костнопластической операции животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Хирургическими ножницами отделяли свод черепа от основания, выделяли головной мозг и после удаления диафрагмы турецкого седла извлекали гипофиз. Выделенный гипофиз фиксировали его в 5% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 4-6 мкм, окрашенные гематоксилином-эозином, исследовали при помощи микроскопа МБС-10. Калибровку измерительной сетки производили с помощью миллиметрового отрезка ГОСТ 2 07513-552. Определяли площадь гипофиза на максимальном поперечном срезе, абсолютную и относительную площадь аденогипофиза, нейрогипофиза и промежуточной доли гипофиза [2].

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием при помощи программы «Statistica 10.0», Statsoft, USA. Использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонфферони; статистически зна-

чимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для животных К-группы площадь гипофиза на максимальном поперечном срезе с 7 по 90 сутки (за период наблюдения) увеличилась с $2,933 \pm 0,035$ мм² до $3,008 \pm 0,040$ мм² (табл.). При этом в ходе наблюдения относительная площадь аденогипофиза увеличилась с $83,28 \pm 1,00\%$ до $84,98 \pm 1,11\%$, а относительные площади нейрогипофиза и промежуточной доли гипофиза уменьшились с $15,10 \pm 1,01\%$ до $13,47 \pm 1,11\%$ и с $1,62 \pm 0,03\%$ до $1,54 \pm 0,02\%$.

Для животных Д-группы (после хирургического повреждения большеберцовых костей) через 7, 15 и 30 суток после операции площадь гипофиза на максимальном поперечном срезе превышала значения К-группы на 7,28%, 8,48% и 4,67% (все приведенные здесь и далее цифровые отличия являются достоверными, $p \leq 0,05$). Это происходило за счет увеличения относительной площади аденогипофиза, которая с 7 по 30 сутки превышала аналогичные значения К-группы на 8,10%, 7,62% и 4,57%. Хотя абсолютная площадь нейрогипофиза не изменялась, его относительная площадь в этих условиях уменьшалась и отставала от значений К-группы с 7 по 30 сутки после операции на 44,74%, 43,51% и 27,66%.

В ОК-группе общая площадь гипофиза к 7 и 15 суткам после операции превышала значения Д-группы на 4,54% и 3,45%, а его относительная площадь к 15 суткам – на 2,22%. В связи с этим к 15 суткам после операции относительная площадь нейрогипофиза была меньше значений Д-группы на 24,43%.

После 15 суток от момента имплантации восстановление макро-микроскопических параметров гипофиза происходило быстрее, и к 30 суткам общая площадь гипофиза была уже меньше значений Д-группы на 5,14%, а относительная площадь аденогипофиза к 30 и 60 суткам – на 3,46% и 4,28%. Вследствие этого относительная площадь нейрогипофиза превышала значения Д-группы к 30 и 60 суткам после имплантации на 30,32% и 29,99%.

В АМСКОК3-группе статистически значимые отличия от показателей ОК-группы наблюдались в период с 7 по 30 сутки после операции. В этом случае общая площадь гипофиза к 15 суткам после операции была меньше значений ОК-группы на 5,40%, а относительная площадь аденогипофиза с 7 по 30 сутки – на 3,27%, 5,26% и 3,57%. В

Таблица.

Макро-микроскопические показатели морфометрии гипофиза белых крыс после хирургического повреждения большеберцовых костей и введения АМСК ($X \pm Sx$)

Группа	Сроки, сут	Общая площадь, мм ²	Относительная площадь аденогипофиза, %	Относительная площадь нейрогофиза, %	Относительная площадь промежуточной доли гипофиза, %
1	2	3	4	5	6
К-группа	7	2,933±0,035	83,28±1,00	15,10±1,01	1,62±0,04
	15	2,958±0,041	83,76±1,07	14,61±1,08	1,63±0,03
	30	2,947±0,037	84,32±0,95	14,07±0,95	1,61±0,02
	60	2,988±0,035	84,74±0,93	13,69±0,94	1,57±0,02
	90	3,008±0,040	84,98±1,11	13,47±1,11	1,54±0,02
Д-группа	7	3,147±0,039 [^]	90,03±0,75 [^]	8,34±0,75 [^]	1,63±0,02
	15	3,209±0,036 [^]	90,14±0,73 [^]	8,26±0,74 [^]	1,61±0,02
	30	3,084±0,034 [^]	88,18±1,00 [^]	10,18±1,00 [^]	1,64±0,02
	60	2,995±0,035	86,20±0,25	12,20±0,24	1,60±0,02
	90	2,967±0,034	84,88±0,99	13,56±0,98	1,56±0,02
ОК-группа	7	3,290±0,037* [^]	92,10±0,63*	6,26±0,63*	1,63±0,02
	15	3,320±0,004* [^]	92,14±0,54* [^]	6,24±0,56* [^]	1,62±0,02
	30	2,926±0,032 [^]	85,13±0,84 [^]	13,26±0,84 [^]	1,61±0,02 [^]
	60	2,900±0,033	82,51±0,84 [^]	15,86±0,85 [^]	1,63±0,02
	90	3,014±0,035	82,41±0,82	16,04±0,82	1,55±0,02
АМСК3-группа	7	3,400±0,043*	89,09±0,37* [^]	9,25±0,37* [^]	1,66±0,03
	15	3,140±0,036* [#]	87,30±0,35* [#]	11,10±0,36* [#]	1,60±0,02
	30	2,844±0,036	82,10±0,39* [#]	16,29±0,38* [#]	1,61±0,02
	60	2,929±0,036	83,44±0,36	14,95±0,36	1,61±0,02
	90	2,928±0,037	81,26±0,32*	17,23±0,32*	1,51±0,02
АМСКОК10-группа	15	3,116±0,044* [#]	86,80±0,01* [#]	11,56±0,03* [#]	1,64±0,02
	30	2,827±0,035*	81,97±0,35* [#]	16,44±0,35	1,60±0,03
	60	2,970±0,037	83,71±0,32	14,70±0,32	1,58±0,03
	90	2,978±0,035	82,33±0,33*	16,12±0,33*	1,55±0,03
	30	2,834±0,039	82,19±0,33 [#]	16,17±0,33 [#]	1,64±0,03
АМСКОК15-группа	60	2,945±0,038	83,52±0,33	14,91±0,33	1,57±0,03
	90	2,954±0,041	83,55±14,92	14,92±0,32	1,53±0,03
	30	2,848±0,036	81,63±0,35 [#]	16,76±0,34 [#]	1,62±0,02
АМСКОК24-группа	60	2,959±0,035	83,78±0,34	14,63±0,34	1,59±0,03
	90	2,963±0,039	83,66±0,32	14,79±0,32	1,55±0,02
АМСКОК45-группа	60	2,940±0,055	83,11±0,33	15,27±0,34	1,63±0,03
	90	2,978±0,043	83,50±0,33	14,94±0,33	1,55±0,04

Примечание: * – обозначает статистически значимое отличие с показателями К-группы ($p \leq 0,05$);

[^] – обозначает статистически значимое отличие с показателями Д-группы ($p \leq 0,05$);

– обозначает статистически значимое отличие с показателями ОК-группы ($p \leq 0,05$).

результате относительная площадь нейрогофиза с 7 по 30 сутки после имплантации превышала значения ОК-группы на 47,60%, 77,98% и 22,84%.

При введении АМСК на 10-е сутки после заполнения дефекта большеберцовых костей «Остеоапатитом керамическим» площадь гипофиза на максимальном поперечном срезе была к 15 суткам после имплантации меньше значений ОК-группы на 6,14%, а относительная площадь аде-

ногипофиза к 15 и 30 суткам – на 5,80% и 3,72%. В результате относительная площадь нейрогофиза к 15 и 30 суткам после имплантации превышала показатели ОК-группы на 85,28% и 23,93%.

В АМСКОК15-группе статистически значимые отличия от показателей ОК-группы наблюдались только к 30 суткам после имплантации, когда относительная площадь аденогипофиза отставала от значений сравнения на 3,45%, а относительная

площадь нейрогипофиза превышала их на 21,91%.

При введении АМСК на 24-е сутки после заполнения дефекта большеберцовых костей «Остеоапатитом керамическим» лишь к 30 суткам после имплантации относительная площадь аденогипофиза была меньше значений ОК-группы на 4,12%, а относительная площадь нейрогипофиза превышала их на 26,33%.

В АМСКОК45-группе статистически значимые отличия площади гипофиза и относительной площади аденогипофиза с показателями ОК-группы не наблюдались.

Полученные нами данные макро-микроскопического исследования гипофиза у животных К-группы в целом соответствуют возрастной динамике макро-микроскопических параметров у интактных самцов крыс половозрелого возраста [2].

Нанесение дефекта большеберцовых костей в сравнении с показателями К-группы сопровождается увеличением абсолютной площади гипофиза с 7 по 30 сутки после операции. Это происходит за счет преобладания доли аденогипофиза, относительная площадь которого в те же сроки преобладает над показателями контрольных животных. Соответственно, относительная площадь нейрогипофиза уменьшалась при практически неизменной абсолютной площади. Максимальными отклонения данных показателей были к 7 суткам после операции.

Выявленные изменения следует рассматривать как явления гипертрофии гипофиза за счет преимущественного увеличения относительной площади аденогипофиза в результате активизации функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с целью обеспечения оптимального протекания процессов репаративной регенерации в поврежденной кости и мобилизации кальция из неповрежденных костей скелета [1].

Заполнение сквозного повреждения большеберцовых костей «Остеоапатитом керамическим» в сравнении с Д-группой к 7 и 15 суткам после операции сопровождается увеличением площади гипофиза на максимальном поперечном срезе, что происходит за счет увеличения относительной площади аденогипофиза. После 15 суток от момента имплантации наблюдается более быстрое, чем в Д-группе, восстановление исследуемых показателей.

Вероятно, наличие в области дефекта большеберцовых костей гидроксилapatитного материала ОК-015 в ранние сроки после костно-пластической операции

сопровождается повышением уровня активности резорбтивных процессов, что и приводит к компенсаторной гипертрофии аденогипофиза [1]. В дальнейшем наличие в области поврежденной кости ионов кальция и фосфора, образовавшихся при биологической резорбции имплантата уже не требует столь активной поддержки репаративной регенерации кости со стороны аденогипофиза.

Введение АМСК на разных стадиях формирования костно-керамического регенерата костей сопровождается восстановлением макро-микроскопического строения гипофиза подопытных животных. Динамика восстановления показателей зависит от стадии формирования костно-керамического регенерата, на которой АМСК вводились [4].

При инъекции АМСК на 3-и сутки (стадия воспаления) после костно-пластической операции на макро-микроскопическом уровне наблюдается более быстрое восстановление структурно-функционального состояния гипофиза в период с 7 по 30 сутки после операции, а при проведении клеточной терапии на 45-е сутки (стадия исхода) признаки восстановления не наблюдаются. Оптимальным является введение МСК на 10-е сутки после костно-пластической операции (стадия формирования клеточной бластемы).

Известно, что АМСК обеспечивают целый ряд механизмов восстановления поврежденных клеток и тканей, а именно: 1) обладают паракринной активностью, связанной с секрецией белков/пептидов и гормонов; 2) обеспечивают перенос митохондрий путем туннелирования нанотрубочек или микровезикул; и 3) обеспечивают перенос экзосом или микровезикул, содержащих РНК и другие молекулы [9].

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

Хирургическое повреждение большеберцовых костей с 7 по 30 сутки после операции сопровождается увеличением относительной площади аденогипофиза.

Заполнение сквозного повреждения большеберцовых костей «Остеоапатитом керамическим» в сравнении с Д-группой к 7 и 15 суткам после операции сопровожда-

ется увеличением площади гипофиза за счет увеличения относительной площади аденогипофиза. После 15 суток от момента имплантации наблюдается более быстрое, чем в Д-группе, восстановление исследуемых показателей.

Введение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток костно-мозгового происхождения в хвостовое венозное сплетение согласно срокам формирования костно-керамического регенерата (3, 10, 15, 24 и 45 суток после повреждения) сопровождается более быстрым восстановлением макро-микроскопических параметров гипофиза. Наиболее эффективным является введение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на 10-е сутки после имплантации гидроксипатаинового материала ОК-015 в большеберцовые кости.

I.V. Soloviova

INFLUENCE OF ALLOGENIC MESENCHYMAL STEM CELLS AT DIFFERENT STAGES OF FORMATION OF THE BONE-CERAMIC REGENERATE OF THE TIBIA ON THE MACRO-MICROSCOPIC STRUCTURE OF THE PITUITARY GLAND IN RATS

Abstract. The aim of article to establish changes in the macro-microscopic parameters of the pituitary gland in rats after intravenous injection of allogenic mesenchymal stem cells at different stages of the formation of bone-ceramic regenerate of the tibia. The study involved 192 rats with body weight of 190-225 g. Hydroxylapatite material (OC-015) was implanted into the defect of the tibia. After the formation of a bone defect, on the 3rd, 10th, 15th, 24th, and 45th days after surgery, 5×10^6 allogenic mesenchymal stem cells collected from bone marrow were injected into the caudal venous plexus. The area of the pituitary gland on the maximum transverse section, the absolute and relative area of the adenohypophysis, neurohypophysis, and the intermediate lobe were determined. Filling of the defect with OC-015 in comparison with the group without implantation by 7th and 15th days after the operation was accompanied by an increase in the relative area of the adenohypophysis; later, more rapid recovery of the studied parameters was observed. Intravenous administration of allogenic mesenchymal stem cells was accompanied by a faster recovery of macro-microscopic parameters of the pituitary gland. The most effective was administration of allogenic mesenchymal stem cells on the 10th day after implantation of the OK-015 material into the tibia.

Key words: rats, bone grafting, allogenic mesenchymal stem cells, pituitary gland, macro-microscopic

anatomy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астраханцев Д.А., Лузин В.И. Рост и формообразование нижней челюсти крыс после имплантации в большеберцовую кость гидроксипатаита, насыщенного марганцем в различных концентрациях // Украинський морфологічний альманах. – 2015. – Т.13(2). – С. 66-71.
2. Бессалова Е.Ю. Возрастная макро-микро-анатомия гипофизов белых крыс // Морфологія. – 2011. – Т.V, №3. – С. 41-45.
3. Зинченко Е.В., Лузин В.И. Оценка влияния введения мезенхимальных стволовых клеток на разных этапах формирования регенерата костной ткани на фоне нанесения дефекта большеберцовых костей на химический состав плечевых костей крыс // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2020. – Т.18, №3. – С. 3-10.
4. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – №1. – С. 77-84.
5. Свешников А.А., Офицерова Н.В. Радиоиммунологический метод в познании гормональной регуляции репаративного костеобразования // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1986. – №2. – С. 67-70.
6. Соловьева И.В., Лузин В.И., Оберемок С.Е. Строение надпочечников после введения мезенхимальных стволовых клеток различными способами на разных стадиях формирования регенерата большеберцовых костей // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2020. – Вып.5(161). – С. 37-43.
7. Annamalai R.T., Hong X., Schott N.G., Tiruchinapally G., Levi B., Stegemann J.P. Injectable osteogenic microtissues containing mesenchymal stromal cells conformally fill and repair critical-size defects // Biomaterials. – 2019. – Vol.208. – P. 32-44.
8. Ben-Menachem E., Cooper D.J. Hormonal and metabolic response to trauma // Anaesthesia and intensive care medicine. – 2011. – Vol.12(9). – P. 409-411.
9. Caplan A.I., Dennis J.E. Mesenchymal stem cells as trophic mediators // J. Cell. Biochem. – 2006. – Vol.98. – P. 1076-1084.

10. *Iaquinta M., Mazzoni E., Manfrini M., D'Agostino A., Trevisiol L., Nocini R., Trombelli L., Barbanti-Brodano G., Martini F., Tognon M.* Innovative biomaterials for bone regrowth // *Int. J. of Mol. Sci.* – 2019. – Vol.20. – P. E618.
11. *Masquelet A.C., Begue T.* The concept of induced membrane for reconstruction of long bone defects // *Orthop. Clin. N. Am.* – 2010. – Vol.41. – P. 27-37.
12. *Osipov B., Emami A.J., Christiansen B.A.* Systemic Bone Loss After Fracture // *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* – 2018. – Vol.16(4). – P. 116-130.
13. *Quarto R., Giannoni P.* Bone Tissue Engineering: Past-Present-Future // *Methods Mol. Biol.* – 2016. – Vol.1416. – P. 21-33.
14. *Rioja A.Y., Daley E.L.H., Habif J.C., Putnam A.J., Stegemann J.P.* Distributed vasculogenesis from modular agarose-hydroxyapatite-fibrinogen microbeads // *Acta Biomater.* – 2017. – Vol.55. – P. 144-152.

КОРРЕКЦИЯ ПИЩЕВОГО РАЦИОНА В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЯЮЩЕГОСЯ КЛИМАТА¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»

Кафедра медицинской физики, математики и информатики

Кафедра гигиены и экологии имени проф. О.А. Ласткова

²Юго-Осетинский государственный университет имени А.А. Тибилова

Кафедра химии и медицины

Реферат. Статья посвящена гигиенической оценке климатических факторов на территории Донецкого региона, их влияния на состояние здоровья населения. Проведен анализ сезонных индексов патогенности метеорологической ситуации для человека и заболеваемости системы кровообращения населения Донецкого региона. Разработаны рекомендации по организации питания и питьевого режима в условиях высокой температуры атмосферного воздуха в летний период.

Ключевые слова: климат, метеорологические факторы, здоровье, пищевой рацион, питьевой режим.

Изучение связи между здоровьем человека и атмосферными явлениями имеет давнюю историю. Еще Гиппократ в трактате «О воздухе, водах и местностях» отмечал влияние погоды на здоровье человека. С течением времени накапливались факты, подтверждающие взаимосвязь погоды со здоровьем [2, 14, 15, 18, 24].

Давно отмечено, что симптомы многих заболеваний проявляются ритмически и зависят от времени суток. Например, ночью чаще возникают тромбозы мозговых сосудов, инсульты, инфаркты, приступы стенокардии, гипертонические кризы, приступы бронхиальной астмы. Педиатрам известны периоды сезонных заболеваний у детей. Хирурги также отмечают, что операции при неустойчивой погоде опаснее из-за большей вероятности эмболий и послеоперационных кровотечений [1].

В настоящее время влияние климата на здоровье стало одной из важнейших тем медико-биологических исследований. Вот почему так важна разработка прогнозов для предотвращения обострений хронических заболеваний, а также активного влияния на здоровье и работоспособность практически здоровых людей при акклиматизации к необычной климатогеографической среде, часто с экстремальными условиями [3, 4, 7-9, 20, 32].

Климатические факторы оказывают влияние на биологические ритмы различных физиологических систем организма, под влиянием этих факторов возникают сезонные заболевания и обострения хронических болезней, существуют метеотропные заболевания, с внезапным изменением погоды связаны ухудшение здоровья и снижение работоспособности [16, 17, 26, 27, 29, 31].

Погода характеризуется определенным комплексом метеорологических факторов: интенсивностью солнечной радиации, электрическим состоянием атмосферы, температурой, влажностью, давлением воздуха, скоростью и направлением ветра, атмосферными осадками. Многолетний режим погоды составляет климат данного района. Климат складывается в результате воздействия различных климатообразующих факторов, к которым относятся географическая широта и долгота, циркуляция атмосферы, характеристика электромагнитных факторов, рельеф местности и характер подстилающей поверхности почвы. Немаловажное влияние на климатические условия оказывает и многообразная производственная деятельность человека [5, 6, 10-13, 22, 23, 25, 28, 30].

Цель исследований заключалась в разработке методов коррекции пищевого рациона в условиях изменяющегося климата.

Методы исследования

Научные исследования проведены на базе психофизиологической лаборатории кафедры медицинской физики, математики и информатики и кафедры гигиены и экологии имени проф. О.А. Ласткова ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Анализ физических факторов окружающей среды

© Т.А. Выхованец, С.М. Тетюра, Ю.Г. Выхованец, З.Г. Габараева, Е.В. Алборова

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

(температуры влажности, скорости движения и давления атмосферного воздуха) проводился на основе данных, которые были представлены Государственной метеорологической службой Донецкой Народной Республики (форма ТСГ-1). Проводилась оценка абсолютных значений, а также амплитуд годовых и сезонных колебаний температуры атмосферного воздуха (T , °C); влажности атмосферного воздуха (H , %); скорости атмосферного воздуха (V , м/с); давления атмосферного воздуха (P , гПа). Для оценки степени патогенности метеорологической ситуации, обусловленной влиянием физических факторов окружающей среды, рассчитывался комплексный показатель I , предложенный В.Г. Бокшей:

$$I = I_t + I_h + I_v + I_n + I_{\Delta p} + I_{\Delta t},$$

где I_t – индекс патогенности температуры воздуха; I_h – индекс патогенности влажности воздуха; I_v – индекс патогенности скорости ветра; I_n – индекс патогенности облачности; $I_{\Delta p}$ – индекс патогенности межсуточного изменения атмосферного давления; $I_{\Delta t}$ – индекс патогенности межсуточного изменения температуры воздуха.

Оценка степени патогенности метеорологической ситуации проводилась по следующей нормативной шкале: оптимальная (0-9), раздражающая (10-24), острая (более 24).

Изучение заболеваний системы кровообращения осуществлялось по данным амбулаторно-поликлинической службы по городу Донецку. Отчеты о заболеваниях системы кровообращения у жителей были предоставлены Министерством здравоохранения Донецкой Народной Республики.

Изучались следующие заболевания: всего заболеваний, впервые выявленных заболеваний, всего заболеваний системы кровообращения, впервые выявленных заболеваний системы кровообращения, всего заболеваний гипертонической болезнью, впервые выявленных заболеваний гипертонической болезнью, количество инсультов, количество инфарктов миокарда.

Статистический анализ полученных данных проводился средствами пакета «Statistika 10.1» (StatSoft Inc.). Применялись базовые методы математической статистики: описательная статистика, парные и множественные сравнения. При этом первым этапом обработки данных была проверка принадлежности данных к нормальному закону распределения случайных величин путем тестирования нулевой гипотезы с использованием критерия Шапиро-Уилка или χ^2 -квадрат Пирсона. Для оценки достоверности различий двух связанных выборок использовался Т-критерий Вилкоксона. При проведении множественных сравнений проводился непараметрический ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса.

Результаты и обсуждение

Климат Донецкого региона за последние десятилетия претерпел ряд изменений [10, 19]. При оценке метеорологических факторов на территории города Донецка, было установлено, что значительные амплитуды среднесуточных колебаний температуры атмосферного воздуха отмечаются в летний и весенний периоды года. Полученные результаты приведены на рисунке 1. В летний период амплитуды колебаний температуры атмосферного воздуха, составляли от 8,0°C до 8,8°C, а в ве-

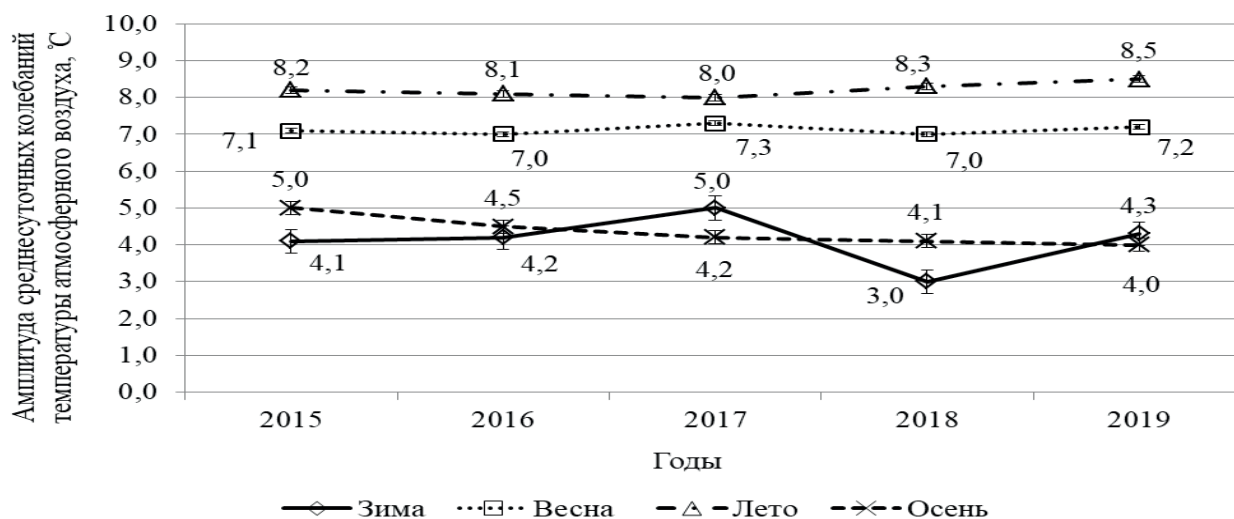


Рис. 1. Амплитуды сезонных среднесуточных колебаний температуры атмосферного воздуха.

сенний период – от 7,0°C до 7,3°C. Осенью колебания этого показателя изменялись в пределах от 4,1°C до 5,0°C, а зимой – от 3,0°C до 5,0°C.

Показатели амплитуды сезонных среднесуточных колебаний влажности атмосферного воздуха за ряд лет представлены на рисунке 2. Наибольшие амплитуды среднесуточных колебаний влажности атмосферного воздуха были выявлены в ве-

атмосферного воздуха, составляли от 4,1 до 5,3 гПа. Осенью колебания этого показателя составляли от 3,0 до 4,6 гПа, весной от 2,3 до 2,9 гПа, а летом от 2,7 до 3,1 гПа.

Анализ среднесуточных комбинированных перепадов метеорологических факторов свидетельствует о преобладании оптимального типа погоды (по Г.П. Федорову) на изучаемой территории. Удельный вес дней с оптимальным типом

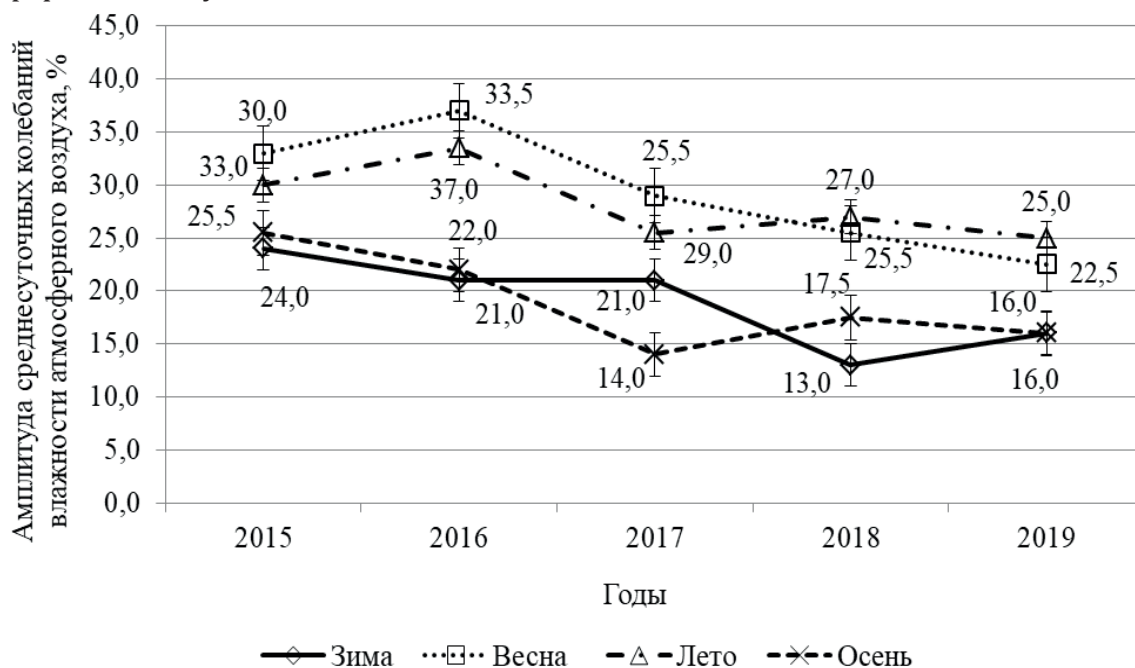


Рис. 2. Амплитуды сезонных среднесуточных колебаний влажности атмосферного воздуха.

сенний период года.

В этот период амплитуды колебаний влажности атмосферного воздуха, изменялись от 25,0% до 33,5%. Летом колебания этого показателя составляли от 22,5% до 37,0%, зимой – от 13,0% до 24,0%, а осенью – от 14,0% до 25,5%.

Значительные амплитуды среднесуточных колебаний скорости движения атмосферного воздуха были выявлены в зимний период года. В этот период амплитуды колебаний скорости движения атмосферного воздуха, изменялись в пределах от 11,0 м/с до 18,0 м/с. Весной колебания этого показателя составляли от 13,0 м/с до 16,5 м/с, летом – от 10,0 м/с до 15,2 м/с, а осенью – от 13,4 м/с до 14,8 м/с.

Показатели амплитуды сезонных среднесуточных колебаний давления атмосферного воздуха за ряд лет представлены на рисунке 3.

Исследованиями было установлено, что наиболее значительные амплитуды среднесуточных колебаний давления атмосферного воздуха были выявлены в зимний период года. В этот период амплитуды среднесуточных колебаний давления

погоды в течение изучаемого периода составлял от 67,9% до 73,7%. Вместе с тем, выявлено значительное количество дней, которые могут оказывать раздражающее действие на организм человека. В течение изучаемого периода, удельный вес таких дней составлял от 25,5% до 30,9%. Кроме этого, удельный вес дней, которые могут оказывать острое воздействие на человека, составлял от 0,82% до 1,37%. Исследованиями установлено, что суммарный годовой индекс патогенности метеорологической ситуации изменялся в пределах от $14,97 \pm 0,50$ (95%ДИ:13,99-15,96) бал. до $17,07 \pm 0,50$ (95%ДИ:16,08-18,05) бал. В результате анализа сезонных индексов патогенности метеорологической ситуации для человека были выявлены изменения этого показателя в пределах от $5,2 \pm 0,5$ (95%ДИ:4,3-6,1) бал. в летний период года до $26,8 \pm 0,5$ (95%ДИ:25,9-27,7) бал. в зимний период года. В зимний период показатель патогенности погоды будет превышать границу раздражающего воздействия на организм человека на 11,7%, а острого воздействия на 7,8%. Анализ годовых показателей жесткости погоды за ряд

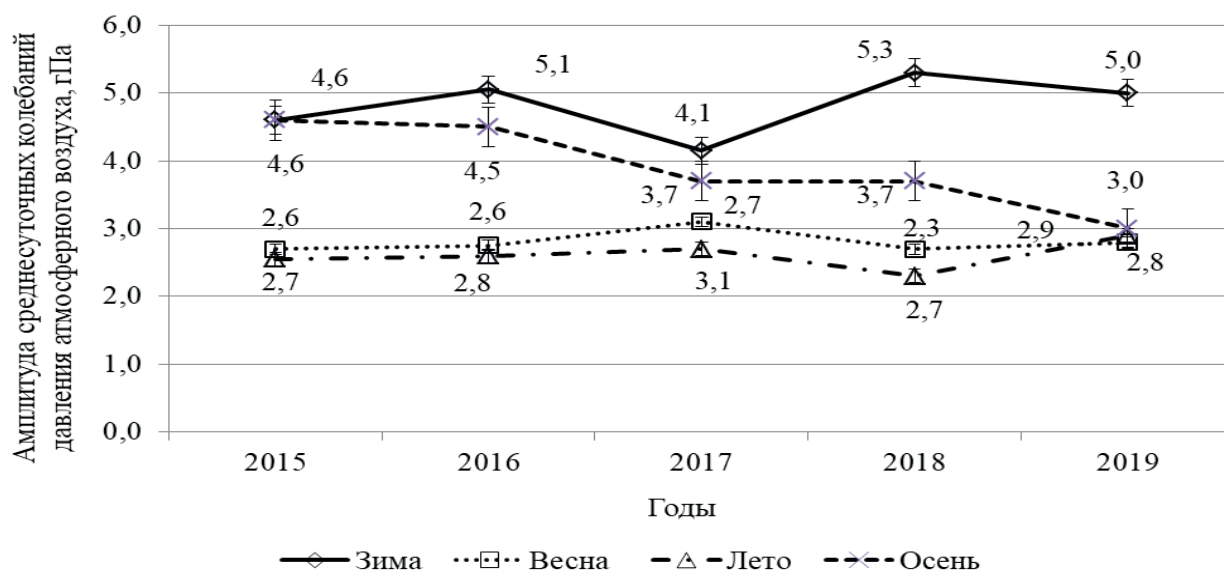


Рис. 3. Амплитуды сезонных среднесуточных колебаний давления атмосферного воздуха.

лет позволил установить, что в течение периода с ноября по март человек будет проживать, под влиянием климата, который соответствует уровням мало и умеренно суровой погоды. Однако, в зимний период времени показатель жесткости погоды превышает уровни суровой погоды на 32% и очень суровой погоды на 13,8%.

Климатические изменения в природе, приводящие к постепенному увеличению температуры воздуха, скачкообразным колебаниям атмосферного давления, влажности воздуха, обилию осадков в сочетании с ухудшением качества питьевой воды, загрязнением воздуха, почвы создают предпосылки для увеличения заболеваемости, смертности населения [13]. Поэтому при оценке природно-климатических и экологических условий проживания человека на определенной территории важной задачей является установление причинно-следственных связей между этими факторами и уровнем заболеваемости населения с целью разработки эффективных мер профилактики и лечения.

Исследованиями были выявлены тенденции к увеличению заболеваемости системы кровообращения у жителей города Донецка в осенний период года по сравнению с остальными сезонами ($p < 0,05$). Отмечается рост в осенний период таких показателей, как заболеваемость системы кровообращения, впервые выявленных заболеваний системы кровообращения, гипертоническая болезнь, количество инсультов и инфарктов миокарда по сравнению с остальными сезонами года ($p < 0,05$). При оценке уровня абсолютного риска заболеваний системы кровообращения, было установлено, что максимальные зна-

чения этого показателя отмечались в летний период и изменялись в пределах от 16,31 до 19,91.

Высокие уровни абсолютного риска заболеваний гипертонической болезнью отмечались в летний период года, которые составляли от 6,84 до 8,43. В результате проведенных исследований были выявлены максимальные значения риска развития инсультов в осенний период года. Полученные данные этой оценки, представлены на рисунке 4.

Показатели риска развития инсультов изменялись в пределах от 9,33 до 9,77. Значительные показатели риска развития инсультов, выявлены в весенний период года. Этот показатель весной составлял от 5,06 до 5,75.

Профилактические мероприятия по снижению негативного влияния колебаний метеорологических факторов на состояние здоровья жителей Донбасса должны основываться на правильной организации питания и питьевого режима человека.

Так, в жаркую погоду рекомендуется пить горячий чай (лучше зеленый), который быстро выравнивает водный баланс, значительно снижает продукцию тепла при мышечной работе. Зеленый чай лучше, чем вода, утоляет жажду, обладает бактерицидными свойствами, богат витамином Р. Показаны также овощные отвары, фруктовые соки, квас, томатный сок с солью, молочнокислые напитки, которые содержат вещества, оказывающие сокогонное действие и способные сохранять воду в организме, уменьшать количество выделяемой мочи и пота, и тем самым способствовать сохранению теплового равно-

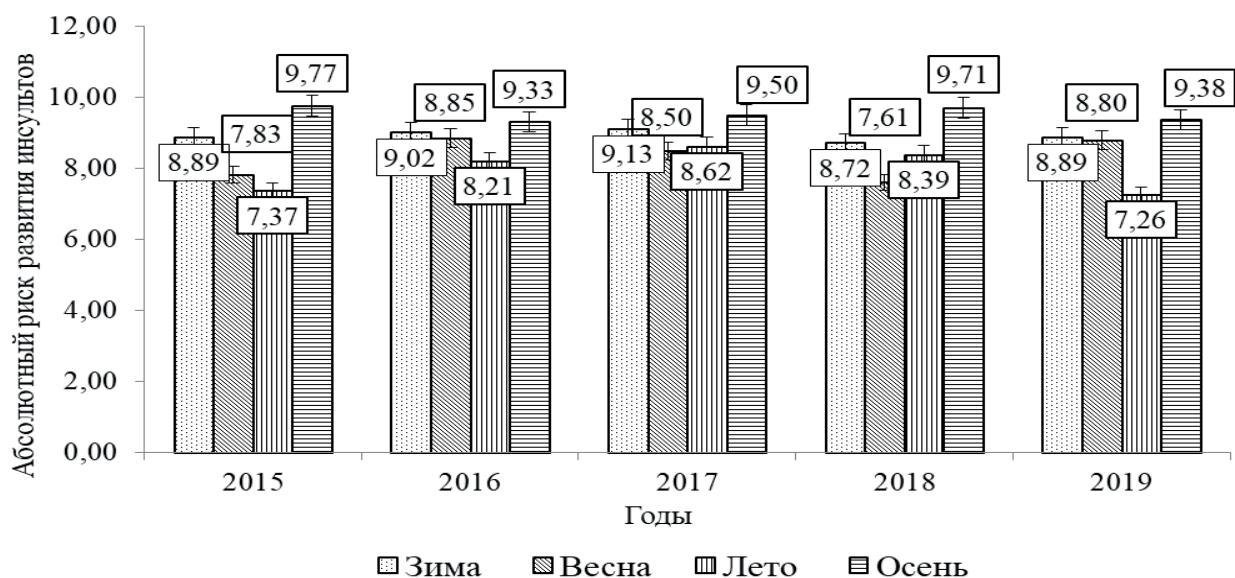


Рис. 4. Значения абсолютного риска развития инсультов в различные сезоны года.

весия.

Следует отметить, что в жаркое время прием жидкости должен быть строго регламентирован – воду целесообразно пить относительно часто, каждый раз выпивая не более 1 стакана (температура воды при этом должна быть чуть ниже температуры воздуха). Нередко чувство жажды вызвано сухостью слизистых оболочек полости рта. В таких случаях для уменьшения жажды и повышения слюноотделения показаны полоскание рта, использование кислых леденцов, яблок и т.п. При очень обильном потоотделении необходимо дополнительно потреблять соль: пить слегка подсоленную воду (0,5-1 г соли на 1 л воды) или же съедать за утренним завтраком кусочек черного хлеба, посыпанного солью (2-3 г). После дополнительного приема соли рекомендуется выпить воды или чая для полного утоления жажды. Однако следует помнить, что из-за возможного нарушения теплоотдачи дополнительное потребление соли необходимо в тех случаях, когда суточные потери воды с потом превышают 5-6 л.

Питание человека в жаркую погоду тоже имеет свои особенности. Пищевой рацион не должен содержать ничего лишнего, перегружающего организм, при этом иметь высокие вкусовые качества и быть полноценным и разнообразным. Современными исследованиями установлено увеличение энергетического обмена при краткосрочной адаптации к высокой температуре окружающей среды. При долгосрочной адаптации к жаркому климату в натурных исследованиях получены противоречивые результаты. Существует концепция о снижении энергетического обмена в этих условиях. С учетом рекомен-

даций экспертов Продовольственной программы ФАО/ВОЗ принят постулат о понижении потребности людей в энергии на 5% при повышении температуры воздуха на каждые 10°C по сравнению со стандартным уровнем 20°C. Однако такой подход не имеет удовлетворительного физиологического обоснования, так как невозможно подтвердить снижение энергообмена в жарком климате при повышении температуры кожи, усилении потоотделения, повышении частоты сердечных сокращений, указывающих на усиление деятельности систем жизнеобеспечения, а, следовательно, на накопление тепла в организме.

На питание человека в жарком климате влияет температура и относительная влажность воздуха, солнечная радиация и обилие микроорганизмов. Жара действует на организм изнуряюще, на фоне жажды слюноотделение и кислотность желудочного сока понижаются, перистальтика кишечника ослабляется. Данные процессы способствуют изменению вкусовых ощущений и даже потере аппетита.

При высокой температуре интенсивность белкового обмена увеличивается, поэтому продукты, содержащие белок, надо употреблять немного в больших количествах. Белковая пища, особенно молочный белок, способствует нормализации азотистого баланса, что окажет положительное действие на самочувствие. Жирная пища усваивается плохо, углеводная – способствует повышению сопротивляемости и снижает потерю влаги при потоотделении. Вот почему в условиях жаркого климата потребность в свежих овощах и фруктах возрастает. Кроме того, свежие овощи и фрукты принимают участие в регулировании водного обмена и предотвращают пе-

регревание организма. Продукты, богатые клетчаткой, способствуют перистальтике кишечника и препятствуют возникновению запоров. Усиливают перистальтику и крупы – гречневая, ячневая, хлеб из обойной муки.

Таким образом, в рационе питания следует сделать акцент на продукты растительного происхождения. Желательно перенести прием пищи на менее жаркое время суток. При четырехразовом питании рекомендуется следующее распределение суточной калорийности по приемам пищи: первый завтрак (7.00) – 20-25%, второй завтрак (11.00) – 15-20%, обед (15.00) – 35-40%, ужин (19.00) – 15-25% [21, 24].

Так как интенсивность процессов пищеварения в условиях жаркого климата замедляется на всех уровнях, то для стимуляции органов желудочно-кишечного тракта в пищевом рационе необходимо увеличить количество специй и поваренной соли. Рацион должен иметь углеводно-белковую направленность: в связи с обильным потоотделением организм испытывает повышенную потребность в водорастворимых витаминах и минеральных веществах. Необходимо употреблять продукты, являющиеся источниками углеводов, полноценного легкоусвояемого белка, витаминов группы В, аскорбиновой кислоты, кальция, фосфора, железа, калия, натрия и др.

Пищу следует принимать в одно и то же время, за 30 минут до еды желательно выпивать стакан чая, для повышения желудочной секреции рекомендуется умеренное употребление различных острых закусок (перец, чеснок, лук и т.п.).

Чтобы создать надлежащие запасы жидкости в организме, пищевой рацион должен содержать в основном жидкие блюда (первое и третье). Второе блюдо нужно подавать в полужидком виде. Этим создается определенный запас жидкости в организме – до 1,5 л. В условиях жаркого климата широкое распространение получили холодные супы. Так испанцы изобрели суп гаспаччо из перетертых в пюре сырых овощей и хлеба, щедро посоленный и приправленный оливковым маслом, чесноком и уксусом. Это блюдо отлично освежает в жару: соль, уксус и чеснок не позволяют организму быстро терять влагу, а хлеб и масло надолго дают ощущение сытости.

В русской и белорусской кухне известны такие блюда, как холодники, окрошка, холодные фруктово-ягодные кисели и т.д., в основе которых используются свежие

овощи, фрукты, ягоды и отвары из них. Данные блюда очень богаты микро-, макроэлементами и витаминами и обладают освежающим и жаждоутоляющим свойствами.

Следует помнить, что обильное питье и преимущественное питание овощами и фруктами могут привести к нарушению всасывания витаминов и способствовать дальнейшему развитию воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В рацион питания в условиях жаркого климата обязательно должны входить мясо, рыба, молочные продукты, яйца как ценные источники белков животного происхождения. При этом кулинарная обработка данных продуктов должна максимально исключать жареные блюда, а предпочтение следует отдать блюдам, приготовленным на пару, в отварном или запеченном виде. Иногда допускается приготовление блюд на мангале. Полезно добавлять в блюда такие специи, как имбирь, кардамон, пить горячие или теплые травяные отвары, охлажденные до комнатной температуры.

В рационе в жаркое время года должно быть достаточно салатов из свежих овощей, зелени, фруктов, приправленных растительными маслами с добавлением лимонного сока или нежирными натуральными йогуртами. Целесообразно и включение в рацион бобовых, блюд из белого мяса, арбузов, дынь. А вот употребление летом большого количества горячей, острой, жирной пищи, алкоголя, сахара и кофе может привести к перегреву организма, что вызывает головную боль, запоры, сильную жажду, тошноту или постоянное чувство голода.

В то же время частое употребление слишком холодных напитков и мороженого способствуют переохлаждению организма, что может привести к нарушению пищеварения, диарее, сонливости, упадку сил и снижению иммунитета.

Для утоления жажды при состояниях, требующих диетического питания, используются алычовый напиток: вода, содержащая 0,2 г% лимонной кислоты, 0,025 г% хлористого кальция и столько же хлористого калия. Полезны также соки и отвары плодов, овощей, богатых солями калия (томаты, капуста, морковь, тыква, смородина, бананы, курага, чернослив и др.).

В жаркую погоду рекомендуется также питье, содержащее 0,1-0,2 г% аскорбиновой кислоты, 0,1 г% молочной и лимонной кислот, по 25 мг% солей калия и натрия и 0,25-0,50 г% сахарозу, которое не только

хорошо утоляет жажду, но и в определенной степени предупреждает повышение температуры тела, а также изнурительную потливость.

Следует помнить, что с привыканием человека к высоким температурам окружающей среды потребность организма в минеральных веществах, микроэлементах, а также в свободных органических кислотах и углеводах снижается, что в свою очередь приводит к постепенному снижению потребления воды.

Климатические изменения в Донецком регионе за последние десятилетия характеризуются значительными амплитудами среднесуточных колебаний температуры атмосферного воздуха в летний и весенний периоды года.

Среднесуточные комбинированные перепады метеорологических факторов свидетельствуют о преобладании оптимального типа погоды по данной территории. Удельный вес дней, оказывающих в течение изучаемого периода раздражающее действие на организм составил от 25,5% до 30,9%, острое воздействие – от 0,82% до 1,37%.

Показатель патогенности погоды превышает границу раздражающего воздействия на организм человека на 11,7%, а острого воздействия – на 7,8%.

Постепенное увеличение температуры воздуха, скачкообразные колебания атмосферного давления, влажности воздуха, обилие осадков в сочетании с ухудшением качества питьевой воды, загрязнением атмосферного воздуха, почвы способствуют увеличению заболеваемости (особенно системы кровообращения), смертности населения.

Высокие уровни абсолютного риска заболеваний гипертонической болезнью отмечались в летний период года и составили от 6,84 до 8,43.

Профилактические мероприятия по снижению негативного влияния колебаний метеорологических факторов на состояние здоровья жителей Донбасса, особенно в жаркий летний период, должны основываться на правильной организации питания и питьевого режима. Пищевой рацион при высокой температуре воздуха должен быть разнообразным и сбалансированным и иметь углеводно-белковую направленность, питьевой режим – строго регламентированным.

Перечисленные рекомендации позволят организму легче адаптироваться к высоким температурам атмосферного воздуха в жаркий период года и сохранить вы-

сокие показатели здоровья и работоспособности.

*T.A. Vykhovanets, S.M. Tetyura, Yu.G. Vykhovanets,
Z.G. Gabaraeva, Ye.V. Alborova*

CORRECTION OF THE FOOD DIET UNDER A CHANGING CLIMATE

Abstract. *The article is devoted to the hygienic assessment of climatic factors on the territory of the Donetsk region, their impact on the health of the population. The analysis of seasonal indices of pathogenicity of the meteorological situation for humans and morbidity of the circulatory system of the population of the Donetsk region was carried out. Recommendations for the organization of nutrition and drinking regimen in conditions of high atmospheric air temperature during the summer period of the year are given.*

Key words: *climate, meteorological factors, health, food diet, drinking regimen.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев С.С. Человек и окружающая среда. – Ростов н/Д: Изд-во СКНЦ ВШ АПСН, 2005. – 271 с.
2. Бикмухаметова Л.М. Климатозэкологическая обусловленность здоровья населения в условиях среднего Приобья // Проблемы региональной экологии. – 2019. – №5. – С. 11-17.
3. Бояров Е.Н. Безопасность человека в свете современной климатической повестки // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2021. – Т.13, №1. – С. 111-133.
4. Выхованец Ю.Г., Ластков Д.О., Тетюра С.М., Андреев Р.Н., Черняк А.Н., Габараева З.Г., Выхованец Т.А. Изучение влияния среднесуточных колебаний температуры атмосферного воздуха на заболеваемость жителей индустриального региона // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Т.25, №1. – С. 19-22.
5. Выхованец Ю.Г., Тетюра С.М., Андреев Р.Н., Черняк А.Н., Габараева З.Г., Выхованец Т.А. Оценка степени ветрового охлаждения человека на основе биоклиматических индексов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Т.26, №3. – С. 258-262.
6. Выхованец Ю.Г., Тетюра С.М., Андреев Р.Н., Черняк А.Н., Габараева З.Г., Выхованец Т.А. Биоклиматическая характеристика территории индустриального региона // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Т.26, №3. – С. 275-279.
7. Далфи А.К. Влияние изменения клима-

- тических условий на организм человека // Актуальные вопросы современной науки. – 2021. – №2(30). – С. 1-11.
8. Диханова З.А., Мухаметжанова З.Т., Исакова А.К. и др. Влияние климата на организм человека // Гигиена труда и медицинская экология. – 2017. – №1(54). – С. 11-16.
 9. Заславская Р.М. Проблема воздействия космической и земной погоды на организм человека в экстремальных условиях // The Scientific Heritage. – 2021. – №58-2(58). – С. 11-19.
 10. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Выхованец Т.А., Выхованец Ю.Г., Машинистов В.В., Павлович Л.В., Коханный А.Ю. О целесообразности использования продуктов, обогащенных пектином, в лечебно-профилактическом питании на промышленных предприятиях Донецкого региона // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т.23, №3. – С. 285-290.
 11. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Выхованец Т.А. Пектины – незаменимый компонент здорового рациона питания для населения промышленного региона // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т.23, №2. – С. 181.
 12. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В., Выхованец Т.А., Ежелева М.И., Евтушенко Е.И., Госман Д.А., Романченко М.П. Превентивное питание как метод профилактики неблагоприятного влияния загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами на здоровье населения // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Т.25, №2. – С. 216.
 13. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В., Евтушенко Е.И., Патеюк А.В., Кохан С.Т., Гунчин Б., Сухарева Г.Э., Игнатенко Т.С., Эрдэнээ Э., Брыжатая Ю.О., Толстой В.А., Дубовик А.В., Ежелева М.И., Науменко Ю.В., Госман Д.А., Гапонова О.В., Остренко В.В., Попович В.В., Колесникова Н.А. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения: взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечно-сосудистой системы / Министерство науки и высшего образования Российской Федерации Забайкальский государственный университет. – Забайкальский государственный университет. – Чита: ЗабГУ, 2021. – 231 с.
 14. Кашкарева А.А. Влияние погодных условий на самочувствие человека // Безопасность городской среды: материалы V Международной научно-практической конференции / под ред. Е.Ю. Тюменцевой. – Омск, 2018. – С. 436-438.
 15. Кильмаева К.С. Влияние погодноклиматических условий на сердечно-сосудистую систему // Инновации и технологии в биомедицине. Научное электронное издание. – Хабаровск, 2021. – С. 237-241.
 16. Кисляк О.А. Коррекция симптомов метеочувствительности у пациентов с артериальной гипертензией // Терапия. – 2018. – №6. – С. 111-120.
 17. Колягина Н.М. Неблагоприятная метеорологическая обстановка как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т.23, №8. – С. 28-33.
 18. Ластков Д.О., Ежелева М.И., Евтушенко Е.И., Габараева З.Г., Романченко М.П. Особенности и закономерности заболеваемости взрослого населения г. Донецка в современных условиях // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Т.25, №2. – С. 146-150.
 19. Лень Д.Ф. Проблемы экологии Донбасса и пути их решения // Донбасс будущего глазами молодых ученых: тезисы докл. научно-техн. конф., Донецк, 20 нояб. 2018г. – Донецк, 2018. – С. 121-125.
 20. Лукьянец А.С. Влияние природноклиматических факторов на уровень заболеваемости населения России // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. – №29(2). – С. 197-202.
 21. Маркова А.В. Полная энциклопедия здорового питания. – СПб.: Сова; М.: Изд-во ЭКСМО-Пресс, 2002. – 544 с.
 22. Митран А.В. Климатические стратегии городов: Европейский и Российский опыт // Институты местной демократии в управлении экологически устойчивым развитием локальных территорий: материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Краснодар, 2021. – С. 162-166.
 23. Нагорнев С.Н. Эпидемиология неинфекционных заболеваний, связанных с неблагоприятным воздействием окружающей среды и деятельностью человека в Арктике // Российский журнал

- восстановительной медицины. – 2019. – №4. – С. 3-37.
24. Румянцев Г.И. Гигиена: учебник / под ред. акад. РАМН Г.И. Румянцева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005 г. – 608 с.
 25. Селедцов А.М. Последствия глобального изменения климата для психического здоровья людей // Современный мир, природа и человек: сборник материалов XX-ой Международной научно-практической конференции. – Кемерово, 2021. – С. 318-332.
 26. Яковлев М.Ю. Диагностика и последующая коррекция повышенной метеочувствительности у пациентов с болезнями системы кровообращения // Российский журнал восстановительной медицины. – 2018. – № 4. – С. 37-44.
 27. Яшкичев В.И. К вопросу о метеозависимости пожилых людей // Евразийское Научное Объединение. – 2019. – №5-3(51). – С. 157-160.
 28. Kwon H.J. Climate Change and Health: More Research Is Still Needed // J. Prev. Med. Public Health. – 2020. – Vol.53, №1. – P. 112.
 29. Maharjan B. A scoping review on climate change and // Int. J. Biometeorol. – 2021. – Vol.65, №10. – P. 1579-1595.
 30. Modesti P.A. Seasonal blood pressure changes: an independent relationship with temperature and daylight hours // Hypertension. – 2013. – Vol.61, №4. – P. 908-914.
 31. Morley C. Meteorological factors and respiratory syncytial virus seasonality in subtropical Australia // Epidemiol. Infect. – 2018. – Vol.146, №6. – P. 757-762.
 32. Odabasi S. Farmer Suicides: Effects of Socio-Economic, Climate and Mental Health Factors // J. Ment. Health Policy Econ. – 2021. – Vol.24, №2. – P. 61-71.

¹Л.И. Василенко, ¹А.А. Васильев, ¹А.И. Ладур, ²Р.А. Жилев, ³Ю.Г. Луценко

УСОВЕРШЕНСТВОВАННАЯ МЕТОДИКА ПИЛОРО-ДУОДЕНОПЛАСТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРФОРАТИВНЫХ И СТЕНОЗИРУЮЩИХ ПИЛОРО-ДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»

¹Кафедра хирургии и эндоскопии

²Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии

³Кафедра хирургии ФИПО

Реферат. В статье у 53 пациентов обобщены результаты хирургического лечения перфоративных и стенозирующих пилоро-дуоденальных язв с применением различных вариантов пилоро- и дуоденопластики. При секционных исследованиях на 5 трупах людей разработан новый способ пилоро-дуоденопластики, который успешно применен у 21 больного. Сущность разработанного способа пилоро-дуоденопластики состоит в «полулунном» («серповидном») иссечении передней стенки пилоро-антрального отдела желудка или луковицы двенадцатиперстной кишки с закрытием дефекта стенки сформированным «языкообразным» лоскутом стенки желудка или дуоденум двухрядными узловыми швами. Данный способ вмешательства признан изобретением и защищен авторским свидетельством Украины. Изучены осложнения пилоро-дуоденопластики в раннем и позднем послеоперационном периоде. Отмечены преимущества усовершенствованного авторами способа пилоро-дуоденопластики, который расширяет арсенал существующих способов пилоро-дуоденопластики и рекомендован авторами для применения в клинической практике.

Ключевые слова: пилоропластика, дуоденопластика, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Проблема эффективного лечения больных с перфоративными и стенозирующими пилородуоденальными язвами (ПДЯ) с применением органосохраняющих и органосохраняющих вмешательств продолжает оставаться сложной и окончательно нерешенной [1, 3-5, 7-9]. Стремление хирургов завершить операцию в кратчайший срок диктует необходимость поиска и разработки более совершенных органосохраняющих методов операций [2-4, 6, 8-9]. Особенно остро стоит данная проблема в urgentной хирургии при лечении пациентов с перфоративными стенозирующими ПДЯ [1-5, 7, 8].

Цель исследования: повышение эффективности хирургического лечения больных с перфоративными и стенозирующими

пилоро-дуоденальными язвами путем снижения количества послеоперационных осложнений.

Методы исследования

Проведены секционные исследования (5 трупов людей, умерших от заболеваний, не связанных с патологией органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в ходе которых разработана методика дуоденопластики (ДП) и пилородуоденопластики (ПДП) при перфоративных язвах) и клинические исследования у 21 больного. Данная методика признана изобретением и защищена авторским свидетельством Украины (UA №27158 U). Контрольную группу составили 32 больных с перфоративными ПДЯ, оперированных с применением известных методик ПДП (Гейнеке-Микуличу – 18 (56,25%), Джадд-Танаки – 7 (21,9%), Диверу-Бурдену – 4 (12,5%), Джадду-Горслею – 3 (9,4%) больных). Использованы общеклинические, лабораторные методы и инструментальные методы исследования (фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) с изучением эвакуаторной функции желудка).

Выполняли лапаротомию с ревизией органов брюшной полости. После выявления перфоративной язвы луковицы ДПК или выходного отдела желудка края язвы прошивали Z-образным швом. Шов завязывали, брали на держалки в зажим и подтягивали кпереди в рану в виде «паруса». Иссекали участок передней стенки ДПК вместе с язвой с помощью изогнутых ножниц Купера или Зибальда по образованной складке стенок с двух сторон от язвенного дефекта: двумя встречными дугообразными разрезами с прокси-

© Л.И. Василенко, А.А. Васильев, А.И. Ладур, Р.А. Жилев, Ю.Г. Луценко

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

мального и дистального краев перфоративного отверстия язвы, сходящимися у основания, в виде «серповидного» «полулуния», выпуклой стороной обращенной в направлении привратника. Данный этап операции удобно выполнять с помощью инструментов электрокоагуляционных установок в режиме «резания» или инструментов «биологической сварки», обеспечивающих надежный гемостаз в ране. При таком иссечении перфоративной ПДЯ образуется дефект на передней стенке в виде «полулунной» («серповидной») формы длиной, в среднем, 2-2,5 см в центральной его части и сходящийся в области верхнего и нижнего краев передней стенки. При этом из проксимального края стенки (в ходе выполнения двух сходящихся полулунных разрезов) формировался «языкообразный» лоскут длиной 2-2,5 см и шириной 2,5-3 см, а со стороны дистальной части «взаимо-конгруэнтное» «полулунное» («серповидное») углубление. Гемостаз в ране, аспирация дуоденального и желудочного содержимого с помощью электроотсоса с последующей ревизией стенок ДПК через образованный дефект стенки (после иссечения язвы). Края раны сшивали 2-рядным швом (внутренний ряд – узловыми адаптирующими кетгутовыми швами или (Викрил) с узелками во внутрь просвета (при отсутствии данного шовного материала в urgentном порядке можно использовать капрон №3); наружный – серозно-мышечные капроновые узловые швы №3). Линия шва передней стенки ушитого дефекта получалась в виде дуги, вогнутой частью обращенная в проксимальную сторону (желудка). Таким образом, осуществлялось пластическое закрытие дефекта передней стенки в месте иссеченной перфоративной язвы продольно смещенным собственным лоскутом передней стенки «луковицы» ДПК или выходного отдела желудка.

Клинические исследования проведены у 53 больных.

Исследуемую группу составил 21 (39,6%) пациент с перфоративными и стенозирующими ПДЯ. Из 21 больного: 18 (85,7%) – мужчины в возрасте 26-63 лет; 3 (14,3%) женщины 37 лет и 42 года. У 15 (71,4%) пациентов – выявлена перфоративная язва ДПК (у 10 (47,6%) с деформацией стенки и стенозированием просвета, у 4 (19,1%) – стенозирующая язва пилорического отдела желудка, у 2 (9,5%) – язва антрального отдела желудка. Таким образом, у большинства оперированных 14 (66,7%) выявлены перфоративные ПДЯ

со стенозированием просвета пищеварительного канала, требующие выполнения дренирующих операций на завершающем этапе.

Контрольную группу составили 32 (60,4%) больных с перфоративными и стенозирующими ПДЯ. Из 32 больных: 28 (87,5%) – мужчины в возрасте 27-65 лет, 4 (12,5%) – женщины в возрасте 34-48 лет. У 24 (75%) пациентов выявлена перфоративная язва ДПК (у 10-31,3% с деформацией стенки и стенозированием просвета), у 5 (15,6%) – стенозирующая язва пилорического отдела желудка, у 3 (9,4%) – язва антрального отдела желудка.

Результаты и обсуждение

Больные удовлетворительно перенесли операцию.

В раннем послеоперационном периоде у пациентов контрольной группы осложнений выявлены у 9 (28,1%). Среди них: эвакуаторные нарушения желудка в раннем послеоперационном периоде наблюдали у 7 (21,9%) больных, вследствие деформации стенок ДПК в месте операции за счет воспаления, которые разрешены консервативно (у 5 (15,6%) в раннем послеоперационном периоде; у 2 (6,25%) больных эвакуаторные нарушения были разрешены консервативно спустя 10-12 суток после операции). У 2 (6,25%) выявлены нагноения в ране. Разрешены консервативно.

В позднем послеоперационном периоде (спустя 3-6 мес. после операции) эвакуаторные нарушения желудка выявлены у 4 (12,5%) пациентов контрольной группы (2 – оперированы Джадду-Горслею, 1 – по Гейнеке-Микуличу и 1 – по Джадд-Танаки) вследствие рубцовой деформации выходного отдела желудка, затруднения отхождения лигатурного материала с явлениями субкомпенсированного стеноза. У данной категории пациентов при ФГДС линия швов пилоро-дуоденопластики частично деформировала просвет выходного отдела желудка. Тубус аппарата не представлялось возможным провести в залуковичный отдел ДПК, вследствие сужения выходного отдела, обусловленного рубцовой деформацией стенок и умеренного воспаления слизистой в месте швов пилоро-дуоденопластики. Эти больные (4 – 12,5%) оперированы повторно: выполнены дистальные резекции 1/3 желудка по Бильрот-1 – 2 (6,25%) и Бильрот-П – 2 (6,25%) пациента. Выписаны в удовлетворительном состоянии. Работают по специальности. Чувству-

ют себя удовлетворительно. Соблюдают диету. Явлений демпинг-синдрома не отмечают. Особых жалоб не предъявляют.

У больных основной группы в раннем послеоперационном периоде у 3 (14,3%) выявлены осложнения: у 1 (4,8%) затруднение отхождения капроновой лигатуры (удалена эндоскопически); у 2 (9,5%) – нагноения в ране. Пролечены консервативно. Осложнений, связанных с техническим выполнением операции и эвакуаторных нарушений желудка в раннем послеоперационном периоде, не выявлено. Больные чувствуют себя относительно удовлетворительно, соблюдают диету. Работают по специальности. В позднем послеоперационном периоде проведенные контрольные исследования (ФГДС и рентгенологическое исследование пациентов в сроки 1-3-6 мес. – не выявили существенных эвакуаторных нарушений желудка). При ФГДС линия швов пилоро-дуоденопластики практически не деформировала просвет выходного отдела желудка. Тубус аппарата свободно (без особых затруднений) проходил в залуковичный отдел ДПК.

Использование усовершенствованной методики пилоро-дуоденопластики по разработанной нами методике позволяет в меньшей степени (в сравнении с известными способами) деформировать пилоро-дуоденальный сегмент пищеварительного канала.

Использование усовершенствованной методики пилоро-дуоденопластики по разработанной методике позволило более чем в 2 раза снизить количество послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Усовершенствованный способ пилоро-дуоденопластики расширяет арсенал существующих методик и может быть рекомендован для применения в клинической практике для эффективного лечения больных с перфоративными и стенозирующими пилоро-дуоденальными язвами.

*L.I. Vasilenko, A.A. Vasiliev, A.I. Ladur, R.A. Zhilyaev,
Yu.G. Lutsenko*

THE IMPROVED METHODOLOGY OF PYLORO-DUODENOPLASTICS IN TREATMENT OF PERFORATIVE AND STENOSIS PYLORUS-DUODENAL ULCERS

Abstract. The article has 53 patients summarize the results of surgical treatment of perforative and stenosis of pyloric-duodenal ulcers using various options for pyloro- and duodenoplasty. During sectional studies on 5 corpses of people, a new method of pyloro-duodenoplasty has been developed,

which is successfully used in 21 patients. The essence of the developed method of pyloro-duodenoplasty consists in the "semi-moon" ("sickle") excision of the anterior wall of the pyloro-antral section of the stomach or bulb of the duodenum with the closure of the wall defect formed by a "linguistic" flap of the stomach or duodenum with double-row nodal seams. This method of intervention is recognized as an invention and is protected by the author's evidence of Ukraine. The complications of pyloro-duodenoplasty in the early and late postoperative period have been studied. The advantages of the authors improved by the authors of the method of pyloro-duodenoplasty, which expands the arsenal of the existing methods of pyloro-duodenoplasty and is recommended by the authors for use in clinical practice.

Key words: pyloroplasty, duodenoplasty, peptic ulcer of the stomach and duodenum.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко Л.И., Белозерцев А.М., Борота А.В., Гюльмамедов Ф.И., Верхулецкий И.Е. Усовершенствованные методики анастомозирования пищевода, желудка и кишечника: Учебн. пособие / под ред. проф. Л.И. Василенко. – Донецк: Каштан, 2012. – 524 с.
2. Василенко Л.И., Єніфанцев О.А., Гюльмамедов Ф.И., Верхулецкий И.Е. Протистенотичні кінцеві анастомози в шлунково-кишковій хірургії: Монографія. – Донецьк: Каштан, 2011. – 192 с.
3. Василенко Л.И., Куніцкий Ю.Л., Єніфанцев О.А. та інші. До питання хірургічного лікування перфоративних гастродуоденальних виразок // Вісник Української медичної академії / Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2007. – Т.7, Вип.1-2. – С. 64-67.
4. Василенко Л.И. Основы общей хирургии: Учебн. пособие. – Донецк: Каштан, 2014, Ч.2В. – 584 с.
5. Велигоцкий Н.Н. Хирургия осложненных дуоденальных язв и дуоденопластика: Монография. – Харьков: Прапор, 2005. – 81 с.
6. Єніфанцев О.А. Удосконалені методики кінцевих протистенотичних анастомозів в шлунково-кишковій хірургії: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.03 «Хірургія». – Донецьк, 2010. – 24 с.
7. Лупальцов В.А. Перфоративная гастродуоденальная язва. – Харьков, 2003. – 238 с.
8. Оноприев В.И. Этюды функциональной хирургии язвенной болезни. – Краснодар. Изд-во: Полиграфическое произ-

- водственное арендное предприятие, 1995. – 296 с.
9. *Шалимов А.А., Саенко В.Ф.* Хирургия пищеварительного тракта. – К.: Здоровья, 1987. – 568 с.

РОЛЬ ПРОВИЗОРА В ПОВЫШЕНИИ КОМПЛАЕНТНОСТИ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ ДОНЕЦКЕ

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии имени проф. И.В. Комиссарова

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР

Реферат. В статье приведены данные, доказывающие целесообразность вовлечения провизора в процесс формирования приверженности (комплаентности) лечению с целью повышения эффективности назначенной врачом лекарственной терапии у пожилых больных гипертонической болезнью.

Ключевые слова: комплаентность, гипертоническая болезнь, провизор.

Артериальная гипертензия (АГ) во многом определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности, которая в экономически развитых странах составляет более 50-55%. В большинстве случаев причина АГ не может быть установлена. Тогда данное состояние определяется как первичная АГ или гипертоническая болезнь (ГБ) [6].

Лекарственная терапия остаётся основным методом лечения больных ГБ, а её эффективность зависит от многих факторов. Важно отметить, что почти 50% пациентов, страдающих АГ, не знают о факте своего заболевания; приблизительно столько же, из тех, кто информирован о нём, не принимают лечение [1, 2]. Таким образом, лишь четверть больных, страдающих АГ, получает лечение, что и определяет показатели ССЗ и смертности.

К сожалению, эффективность лекарственной терапии у больных, получающих её, как правило, невысока. Чаще причина недостаточного гипотензивного эффекта состоит не только в том, какие антигипертензивные лекарственные средства (АГЛС) принимает больной, но и в том, в какой степени пациент следует рекомендациям врача, т.е. приверженности лечению – комплаентности (compliance) [4, 7-9].

Особую категорию больных ГБ составляют лица пожилого возраста. Это самая многочисленная когорта пациентов, численность которых превышает 50-60% в популяции. На Донбассе проживает около 700 тысяч лиц пожилого возраста. Это практически 30% населения, которое в

настоящее время составляет около 2,5 млн человек.

Важными составляющими формирования приверженности лечению у пациентов являются наличие доступной качественной информации о заболевании, последствиях отсутствия его лечения и/или нерегулярного соблюдения предписаний врача, о побочных эффектах лекарств, а также о возможной профилактике или снижении риска развития нежелательных явлений, связанных с проведением лекарственной терапии и т.д. Подробную информацию больной должен получить от врача [7-9].

На формирование у пациентов приверженности лечению влияет и тот факт, что большинство из них не осознает важности регулярного приема АГЛС (соблюдение кратности приема, временных интервалов и условий приема препаратов), не понимает того, что лечение ГБ не может быть эпизодическим. Помощь больным в этом вопросе может оказать не только врач, но и провизор [3].

Цель работы – обосновать необходимость вовлечения провизора в процесс формирования у пожилых больных ГБ приверженности лекарственной терапии, назначенной врачом, с целью повышения эффективности лечения.

Методы исследования

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе (подготовительный, этап I), для выявления наличия и существа проблемы низкой приверженности лечению пожилых больных ГБ, посетителям аптеки, приобретающим АГЛС, предлагалось заполнить специально разработанные опросники, позволяющие выявить коммуникативную активность врачей и прови-

© Е.Н. Налётова, М.М. Алесинский, С.В. Налётов, О.С. Налётова

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

зоров при общении больных ГБ на врачебном приеме, а также в аптеке при покупке АГЛС.

Для реализации этапа I в опросе приняли участие 165 посетителей аптек, а также 108 провизоров и 94 врача (терапевты, кардиологи, семейные врачи).

Второй этап (основной, этап II) состоял из трёхэтапного исследования: этап IIА, не предусматривал специальных мероприятий повышения приверженности лечению; этап IIБ-1, содержал специальные мероприятия повышения приверженности лечению; этап IIБ-2, оценивал сохранность приобретенного уровня приверженности лечению в течение 1 года.

Для реализации этапа IIА в аптеке г. Донецка (ООО «Ваша аптека») осуществлялся добровольный набор некомплаентных (3,0 и ниже по тесту Мориски-Грина (ТМГ)) [10] пожилых больных ГБ. Для беседы с посетителями аптеки была оборудована специальная комната; на всех этапах исследования в ней давали разъяснения о цели исследования, проводились подписание информированного согласия и необходимые процедуры различных этапов. Посетители аптеки получали от провизора советы по вопросам правильного приема АГЛС. В случае необходимости (отсутствие ЛС в аптечной сети, высокая стоимость) провизор-исследователь давал рекомендации по замене оригинального лекарственного средства (ОЛС) на генерическое (ГЛС).

В дальнейшем посетители аптеки были консультированы врачом-кардиологом для подтверждения диагноза ГБ, оценки адекватности и эффективности терапии клиническому статусу больного. В случае необходимости осуществлялась коррекция проводимой терапии.

В этапе IIА принял участие 51 человек, из них мужчины (n=25; 49,0%) и женщины (n=26; 51,0%) в возрасте от 62 до 75 лет (средний возраст мужчин $67,2 \pm 0,9$ лет; женщин – $67,7 \pm 0,9$ лет).

Исходно (неделя 0), а также на 4-й и 8-й неделях оценивали уровень приверженности лечению по ТМГ и эффективность антигипертензивной фармакотерапии (по уровню АД). На неделе 0 заполнялся тест Айзенка и оценивалось эмоциональное состояние больного по опроснику «Самочувствие, Активность, Настроение» («САН»). По окончании 8-й недели участникам этапа IIА были даны дополнительные рекомендации по самоконтролю лечения. Желавшие имели возможность принять участие в этапе IIБ-1.

В этап IIБ-1 было включено 114 пожилых больных ГБ, которые случайным образом были распределены в две группы: 1-я группа (n=58; 50,9%) и 2-я группа (n=56; 49,1%). Не было выявлено статистически значимых различий распределения больных в двух группах ни по возрасту ($p=0,82$), ни по полу ($p=0,91$).

Больные обеих групп на протяжении всего времени участия в этапе IIБ-1 вели дневник самоконтроля (регистрация уровня систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) трижды в сутки – утром, днём и вечером с указанием времени измерения, учёт приёма АГЛС). Больным 1-й группы дополнительно в их собственных телефонах устанавливались сигналы-напоминания, согласующиеся со временем приёма АГЛС.

В дальнейшем визиты больных осуществлялась на 4-й и 8-й неделях. На визитах оценивалась эффективность проводимой антигипертензивной терапии (измерение АД); осуществлялась проверка дневника самоконтроля, а также проводились: оценка комплаентности по ТМГ, заполнение теста Айзенка и оценка эмоционального состояния по опроснику «САН», исходные значения которых были установлены на визите неделя 0.

Исходные (неделя 0) показатели ТМГ свидетельствуют о низкой приверженности лечению пожилых больных ГБ – среднее значение ТМГ $2,4 \pm 0,1$; различий показателей у мужчин и женщин нет ($p > 0,05$). Максимальные зафиксированные показатели САД у больных, принимавших участие в этапе IIБ-1, свидетельствуют о том, что в начале исследования он на $23,0 \pm 0,6\%$ выше показателя нормы для САД (139 мм рт.ст.), а максимальные показатели ДАД на $19,6 \pm 0,8\%$ выше показателя нормы для ДАД (89 мм рт.ст.); статистически значимых различий показателей у мужчин и женщин нет ($p > 0,05$).

На завершающем визите (8-я неделя) проводилось анонимное заполнение анкеты по оценке результатов участия в исследовании и роли провизора в достижении этих результатов. Оценка осуществлялась по 10-балльной шкале.

С 8-й по 52-ю недели больные контролировали своё лечение самостоятельно, после чего осуществлялась оценка отдаленных результатов сохранности достигнутого уровня комплаентности (этап IIБ-2).

Для реализации этапа IIБ-2 больных приглашали на визит в центр по телефону. Не удалось установить телефонную

связь с восемью участниками программы этапа II Б-1, таким образом, в оценке отдалённых результатов программы (этап II Б-2) приняли участие 106 пациентов: мужчины ($n=52$; 49,1%) и женщины ($n=54$; 50,9%) в возрасте от 62 до 75 лет (средний возраст $66,9 \pm 0,4$). Результаты всех исходных (неделя 0) показателей, полученных у участников этапа IIБ-2, не имеют различий ($p > 0,05$) от аналогичных показателей участников этапа IIБ-1.

Для фармакоэкономического анализа проводимого лечения, был выбран метод «затраты-эффективность» [3]. Данный анализ позволяет рассчитать коэффициент эффективности затрат, т.е. оценить количество денежных средств, затраченных для снижения уровня САД на 1 мм рт. ст. Оценку стоимости лечения до достижения целевого АД (< 140 мм рт.ст.) в специально сформированных группах больных, принимавших лечение только оригинальными или только ГЛС. При этом оценивались данные об уровне АД из дневников самоконтроля.

Оценка валидности опросников проведена с помощью расчета критерия альфа Кронбаха (Cronbach's alpha test). Статистическая обработка данных произведена с помощью пакета программы MedStat [5].

Результаты и обсуждение

Оценка результатов исследования проводилась путем интервьюирования больных ГБ, провизоров и врачей. Применяемые опросники валидны, специфичны и чувствительны.

Анализ результатов опроса пожилых больных ГБ, провизоров и врачей показывает, что, в силу профессиональной загруженности, провизоры и врачи уделяют недостаточно внимания вопросам соблюдения пациентами основных предписаний лечения. Обсуждение вопросов стоимости и взаимозаменяемости АГЛС компенсируется советами провизоров в аптеке при отпуске лекарств посетителям.

Основными причинами низкой приверженности лечению пожилых больных ГБ, согласно результатов опроса, являются забывчивость (78% респондентов), невнимательное отношение ко времени приёма АГЛС (23% респондентов).

Уровень комплаентности пожилых больных ГБ низкий (ТМГ $2,4 \pm 0,1$ балла), а антигипертензивная фармакотерапия неэффективна (САД $168,9 \pm 1,5$ мм рт.ст. и ДАД $106,6 \pm 1,5$ мм рт.ст.). Для данного контингента больных также характерными являются

высокая степень нейротизма (15 баллов) и низкий уровень «САН» (3,5 балла). Динамическое наблюдение пациентов не обеспечивает улучшение показателей, которые через 8 недель остаются на прежних уровнях: ТМГ – $2,4 \pm 0,1$ балла; САД $167,0 \pm 1,4$ мм рт.ст. и ДАД $105,0 \pm 1,4$ мм рт.ст.

Участие пожилых больных ГБ в программе повышения приверженности лечению, руководимой провизором, через 8 недель улучшает показатели: уровень комплаентности по ТМГ возрос у больных 1-й группы (ведение дневника самоконтроля АД и приёма АГЛС + сигналы-напоминания приёма АГЛС в мобильных телефонах) с $2,4 \pm 0,1$ до $2,9 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), а 2-й группы (ведение дневника самоконтроля АД и приёма АГЛС) – с $2,3 \pm 0,1$ до $2,6 \pm 0,1$ ($p < 0,05$); уровни САД и ДАД снизились соответственно у больных 1-й группы со $168,5 \pm 1,8$ до $145,3 \pm 1,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и со $105,4 \pm 2,0$ до $94,0 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), а во 2-й – со $169,7 \pm 1,7$ до $149,0 \pm 1,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и со $103,3 \pm 2,1$ до $97,4 \pm 1,6$ мм рт.ст. ($p < 0,05$); уровень нейротизма снизился соответственно в 1-й и во 2-й группах до $12,3 \pm 0,7$ балла и $11,9 \pm 0,8$ балла ($p < 0,001$); показатели по шкале «САН» повысились до $5,6 \pm 0,2$ балла и $5,2 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) соответственно в 1-й и 2-й группах.

У больных старше 70 лет как комплаентность, так и эффективность антигипертензивной терапии менее выражены. Комплаентность интровертов выше, чем амби- и экстравертов.

Отсутствие динамического контроля провизором приверженности лечению больных в период с 8-й по 52-ю недели ухудшает показатели в 1-й и 2-й группах соответственно: уровни комплаентности по ТМГ снизились на 9,4% и 10,3% ($p < 0,05$); уровни САД и ДАД повысились соответственно у больных 1-й группы до $151,9 \pm 0,8$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) и до $98,4 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), а во 2-й – до $156,8 \pm 0,8$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) и $99,6 \pm 0,8$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Нарастание нейротизма (> 13 баллов) и снижение показателей по шкале «САН» (до 4,5 балла) у пациентов 1-й и 2-й групп в этот период указывают на ухудшение эмоционального состояния больных.

Коэффициент эффективности затрат пожилыми больными ГБ для ОЛС составляет $68,8 \pm 33,4$ руб./мм рт.ст., а для ГЛС – $11,7 \pm 8,3$ руб./мм рт.ст. Соотношение коэффициента эффективности лечения к стоимости, между группами статистически незначимо ($p > 0,05$), что говорит о тождественности в эффективности применения ОЛС и ГЛС. Прямые затраты (в рублях) для достижения це-

левого АД при применении ОЛС составляет $428,1 \pm 107,8$ руб., а ГЛС – $79,6 \pm 19,9$ руб.

Таким образом, продемонстрирована целесообразность вовлечения провизора в процесс формирования у пожилых больных ГБ приверженности лекарственной терапии, назначенной врачом, с целью повышения эффективности лечения.

E.N. Nalotova, M.M. Alesinsky, S.V. Nalotov, O.S. Nalotova

THE ROLE OF THE PHARMACIST IN INCREASING THE COMPLIANCE OF ELDERLY HYPERTENSION PATIENTS LIVING IN DONETSK

Abstract. *The article presents data that prove the expediency of involving a pharmacist in the process of formation of adherence (compliance) to drug therapy prescribed by a doctor in elderly patients with essential hypertension in order to increase the effectiveness of treatment.*

Key words: *compliance, hypertension, pharmacist.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Смирнова М.Д. Методы технического воздействия и контроля за приверженностью терапии: метод. рек. – 2013. – С. 45-50.
2. Алесинский М.М., Налётов С.В. Опыт работы в аптеке центра повышения комплаентности больных артериальной гипертензией, находящихся в условиях гуманитарной блокады Донбасса // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – №1 – С. 90-92.
3. Борисов Н.В., Груздева Е.С., Тевосян С.Т. Фармакоэкономика лечения артериальной гипертензии // Молодой ученый. – 2019. – №6. – С. 43-44.
4. Кузнецова Ю.И. Анализ приверженности к лечению амбулаторных больных артериальной гипертензией // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – №3(3) – С. 689-695.
5. Лях Ю.Е. и др. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Донецк: Папакица Е.К., 2006 – 214 с.
6. Налётов С.В., Алесинский М.М., Налётова Е.Н. Комплаентность больных гипертонической болезнью в блокадном Донбассе. Решение проблемы в тандеме врача и провизора (монография). – Донецк: Изд-во «НОУЛИДЖ». – 2017. – 55 с.
7. Налётова Е.Н., Алесинский М.М., Налётов С.В. Влияние повышения комплаентности на показатели артериального давления больных артериальной гипертензией, находящихся в условиях гуманитарной блокады Донбасса // Научные ведомости БелГУ. – 2016. – №26(247) – С. 71-75.
8. Слобожанинова Е.В., Савиных Е.А., Чепурных А.Я., Шамсутдинова Р.А. Взаимосвязь личностной тревожности и типа темперамента с приверженностью к лечению у больных гипертонической болезнью // Вятский медицинский вестник. – 2020. – №3(67) – С. 81-84.
9. Филиппова Ю.М. Комплаентность больных артериальной гипертензией и пути ее улучшения // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2012. – №1(11) – С. 63-67.
10. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence // Med. Care. – 1986. – №1(24). – P. 67-74.

СОСТОЯНИЕ ФИБРИНСТАБИЛИЗИРУЮЩЕГО ФАКТОРА И ЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ВАСКУЛИТЕ У ДЕТЕЙ¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Кафедра педиатрии №1²Республиканская детская клиническая больница

Реферат. В работе представлены материалы, касающиеся изучения активности фибринстабилизирующего фактора и его прогностической значимости у детей с суставной и абдоминальной формами геморрагического васкулита. Изложены варианты и клинические проявления встречающегося среди детей дефицита фибринстабилизирующего фактора. Исследование фактора выполнено у 21 больного – с абдоминальной и у 6 – с суставной формой. Различный уровень его снижения установлен только у 11 из 21 (52,4%) детей с абдоминальной формой геморрагического васкулита. При этом умеренное снижение фактора ($67,6 \pm 3,3\%$) зарегистрировано у 6 больных (54,5%), выраженный дефицит ($41,2 \pm 2,7\%$) установлен у 5 пациентов (45,5%). Критический уровень дефицита фактора ($\leq 20\%$) среди обследованных детей не зафиксирован. Активность фибринстабилизирующего фактора позитивно коррелирует с тяжестью абдоминальных проявлений, особенно при сопутствующем желудочно-кишечном кровотечении. Исследование фибринстабилизирующего фактора в дебюте геморрагического васкулита позволяет определить тех пациентов, у которых возможно развитие желудочно-кишечного кровотечения и кому может быть показана заместительная терапия. Определение активности фибринстабилизирующего фактора свертывания крови целесообразно рассматривать в качестве прогностического показателя у детей с геморрагическим васкулитом.

Ключевые слова: геморрагический васкулит, фибринстабилизирующий фактор, дети.

Фибринстабилизирующий фактор (ФСФ) или фактор XIII (ФХIII), согласно современным воззрениям представляет собой фермент протрансглутаминазу, который поддерживает гемостаз и выполняет многие плазматические и внутриклеточные функции [3]. Основная функция ФХIII заключается в преобразовании рыхлого фибринового полимера в прочную, высокоорганизованную перекрестно-сшитую структуру, плотно прилегающую к месту поврежденной стенки сосуда и обладаю-

щую встроенной устойчивостью к фибринолизу [2].

Происхождение, встречающегося в популяции дефицита ФХIII в организме, как и его активность, могут быть различными [9, 10]. Врожденный дефицит ФХIII рассматривается как редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом передачи, с частотой 1,5 случая на 2 миллиона человек. В случае выраженного дефицита (содержание фактора $<1\%$) заболевание характеризуется тяжелыми и длительными кровотечениями у детей уже в периоде новорожденности из сосудов культи пуповины и внутричерепными кровоизлияниями [9].

Приобретенный дефицит ФХIII исследователи рассматривают как заболевание, в основе которого лежат, как иммунные, так и неиммунные механизмы [9]. Приобретенный иммуноопосредованный дефицит ФХIII является редким заболеванием, предполагает наличие аутоантител, направленных на эпитопы фактора. Прежде всего, это наблюдается при аутоиммунных заболеваниях и злокачественных новообразованиях [9]. В таких случаях, по данным Kleber C. et al. [7], пороговое значение активности ФХIII, составляющее менее 60-70%, является достаточно информативным для диагностики приобретенного дефицита ФХIII и назначения добавок.

Неиммунные причины приобретенного дефицита ФХIII, связанные с чрезмерным потреблением или снижением его продукции (заболевания печени, сепсис, прием лекарственных препаратов, перенесенная накануне операция и др.) более распространены, но реже вызывают проявления выраженного геморрагического синдрома, т.к. уровни фактора обычно колеблются от 20% до 70% [3, 9].

Одной из причин приобретенного дефицита ФХIII у детей признан геморрагический васкулит (ГВ) [1, 2, 4, 6]. Несмотря

на незначительные противоречивые результаты, большинство исследователей отмечают четкую взаимосвязь между тяжелыми абдоминальными проявлениями и поражением почек, – с одной стороны и, сопутствующим снижением активности ФХIII, – с другой [13]. Установленное снижение Henriksson P. et. al. [5] объясняют специфической деградацией протеолитическими ферментами, высвобождаемыми из воспалительных клеток, с последовательным нарушением локального гемостаза. Данное предположение подкрепляется в подобных случаях эффективностью заместительной терапии в виде введения концентрата ФХIII, свежезамороженной плазмы (СЗП) или криопреципитата, в сочетании с антифибринолитическим препаратом, что, в целом, ведет не только к восстановлению нормальных значений фактора, но и устранению абдоминальных расстройств с остановкой желудочно-кишечного кровотечения [8].

Целью исследования явилось изучение состояния ФСФ и оценка его прогностической значимости у детей с суставной и абдоминальной формами ГВ.

Методы исследования

В условиях нефрологического отделения Республиканской детской клинической больницы г. Донецка обследовано 78 детей в возрасте от 2 до 14 лет, страдающих ГВ. Диагноз устанавливали в соответствии с диагностическими критериями болезни Шенлейна-Геноха [12]. Абдоминальная форма (АФ) васкулита диагностирована у 60 больных (76,9%), суставная форма (СФ) у 18 (23,1%).

Наряду с общепринятым клинико-лабораторным и инструментальным обследованием, у 27 детей в первые 2-3 дня при поступлении, на высоте активности васкулита определяли содержание ФХIII. Исследование фактора выполнено у 21 больного – с АФ и у 6 – с СФ.

Определение активности ФСФ осуществлялось методом, основанным на оценке лизиса фибринового сгустка в 5% монохлоруксусной кислоте. Референсные значения показателя в пределах 80-120%. Контрольную группу составили 23 здоровых сверстников.

Анализ результатов исследования осуществлялся с использованием методов биостатистики. Оценку количественных характеристик вычисляли путем определения значения среднего арифметического ($\bar{X}$ ср.) изучаемого показателя, среднего

квадратичного отклонения (δ) и значения ошибки среднего (m). С целью оценки качественных характеристик использовали определение значения показателя частоты проявления признака (%) и его стандартной ошибки ($m\%$). Для сравнительной характеристики средних значений в выборках использовали критерий Стьюдента. Во всех случаях проверки статистических гипотез различие считалось статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$. Определение отношения факторов риска проводили с применением регрессионной модели Кокса. Статистическую компьютерную обработку осуществляли с помощью пакетов прикладных программ MedStat (Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, 2004-2013), «Statistica» (StatSoft, version 6.0) и пакета средств Microsoft Office 2010.

Результаты и обсуждение

Клиническое обследование больных свидетельствовало о наличии у всех кожного геморрагического синдрома с васкулитно-пурпурным типом кровоточивости и типичной локализацией сыпи. СФ характеризовалась поражением суставов чаще по типу олигоартрита, реже – полиартрита, причем у детей в возрасте 2-3-х лет – с выраженным отеком периартикулярной клетчатки.

Особенно тяжело у обследованных детей протекала АФ. В подобных случаях у детей, наряду с интоксикационным синдромом, наблюдались различной степени выраженности схваткообразные или относительно постоянные боли в животе. В четырех случаях (из 21 с АФ) у пациентов с АФ имело место желудочно-кишечное кровотечение, которое у двух из них сопровождалось рвотой «кофейной гущей».

Исследование содержания ФСФ показало, что среди детей с СФ формой ГВ снижение его активности не установлено (среднее значение показателя $90,5 \pm 3,7\%$). Из числа пациентов с АФ различный уровень снижения активности ФХIII установлен у 11 из 21 (52,4%). При этом умеренное снижение фактора (уровень, равный 50-79%, со средним значением $67,6 \pm 3,3\%$) зарегистрировано у 6 больных (54,5%). Выраженный дефицит фактора с содержанием 20-49%, средним значением $44,5 \pm 2,7\%$ установлен у 5 пациентов (45,5%). Критический уровень дефицита фактора (менее 20%) среди обследованных больных детей не зафиксирован.

Как отмечалось, из 11 пациентов с пониженной активностью фактора, в че-

тырех случаях АФ васкулита, наряду с другими характерными симптомами абдоминального синдрома (боль, тошнота, рвота, диарея и др.), проявлялась и желудочно-кишечным кровотечением. При этом было установлено, что показатель содержания ФХІІІ у детей с АФ, сопровождающейся желудочно-кишечным кровотечением ($42,7 \pm 2,3\%$), статистически значимо превышал уровень дефицита, не только по сравнению с показателем здоровых детей контрольной группы ($106,3 \pm 4,2\%$) и пациентов с СФ ($87,5 \pm 2,6\%$; $p \leq 0,005$), но и больных с абдоминальным синдромом без кровотечения ($79,7 \pm 2,4\%$; $p \leq 0,05$).

Важно также заметить, что параллельное исследование других стандартных тестов на свертываемость, включая протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, несмотря на наличие у ряда больных кровотечения, характеризовалось нормальным профилем коагуляции. По мнению Michael A. et al. [11], это обусловлено тем, что снижение уровня ФСФ или его отсутствие не оказывают существенного влияния на конечный, истинный результат, характеризующий состояние свертывающей системы крови.

Использование регрессионной модели Кокса показало, что тяжелые абдоминальные симптомы, в т. ч. у детей с желудочно-кишечным кровотечением и снижение активности ФХІІІ являются значительными факторами риска, а их отношения составили, соответственно 5,34 и 1,87.

Активность ФСФ позитивно коррелирует у детей с тяжестью абдоминальных проявлений, особенно в случаях сопутствующего желудочно-кишечного кровотечения. Исследование активности фактора, стабилизирующего фибрин в дебюте ГВ позволяет определить тех пациентов, у которых возможно развитие желудочно-кишечного кровотечения и, кому именно, в таких случаях, может быть показана заместительная терапия (концентрат фактора ФХІІІ, СЗП, криопреципитат). В этой связи, определение активности ФХІІІ свертывания крови целесообразно рассматривать в качестве прогностического показателя у детей с ГВ.

E.V. Prokhorov, E.V. Pshenichnaya, E.V. Astafieva

STATE OF THE FIBRIN-STABILIZING FACTOR AND ITS PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN HEMORRHAGIC VASCULITIS IN CHILDREN

Abstract. The paper presents materials related to the study of the activity of the fibrin-stabilizing factor

and its prognostic significance in children with articular and abdominal forms of hemorrhagic vasculitis. The study of the factor was performed in 21 patients with abdominal and 6 with articular form. A different level of its decrease was found only in 11 out of 21 (52.4%) children with abdominal hemorrhagic vasculitis. At the same time, a moderate decrease in the factor ($67.6 \pm 3.3\%$) was registered in 6 patients (54.5%), a pronounced deficiency ($41.2 \pm 2.7\%$) was found in 5 patients (45.5%). The critical level of factor deficiency ($\leq 20\%$) was not recorded among the examined children. The activity of the fibrin-stabilizing factor positively correlates with the severity of abdominal manifestations, especially with concomitant gastrointestinal bleeding. Determination of the activity of fibrin-stabilizing factor of blood coagulation should be considered as a prognostic indicator in children with hemorrhagic vasculitis.

Key words: hemorrhagic vasculitis, fibrin-stabilizing factor, children.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатенко Г.А., Житкова Р.Ш., Грушина М.В., Рыбалко Г.С., Щербakov К.С. Лабораторные показатели при гломеруло-нефрите у больных геморрагическим васкулитом // Проблемы екологічної та медичної генетики та клінічної імунології. – 2011. – №2(104). – С. 441-446.
2. Al Sonbul A., Noor A., Ahmed N., Al-Mutairi N., Jokhadar A., Al-Marri M. et al. Successful treatment of severe gastrointestinal manifestations of Henoch-Schönlein purpura and factor XIII deficiency using cryoprecipitate transfusion // Int. J. Pediatr. Adolesc. Med. – 2015. – Vol.2(2). – P. 84-88.
3. Biswas A., Ivaskevicius V., Thomas A., Oldenburg J. Coagulation factor XIII deficiency. Diagnosis, prevalence and management of inherited and acquired forms // Hamostaseologie. – 2014. – Vol.34(2). – P. 160-166.
4. d'Angelo D.M., Franchini S., Mohn A., Breda L. Factor XIII as a potential predictor of severe gastrointestinal involvement in henoch schoenlein purpura: A case study research // J. Paediatr. Child Health. – 2020. – Vol.56(11). – P. 1821-1823.
5. Henriksson P., Hedner U., Nilsson I.M. Factor XIII (fibrin stabilising factor) in Henoch-Schönlein's purpura // Acta Paediatr. Scand. – 1977. – Vol.66(3). – P. 273-277.
6. Hogendorf A., Młynarski W. Factor XIII deficiency in Henoch-Schönlein purpura – report on two cases and literature review // Dev. Period Med. – 2014. – Vol.18(3). – P. 318-322.

7. *Kleber C., Sablotzki A., Casu S. et al.* The impact of acquired coagulation factor XIII deficiency in traumatic bleeding and wound healing // *Crit. 22.* – 2022. – Vol.26(1) – DOI: 10.1186/s13054-022-03940-2 – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35331308> – (дата обращения: 22.04.2023).
8. *Koshiba K., Muraoka S., Nanki T., Komatsumoto S.* Successful treatment of IgA vasculitis complicated with bowel perforation and crescentic glomerulonephritis by combination therapy of glucocorticoid, cyclosporine and factor XIII replacement // *Intern. Med.* – 2018. – Vol.57(20). – P. 3035-3040.
9. *Levy J.H., Greenberg C.* Biology of Factor XIII and clinical manifestations of Factor XIII deficiency // *Transfusion.* – 2013. – Vol.53(5). – P. 1120-1131.
10. *Marco A., Marco P.* Autoimmune Acquired Factor XIII Deficiency: A Case Report // *J. Blood Med.* – 2021. – Vol.9(12). – P. 63-68.
11. *Michael A., Durda A.S.W., Kerlin B.A.* State of the art in factor XIII laboratory assessment // *Transfus. Apher. Sci.* – 2018. – Vol.57. – P. 700-704.
12. *Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M., Bakkaloglu A., Herlin T., Brik R. et al.* EULAR/PRINTO/PRES criteria for henoch-schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood wegner granulomatosis and childhood takayasu arteritis: Ankara 2008. part II: Final classification criteria // *Ann. Rheumatic Dis.* – 2010. – Vol.69. – P. 798-806.
13. *Parvaneh V.J., Khalili A., Shiari R.* Factor 13 Activity in Children with Henoch-Schonlein Purpura in Iranian Children. Iranian // *Journal of Blood & Cancer.* – 2020. – Vol.12(4). – P. 143-144.

ОЦЕНКА КОМПЛЕКСНОГО ВЛИЯНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ДОНБАССА

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»

Кафедра медицинской физики, математики и информатики

Кафедра гигиены и экологии имени проф. О.А. Ласткова

²Юго-Осетинский государственный университет имени А.А. Тибилова

Кафедра химии и медицины

Реферат. В работе был проведен анализ и дана оценка комплексного влияния различных физических факторов окружающей среды на тепловые ощущения человека. Физические факторы окружающей среды оказывают раздражающее и острое влияние на человека в зимние периоды года. В результате оценки сезонных показателей жесткости погоды было установлено, что в осенний период на изучаемой территории отмечается «мало суровая погода» и «умеренно суровая погода». Однако в зимний период времени показатель жесткости погоды превышает уровни «суровая погода» и «очень суровая погода». Это свидетельствует о том, что такие физические факторы, как скорость ветра в сочетании с низкой температурой атмосферного воздуха в холодные периоды года могут приводить к нарушению процессов терморегуляции у человека, переохлаждению организма и способствовать развитию заболеваний органов дыхания.

Ключевые слова: погода, климат, физические факторы, окружающая среда.

В последние десятилетия в результате происходящих на планете климатических изменений, сочетающихся с продолжающимся интенсивным антропогенным загрязнением окружающей среды, значительно увеличились риски неблагоприятного влияния этих факторов на человека [1, 4, 6, 10, 16]. Суточные и сезонные колебания некоторых физических факторов (температуры, влажности, скорости движения воздуха, атмосферного давления), а также геомагнитные бури могут оказывать не только неблагоприятное влияние на функциональное состояние отдельных органов и систем организма человека, но и постепенно приводить к срыву процессов адаптации и возникновению новых или обострению уже имеющихся хронических заболеваний [1, 5, 8, 11, 17]. Перепады температуры атмосферного воздуха от 6 до 10°C, в течение коротких промежутков времени, могут приводить к функциональ-

ным нарушениям деятельности нервной, сосудистой, дыхательной систем организма человека [7, 12, 15]. Значительные колебания температуры атмосферного воздуха, в сочетании с изменениями влажности, приводят ухудшению общего самочувствия человека, головной боли, головокружению, снижению работоспособности [5, 8]. Влажность атмосферного воздуха является важным физическим фактором для нормального функционирования организма человека. Воздух, влажность которого меньше 30%, считается очень сухим и крайне неблагоприятным для функционирования человека. Если влажность достигает значений 95%, у большинства лиц возникает затруднение процессов дыхания, одышка, сухой кашель и прочие нарушения со стороны дыхательной системы человека [11, 12]. При повышенном атмосферном давлении, высокой температуре и влажности атмосферного воздуха, могут возникать спазмы сосудов головного мозга, сопровождающиеся головной болью, головокружениями и нарушением процессов дыхания у человека [5, 13, 18].

Важной гигиенической задачей является оценка степени комфортности среды обитания человека, проживающего в определенной климатической зоне. Эта оценка может быть проведена на основе расчета ряда биоклиматических индексов, которая позволяет определять уровень изменения тепловой нагрузки и тепловых ощущений в разные периоды года [1, 2, 14].

Исследованиями было установлено, что на территории Донбасса сформировался умеренно-континентальный климат, для которого характерны высокие значения амплитуды колебаний температуры атмосферного воздуха, влажности, скорости движения воздуха и атмосферного дав-

ления в разные периоды года. Особенно эти колебания отмечаются в зимний и летний сезоны года. Кроме этого, на территории Донбасса отмечается высокая облачность и большое количество осадков, максимум которых приходится на осенний период [3]. Периодически отмечаются сильные ветры, зачастую сопровождающиеся пылевыми бурями. Учитывая вышеизложенные природно-климатические особенности Донбасса, важной задачей является оценка комплексного влияния физических факторов окружающей среды на человека.

Цель исследования заключалась в анализе и оценке комплексного влияния физических факторов окружающей среды на человека в условиях проживания на территории Донбасса.

Методы исследования

Научные исследования проведены на базе психофизиологической лаборатории кафедры медицинской физики, математики и информатики, а также кафедры гигиены и экологии им проф. О.А. Ласткова ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Анализ физических факторов окружающей среды осуществлялся на основе данных, которые были представлены Государственной метеорологической службой Донецкой Народной Республики (форма ТСГ-1) по г. Донецку.

Проводилась оценка амплитуд годовых и сезонных колебаний температуры атмосферного воздуха (T , °C); влажности атмосферного воздуха (H , %); скорости атмосферного воздуха (V , м/с); давления атмосферного воздуха (P , гПа). Для оценки возможного неблагоприятного влияния колебаний физических факторов окружающей среды на состояние здоровья человека, была проведена оценка патогенности и жесткости погоды. Степень патогенности метеорологической ситуации оценивалась на основе расчета комплексного показателя I , предложенного В.Г. Бокшей:

$$I = I_t + I_h + I_v + I_n + I_{\Delta p} + I_{\Delta t},$$

где I_t – индекс патогенности температуры воздуха; I_h – индекс патогенности влажности воздуха; I_v – индекс патогенности скорости ветра; I_n – индекс патогенности облачности; $I_{\Delta p}$ – индекс патогенности межсуточного изменения атмосферного давления; $I_{\Delta t}$ – индекс патогенности межсуточного изменения температуры воздуха.

Оценка степени патогенности метеорологической ситуации проводилась по

следующей шкале: оптимальная (0-9), раздражающая (10-24), острая (более 24).

Для оценки степени жесткости воздействия метеорологических факторов на организм человека для холодного периода, рассчитывался индекс жесткости по С. Бодману:

$$S = (1 - 0,04T) \times (1 + 0,272v),$$

где T – среднемесячная температура воздуха в январе, °C; v – средняя скорость ветра за январь, м/с. Для Донецкого региона холодный период года считался с ноября по март месяц.

Для оценки степени жесткости погоды применялась шкала «жесткости погоды», которая оценивалась в баллах. Данная шкала делит уровень суровости климата на 7 классов: 1-й – не суровая погода ($S \leq 1$), 2-й – мало суровая погода ($1 < S \leq 2$), 3-й – умеренно суровая погода ($2 < S \leq 3$), 4-й – суровая погода ($3 < S \leq 4$), 5-й – очень суровая погода ($4 < S \leq 5$), 6-й – жестко суровая погода ($5 < S \leq 6$), 7-й – крайне суровая погода ($S > 6$).

Статистический анализ полученных данных проводился средствами пакета «Statistika 10.1» (StatSoft Inc.). Применялись базовые методы математической статистики: описательная статистика, парные и множественные сравнения. На первом этапе проводилась проверка принадлежности данных к нормальному закону распределения случайных величин путем тестирования нулевой гипотезы с использованием критерия Шапиро-Уилка или χ^2 -квадрат Пирсона. Если полученные данные не соответствовали нормальному распределению случайных величин, то при проведении дальнейшего анализа применялись непараметрические статистические критерии. Для оценки достоверности различий двух связанных выборок использовался T -критерий Вилкоксона. При проведении множественных сравнений проводился непараметрический ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса [9].

Результаты и обсуждение

При оценке влияния физических факторов окружающей среды на человека важной задачей является проведение биоклиматической оценки территории проживания. Это связано с тем, что эти факторы воздействуют на человека не изолированно, а комплексно, усиливая совместное разностороннее влияние на

различные функциональные системы организма и состояние здоровья человека. Индексы патогенности погоды позволяют выявить степень раздражающего влияния на человека отдельных физических факторов и погоды в целом, определить характер ее изменения в различные периоды года и уровень патогенности воздействия на организм. Для оценки степени патогенности метеорологической ситуации, обусловленной годовыми колебаниями температуры атмосферного воздуха, относительной влажности, скорости движения воздуха и атмосферного давления, проведен расчет суммарного индекса патогенности метеорологической ситуации I. Результаты оценки показателя I за 2015-2019 гг. по г. Донецку приведены в таблице 1.

В результате анализа патогенности метеорологической ситуации было установлено, что суммарный годовой индекс патогенности метеорологической ситуации изменяется в пределах от $14,97 \pm 0,50$ (95%ДИ:13,99-15,96) бал. до $17,07 \pm 0,50$ (95%ДИ:16,08-18,05) бал. Для изучения влияния патогенности метеорологической ситуации на человека проведена оценка степени патогенности метеорологической ситуации в течение изучаемого периода времени. Полученные результаты приведены на рисунке 1.

Анализ степени влияния патогенности метеорологической ситуации на человека показал, что в течение изучаемого периода физические факторы будут оказывать только оптимальное воздействие на человека. Вместе с тем, ранее было установлено, что сезонные колебания физических факторов более точно отражают характер

их совместного влияния на человека. Поэтому была проведена оценка сезонных индексов патогенности метеорологической ситуации по В.Г. Бокша в г. Донецке за период с 2015 по 2019 гг. Полученные результаты приведены в таблице 2.

В результате анализа сезонных индексов патогенности метеорологической ситуации было установлено, что суммарный индекс этого показателя изменяется в пределах от $5,2 \pm 0,5$ (95%ДИ:4,3-6,1) бал. в летний период года, до $26,8 \pm 0,5$ (95%ДИ:25,9-27,7) бал. в зимний период года. Для оценки влияния патогенности метеорологической ситуации на человека проведена оценка степени сезонной патогенности метеорологической ситуации. Полученные результаты приведены на рисунке 2.

Анализ степени патогенности метеорологической ситуации по сезонным значениям метеорологических факторов показал, что в течение изучаемого периода

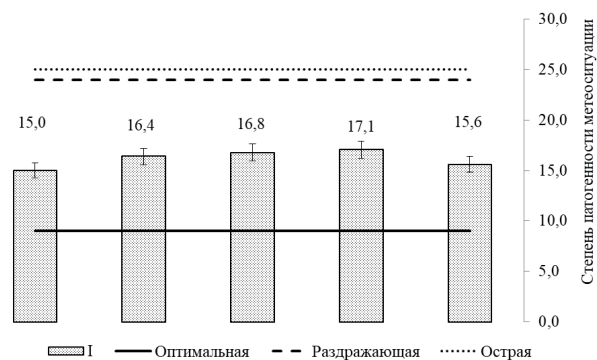


Рис. 1. Годовые показатели степени патогенности метеорологической ситуации по В.Г. Бокша за 2015-2019 гг.

Таблица 1.

Годовые индексы патогенности метеорологической ситуации по В.Г. Бокша в г. Донецк за период с 2015 по 2019гг. (Ме±m (95%ДИ))

Годы	Индексы патогенности метеорологических факторов						Суммарный индекс, бал.
	It	Ih	Iv	In	IΔp	IΔt	I
2015	2,93±0,1 (95%ДИ: 2,69-3,17)	0,43±0,3 (95%ДИ: -0,22-1,07)	6,97±0,6 (95%ДИ: 6,25-7,68)	0,09±0,02 (95%ДИ: 0,05-0,13)	1,61±0,13 (95%ДИ: 1,35-1,86)	2,95±0,1 (95%ДИ: 2,71-3,19)	15,75±0,5 (95%ДИ: 13,99-16,96)
2016	3,4±0,12 (95%ДИ: 3,16-3,64)	1,78±0,3 (95%ДИ: 1,14-2,42)	6,39±0,3 (95%ДИ: 5,67-7,1)	0,12±0,02 (95%ДИ: 0,07-0,14)	1,92±0,13 (95%ДИ: 1,66-2,17)	2,79±0,1 (95%ДИ: 2,55-3,03)	16,38±0,5 (95%ДИ: 15,4-17,37)
2017	2,99±0,12 (95%ДИ: 2,75-3,23)	3,06±0,3 (95%ДИ: 2,42-3,7)	6,38±0,3 (95%ДИ: 5,67-7,09)	0,10±0,02 (95%ДИ: 0,07-0,14)	1,49±0,13 (95%ДИ: 1,24-1,75)	2,74±0,1 (95%ДИ: 2,5-2,98)	16,76±0,5 (95%ДИ: 15,78-17,75)
2018	3,32±0,12 (95%ДИ: 3,08-3,56)	1,51±0,3 (95%ДИ: 0,87-2,15)	7,89±0,3 (95%ДИ: 7,17-8,6)	0,11±0,02 (95%ДИ: 0,07-0,14)	1,72±0,13 (95%ДИ: 1,47-1,98)	2,53±0,1 (95%ДИ: 2,28-2,77)	17,08±0,5 (95%ДИ: 16,08-18,05)
2019	2,71±0,12 (95%ДИ: 2,48-2,95)	1,9±0,33 (95%ДИ: 1,26-2,54)	6,69±0,3 (95%ДИ: 5,98-7,4)	0,13±0,02 (95%ДИ: 0,08-0,15)	1,42±0,13 (95%ДИ: 1,17-1,68)	2,74±0,1 (95%ДИ: 2,5-2,98)	15,59±0,5 (95%ДИ: 14,6-16,57)

Таблица 2.

Сезонные индексы патогенности метеорологической ситуации по В.Г. Бокша в г. Донецке за период с 2015 по 2019 гг. (Me±m (95%ДИ))

Периоды года	Индексы патогенности метеорологических факторов						Суммарный индекс, бал.
	It	Ih	Iv	In	Idp	Idt	
I	7,4±0,1 (95%ДИ: 7,2-7,6)	8,4±0,3 (95%ДИ: 7,8-9,1)	7,0±0,3 (95%ДИ: 6,4-7,6)	0,2±0,1 (95%ДИ: 0,1-0,2)	2,6±0,1 (95%ДИ: 2,3-2,8)	1,3±0,1 (95%ДИ: 1,1-1,5)	26,9±0,5 (95%ДИ: 25,9-27,7)
II	1,9±0,1 (95%ДИ: 1,7-2,2)	1,3±0,3 (95%ДИ: 0,7-1,9)	7,1±0,3 (95%ДИ: 6,5-7,7)	0,1±0,1 (95%ДИ: 0,1-0,1)	1,7±0,1 (95%ДИ: 1,5-1,9)	2,8±0,1 (95%ДИ: 2,6-3,1)	14,6±0,5 (95%ДИ: 14,1-15,8)
III	0,8±0,1 (95%ДИ: 0,6-1,1)	5,7±0,3 (95%ДИ: 4,8-6,3)	5,1±0,3 (95%ДИ: 4,4-5,7)	0,1±0,1 (95%ДИ: 0,1-0,1)	0,7±0,1 (95%ДИ: 0,4-0,9)	4,3±0,1 (95%ДИ: 4,1-4,5)	16,7±0,5 (95%ДИ: 12,3-18,9)
IV	2,1±0,1 (95%ДИ: 1,9-2,3)	2,9±0,3 (95%ДИ: 2,3-3,5)	8,3±0,3 (95%ДИ: 7,7-9,1)	0,1±0,1 (95%ДИ: 0,1-0,2)	1,6±0,1 (95%ДИ: 1,4-1,8)	2,7±0,1 (95%ДИ: 2,5-2,9)	17,7±0,5 (95%ДИ: 16,9-18,6)

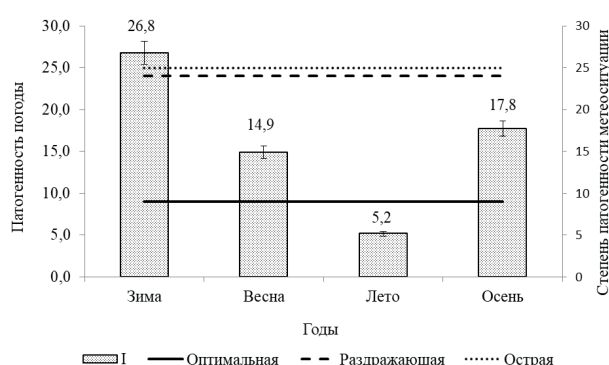


Рис. 2. Сезонные показатели степени патогенности метеорологической ситуации по В.Г. Бокша за 2015-2019 гг.

физические факторы будут оказывать на человека раздражающее и острое влияние в зимние периоды года. В частности, в зимний период года показатель патогенности погоды в Донецке будет превышать границу раздражающего воздействия на организм человека на 11,7%, а острого воздействия на 7,8%. В остальные периоды года физические факторы не будут оказывать неблагоприятного воздействия на организм человека.

На основе оценки колебаний амплитуд скорости движения воздуха было установлено, что изменения скорости ветра в сочетании с низкой температурой атмосферного воздуха в зимний период года могут сопровождаться нарушением процессов терморегуляции у человека, переохлаждением организма и приводить к развитию заболеваний органов дыхания и других систем организма. Изучение тепловых ощущений человека при одновременном воздействии на него низкой температуры в зимний период года и скорости ветра может быть проведено на основе оценки коэффициента жесткости погоды (S). Ре-

зультаты расчетов годовых показателей S для периода с ноября по март за ряд лет, приведены на рисунке 3.



Рис. 3. Годовые показатели жесткости погоды за 2015-2019 гг.

Анализ годовых показателей жесткости погоды за ряд лет позволил установить, что в течение периода с ноября по март человек будет проживать, под влиянием климата, который соответствует уровням «мало суровая погода» и «умеренно суровая погода».

Кроме этого была проведена оценка сезонных показателей жесткости погоды. Результаты расчетов сезонных показателей S для периода с ноября по март, приведены на рисунке 4.

В результате оценки сезонных показателей жесткости погоды было установлено, что в осенний период года на территории проживания отмечается «мало суровая погода» и «умеренно суровая погода». Однако в зимний период года показатель жесткости погоды превышает уровни «суровая погода» на 32% и «очень суровая погода» на 13,8%. Это свидетельствует о том, что такие физические факторы, как скорость ветра в сочетании с низкой температурой атмосферного воздуха в холодные периоды года могут приводить

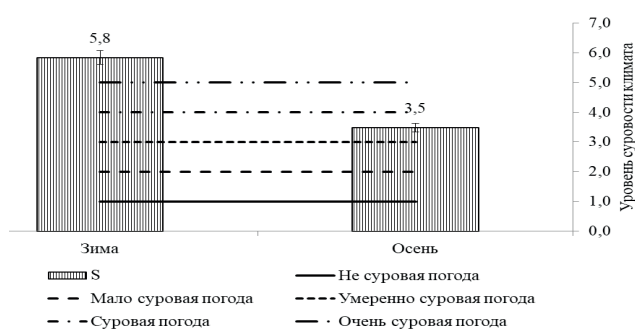


Рис. 4. Сезонные показатели жесткости погоды за 2015-2019 гг.

к нарушению процессов терморегуляции у человека, переохлаждению организма и способствовать развитию заболеваний органов дыхания.

Анализ степени патогенности метеорологической ситуации по сезонным значениям физических факторов показал, что в течение изучаемого периода эти факторы будут оказывать на человека раздражающее и острое влияние в зимние периоды года. В частности, в зимний период года показатель патогенности погоды в Донецке будет превышать границу раздражающего воздействия на организм человека на 11,7%, а острого воздействия на 7,8%. В остальные периоды года физические факторы не будут оказывать неблагоприятного воздействия на организм человека. Анализ годовых показателей жесткости погоды за ряд лет позволил установить, что в течение периода с ноября по март человек будет проживать, под влиянием климата, который соответствует уровням мало и умеренно суровой погоды. В результате оценки уровня жесткости климата на основе сезонных показателей, было установлено, что в осенний период года на территории города отмечается «мало суровая погода» и «умеренно суровая погода». Однако в зимний период времени показатель жесткости погоды превышает уровни «суровая погода» на 32% и «очень суровая погода» на 13,8%. Это свидетельствует о том, что такие физические факторы, как скорость ветра в сочетании с низкой температурой атмосферного воздуха в холодные периоды года могут приводить к нарушению процессов терморегуляции, переохлаждению организма и способствовать развитию различных заболеваний органов дыхания и кровообращения у человека. Необходима разработка комплекса лечебно-профилактических мероприятий по снижению негативного воздействия физических факторов окружающей среды на состояние здоровья человека.

Yu.G. Vykhovanets, S.M. Tetyura, T.A. Vykhovanets,
K.V. Shadyan, A.A. Kelekhsayeva

ASSESSMENT OF THE COMPLEX INFLUENCE OF PHYSICAL ENVIRONMENTAL FACTORS ON HUMANS IN THE DONBAS

Abstract. The analysis and evaluation of the complex influence of various physical environmental factors on the thermal sensations of a person was carried out. Physical factors of the environment will have irritating and acute influence on the person in winter periods of the year. As a result of the assessment of seasonal indicators of weather harshness, it was found that in the autumn period of the year in the study area there is "little severe weather" and "moderately severe weather". However, during the winter time period, the weather harshness index exceeds the levels of "severe weather" and "very severe weather". This indicates that such physical factors as wind speed in combination with low atmospheric air temperature during cold periods of the year can lead to violation of human thermoregulation processes, overcooling of the organism and contribute to the development of respiratory diseases.

Key words: weather, climate, physical factors, environment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов В.А., Дурнев Р.А., Соколовский Ю.И. Защита населения и территорий Российской Федерации в условиях изменения климата. – Москва, 2016. – 388 с.
2. Воронин Н.М. Основы медицинской и биологической климатологии. – М.: Медицина, 1981. – 352 с.
3. Выхованец Ю.Г. и др. Биоклиматическая оценка территории Донецкого региона / Университетская клиника: Материалы V Международного медицинского форума Донбасса «НАУКА ПОБЕЖДАТЬ... БОЛЕЗНЬ». – 2021. – Приложение II. – С. 92.
4. Выхованец Ю.Г. и др. Влияние климато-гелиогеофизических факторов на состояние здоровья человека в условиях Донбасса / Университетская клиника, приложение: Материалы III международного медицинского форума ДОНБАССА «НАУКА ПОБЕЖДАТЬ... БОЛЕЗНЬ», 14-15 ноября 2019 г., Донецк. – 2019. – С. 94-95.
5. Выхованец Ю.Г. и др. Изучение влияния среднесуточных колебаний температуры атмосферного воздуха на заболеваемость жителей индустриального региона // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Т.25, №1. – С. 19-22.
6. Игнатенко Г., Ластков Д., Дубовая А.,

- Ежелева М., Науменко Ю. Медико-экологические аспекты здоровья // Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. – 2021. – №2(22). – С. 18-38.
7. Капшук Е.А. и др. «Метеочувствительность» как фактор риска острых кардиоваскулярных заболеваний // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). – 2018. – Т.8. №1. – С. 17-18.
 8. Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Зависимость цирканнуальной динамики артериального давления от сезонных колебаний метеорологических и гелиофизических факторов. Мета-анализ // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №24(1). – С. 80-93.
 9. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом. – Донецк: Е.К. Папакица, 2006. – 214 с.
 10. Помазкова Н.В. Оценка биоклиматических условий для развития туризма в национальном парке «Кодар» (Северное Забайкалье) // Устойчивое развитие горных территорий / Л.М. Фалейчик, М.Т. Усманов – 2019. – Т.1, №4(42). – С. 484-497.
 11. Ревич Б.А., Шапошников Д.А. Особенности воздействия волн холода и жары на смертность в городах с резко-континентальным климатом // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – №2. – С. 84-90.
 12. Салтыкова М.М. Основные физиологические механизмы адаптации человека к холоду // Российский физиологический журнал им. Сеченова. – 2017. – Т.103, №2. – С. 128-151.
 13. Судаков К.В. Нормальная физиология. – М.: МИА, 2006. – 920 с.
 14. Ткачук С.В. Сравнительный анализ биоклиматических индексов для прогноза с использованием мезомасштабной модели // Ученые записки Российского государственного гидрометеорологического университета. – 2011. – №20. – С. 109-118.
 15. Anderson J.G., Clapp C.E. Coupling free radical catalysis, climate change, and human health // Physical chemistry chemical physics. – 2018. – Vol.20, №16. – P. 10569-10587.
 16. Curtis S. at al. Impact of extreme weather events and climate change for health and social care systems // Environmental health: a global access science source [electronic resource]. – 2017. – Vol.16, №1. – P. 128.
 17. Ebi K.L. at al. Stress testing the capacity of health systems to manage climate change-related shocks and stressess // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2018. – Vol.15, №11. – P. 2370.
 18. Sellers S., Ebi K.L., Hess J. Climate change, human health, and social stability: addressing interlinkages // Environmental health perspectives. – 2019. – Vol.127, №4. – P. 045002.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛИМФОСТИМУЛИРУЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Кафедра хирургии ФИПО

Реферат. В работе представлены результаты обследования и лечения синдрома диабетической стопы I-II по Вагнеру без повреждения костной ткани у 62 больных, которые были разделены на две группы: I группа (основная) – получали комплексную терапию, направленную на детоксикацию, борьбу с инфекцией, коррекцию углеводного обмена, иммунитета и нарушений гомеостаза (29 человек), II (сравнения) – наряду с традиционным лечением дополнительно осуществляли лимфостимуляцию в пораженной конечности (33 человека). Эффективность лечения определяли путем цитологического контроля раневой поверхности, а также измеряли площадь и глубину последней. На 5-7 сутки от начала комплексного лечения в раневом экссудате у больных I группы сохранялся незавершенный фагоцитоз, тогда как во II была умеренно выражена микробная обсемененность, а фагоцитоз носил завершенный характер. Цитологический контроль за течением раневого процесса позволил установить следующие особенности: на 12-14 сутки от начала лечения в основной группе имела место воспалительная реакция, тогда как в группе сравнения уже к 9-10 дню в 18 (54,54%) случаях цитология раны соответствовала воспалительно-регенеративному типу, а в 7 (21,21%) – регенеративному. Средняя скорость заживления раны у больных I группы в день составила $9,3 \pm 2,1$ мм²/сут., тогда как во второй – $12,1 \pm 3,2$ мм²/сут. После полного заживления ран у всех больных отмечалась тенденция к снижению среднего уровня гликозилированного гемоглобина (в основной группе – $7,52 \pm 0,46\%$, а в группе сравнения – $6,64 \pm 0,32\%$). Через 2-4 недели после окончания лечения у большинства (57, 91,94%) пациентов имела место стойкая тенденция к снижению дозы инсулина. Применение лимфостимулирующих технологий в комплексном лечении синдрома диабетической стопы (I-II по Вагнеру) позволяет сократить сроки заживления раны, а в дальнейшем и рецидив гнойно-некротического процесса на стопе с 31,03% до 6,06% в течение года, по сравнению с традиционной терапией.

Ключевые слова: сахарный диабет, лимфостимулирующие технологии, эффективность.

В настоящее время по оценкам Международной диабетической федерации распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире составляет 8,3%. Прогнозы предполагают, что к 2030 году число страдающих данной патологией в популяции увеличится на 69%, а к концу 2045 года достигнет 700,2 млн [5, 11]. Наиболее частым осложнением гипергликемии является синдром диабетической стопы (СДС), которым страдает от 9,1 до 26,1 миллиона человек во всем мире [1, 3]. СДС определяется как незаживающая или плохо заживающая рана, расположенная в области дистального отдела стопы с преимущественным поражением пальцев и поверхности подошвы. В последнее десятилетие частота диабетических хронических ран регистрируется у 12-18% больных, страдающих СД 2 типа и у 0,6-2% – СД 1 типа, причем эта величина будет увеличиваться по мере старения населения, наряду с увеличением факторов риска развития атеросклеротической окклюзии, таких как курение, ожирение и др., что требует дополнительных передовых методов лечения ран для адекватного заживления [11].

Несмотря на успехи в лечении длительно незаживающих хронических диабетических ран, которые основаны на адекватном покрытии раневой поверхности, раннем лечении инфекции, иммунотерапии, вероятность заживления последних достигает только лишь 60% в течение одного года. Вместе с тем, в 40% случаях наступает рецидив заболевания, в 12,3% – неполное заживление, а в течение 3 лет примерно 12% пациентам с диабетической стопой выполнена ампутация нижних конечностей [8, 9]. В процессе лечения СДС клиницист неизбежно сталкивается с труднозаживающими язвами: раневая поверхность не реагирует на лечение, либо демонстрирует угасание процесса зажив-

ления после некоторого успеха лечения, что, по-видимому, связано с бактериальной колонизацией, повышенной активностью протеаз или увеличением маркеров воспаления в раневом ложе [7]. Доказано, что непосредственно гипергликемия отрицательно влияет на процесс заживления хронических ран, нарушая клеточный ответ на цитокины, ангиогенез, функцию макрофагов, функцию эпидермального барьера и образование коллагена и грануляционной ткани. Для СДС характерна длительная гипертрофическая фаза раневого процесса, при которой имеют место высокие уровни нейтрофилов, провоспалительных цитокинов, бактерий фенотипа биопленки и ферментов, переваривающих белок [13, 14]. Матриксные металлопротеиназы при правильном балансе способствуют миграции клеток, ремоделированию и разрушению поврежденного внеклеточного матрикса, вместе с тем, чрезмерная активность характерная для хронических ран приводит к усилению деградации клеточных компонентов, а в дальнейшем, к увеличению объема и качественного состава раневого экссудата, что отрицательно влияет на заживление, а сам процесс становится неуправляемым [2].

Рядом авторов доказано что конечные продукты усиленного гликолиза нарушают сосудистый барьер, изменяют тонус последних, а, следовательно, усиливают капиллярную фильтрацию жидкости в тканях со снижением скорости лимфооттока и создают условия для возникновения отека в межклеточном пространстве [6]. Накопление лимфатической жидкости в интерстиции стимулирует фибробласты, кератиноциты и адипоциты, что приводит к отложению коллагена и гликозаминогликанов в коже и подкожной клетчатке, что является пусковым механизмом хронической воспалительной реакции с участием лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и дендритных клеток. Лимфатическая дисфункция также нарушает местный иммунный ответ, который играет значительную роль в распространении бактериальной и грибковой инвазии, еще больше усугубляя существующую лимфатическую дисфункцию, приводя к хроническому состоянию со сниженной обратимостью отека [13]. В литературе существуют единичные сообщения об эффективности препаратов, влияющих на проницаемость капилляров, таких как О-(бета-гидроксипропил)-рутозиды и пикногенол, у пациентов с диабетической микроангиопатией [4]. Вместе с тем, отсутствуют публикации об эффективно-

сти лимфостимулирующих технологий в комплексном лечении СДС.

Цель работы: оценить эффективность применения лимфостимулирующих технологий в комплексном лечении синдрома диабетической стопы.

Методы исследования

Для решения поставленных задач путем случайной выборки была отобрана группа пациентов СДС общим количеством 62. Критерием включения была степень поражения стопы I-II по Вагнеру без повреждения костной ткани, с полным восстановлением кожного покрова менее 12 недель. Общая длительность наблюдения в стационаре и поликлинике более одного года. Наряду с общеклиническими исследованиями всем больным дополнительно определяли функцию почек, функцию печени, гликозилированный гемоглобин (HbA1c) и липидный профиль. Контроль уровня гипергликемии в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению сахарного диабета 2 типа (5 издание) [12]. Оценка динамики раневого процесса осуществлялась путем цитологического контроля: после фиксации и окрашивания мазков по Романовскому-Гимзе последние подвергали качественным и количественным исследованиям, а площадь и глубину раневой поверхности измеряли при помощи программы MultiSpec. На основании полученных данных рассчитывали среднюю скорость заживления раны в сутки. Критерий исключения: пациенты с наличием варикозной болезни, осложненной трофическими расстройствами (венозная язва), пациенты с лодыжечно-плечевым индексом менее 0,5 (тяжелая атеросклеротическая ишемия конечности), наличие двух и более эпизодов гипогликемической комы в течение последних шести месяцев. Путем случайной выборки в зависимости от методов лечения все больные были разделены на две группы: I группа (основная) получала комплексную терапию, направленную на детоксикацию, борьбу с инфекцией, коррекцию углеводного обмена, иммунитета и нарушений гомеостаза (29 человек), тогда как во II (сравнения) наряду с традиционным лечением дополнительно осуществляли лимфостимуляцию в пораженной конечности (33 человека). Последнюю проводили используя оригинальную методику: предварительно в области проекции подколенного лимфоузла подкожно вводили 1 мл (5000 ед.) гепарина, затем не вытаскивая иглы через

5-7 минут вводили тималин – 10 мг, который предварительно растворяли в 3-4 мл 0,9% натрия хлорида, а через 30 минут проводили электрофорез с применением протеолитических ферментов, причем положительный электрод накладывали ниже места поражения (на стопу), либо на область проводимой инъекции, а отрицательный помещали на область паховых лимфатических узлов. Длительность последнего – 15-20 мин., количество сеансов – 7-8. Все больные получали традиционную терапию, направленную на детоксикацию, борьбу с инфекцией, коррекцию углеводного обмена, иммунитета и нарушений гомеостаза, местное лечение ран. Средний возраст больных составил $54,8 \pm 12,7$ года, средняя продолжительность заболевания была $11,3 \pm 7,5$ лет. Распределение по полу было следующим – 39 (62,90%) мужчин и 23 (37,10%) женщин. Макрососудистые осложнения были у 9 (14,51%) пациентов со следующим распределением: ишемическая болезнь сердца у 4 (6,45%), цереброваскулярная болезнь (инсульт) – у 5 (8,06%), заболевание периферических сосудов – у 9 (14,51%) человек. Практически у всех больных были микрососудистые осложнения в виде ретинопатии и нейропатии, а у 39 (62,90%) пациентов – нефропатия. При поступлении у 35 (56,45%) пациентов значения HbA1c находились на уровне 6,5-7%, тогда как у 27 (43,55%) – превышали 7,5%. Основным противодиабетическим препаратом у 57 (91,93%) пациентов был инсулин, а в качестве дополнительного противодиабетического средства (ДПС) использовались метформин, либо ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP4i) у каждого четвертого, либо сульфонилмочевина у каждого шестого.

Статистическая обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой вероятности изменений с использованием критерия Стьюдента. За достоверную принималась разница средних значений при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализируемые показатели комплексного обследования 62 пациентов свидетельствовали, что группы сопоставимы по возрасту, уровню углеводного обмена, выраженности микрососудистых осложнений, состоянию артериального кровотока нижних конечностей, по площади и глубине ран, выраженности воспалительных

процессов в мягких тканях по данным цитологического исследования. Всем больным до начала лечения была произведена хирургическая обработка раневой поверхности, которая включала иссечение язв, удаление некротических тканей, вскрытие флегмоны. Через сутки после оперативных пособий у большинства больных обеих групп цитологическая картина была представлена преимущественно нейтрофилами, а фагоцитоз был незавершенным. На 2-3 сутки после начала комплексного лечения во II группе отмечался подъем температуры тела до $37,4-37,7^\circ\text{C}$, тогда как в I группе температурная реакция находилась на прежних цифрах. На 5-7 сутки от начала комплексного лечения в раневом экссудате у больных I группы сохранялся незавершенный фагоцитоз, тогда как во II была умеренно выражена микробная обсемененность, а фагоцитоз носил заверченный характер. Цитологический контроль за течением раневого процесса позволил установить следующие особенности: на 12-14 сутки от начала лечения в основной группе имела место воспалительная реакция, тогда как в группе сравнения уже к 9-10 дню в 18 (54,54%) случаях цитология раны соответствовала воспалительно-регенеративному типу, а в 7 (21,21%) – регенеративному. Средняя скорость заживления раны у больных I группы в день составила $9,3 \pm 2,1$ мм²/сут., тогда как во второй – $12,1 \pm 3,2$ мм²/сут. После полного заживления ран у всех больных отмечалась тенденция к снижению среднего уровня HbA1c; величина последнего в основной составляла $7,52 \pm 0,46\%$, а в группе сравнения – $6,64 \pm 0,32\%$. Через 2-4 недели после окончания лечения у большинства (57, 91,94%) пациентов имела место стойкая тенденция к снижению дозы инсулина. В ходе дальнейшего наблюдения в течение одного года в первой группе наступил рецидив заболевания (возникновение повторного гнойно-некротического процесса на стопе) у 9 (31,03%), тогда как во второй – у 2 (6,06%) человек, причем у этих пациентов имела место деформация стопы, которая в дальнейшем была хирургически устранена.

Заживление ран представляет собой сложный физиологический процесс, в котором участвуют многочисленные типы клеток, факторы роста и цитокины. Следует отметить, что нарушения в иммунной системе и рост бактериальной нагрузки в ране способствует инфицированию мягких тканей, что приводит к повреждению лимфатической системы, расположенной

в дермальном слое кожи: пораженные лимфатические сосуды воспаляются, расширяются и заполняются экссудатом, главным образом нейтрофилами и моноцитами [6]. Повторяющаяся инфекция и воспаление в дальнейшем приводят к разрушению лимфатических сосудов, а скопление богатой белком лимфы в интерстиции служит средой, обеспечивающей размножение микробов [10]. Аномальное накопление жидкости в интерстиции обусловлено региональным лимфаденитом, который приводит к нарушению микроциркуляции между межклеточным пространством и лимфой, и является причиной рецидивирующего течения хронических ран [14]. Поэтому целесообразно и патогенетически обосновано внедрение физиотерапевтических методов, усиливающих сокращение лимфатических сосудов и увеличивающих скорость тока лимфы, у данной группы больных.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что применение лимфостимулирующих технологий в комплексном лечении синдрома диабетической стопы (I-II по Вагнеру) позволяет снизить длительность воспалительной фазы раневого процесса в среднем на 4-5 дней, сократить сроки заживления раны, а в дальнейшем и рецидив гнойно-некротического процесса на стопе с 31,03% до 6,06% в течение года, по сравнению с традиционной терапией.

Yu.G. Lutsenko, A.B. Matiytsiv, Yu.G. Abramova

CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF EFFICACY OF LYMPHOSTIMULATORY TECHNOLOGIES IN COMPLEX TREATMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME

Abstract. The paper presents the results of examination and treatment of diabetic foot syndrome I-II according to Wagner without bone damage in 62 patients, which were divided into two groups: Group I (main) – received complex therapy aimed at detoxification, infection control, correction of carbohydrate metabolism, immunity and homeostasis disorders (29 human), II (comparison) – along with traditional treatment, lymphostimulation was additionally performed in the affected limb (33 human). The effectiveness of the treatment was carried out by cytological control of the wound surface, and the area and depth of the latter were measured. On day 5-7 of the start of complex treatment in wound exudate, patients of group I maintained incomplete phagocytosis, while microbial contamination was moderately pronounced in group II-, and phagocytosis was

complete. Cytological control over the course of the wound process made it possible to establish the following features: on day 12-14 of the start of treatment, an inflammatory reaction occurred in the main group, while in the comparison group by day 9-10 in 18 (54.54%) cases the wound cytology corresponded to an inflammatory-regenerative type, and in 7 (21.21%) – regenerative. The average rate of wound healing in patients of group I per day was $9.3 \pm 2.1 \text{ mm}^2/\text{day}$, while in the second – $12.1 \pm 3.2 \text{ mm}^2/\text{day}$. After complete wound healing, all patients showed a tendency to decrease the average level of glycosylated hemoglobin, the value of the latter in the main was $7.52 \pm 0.46\%$, and in the comparison group – $6.64 \pm 0.32\%$. At 2-4 weeks after the end of treatment, the majority of 57 (91.94%) patients had a persistent trend towards a decrease in insulin dose. The use of lymphostimulatory technologies in the complex treatment of diabetic foot syndrome (Wagner I-II) allows to reduce the wound healing time, and in the future – the recurrence of the purulent-necrotic process on the foot from 31.03% to 6.06% during the year, compared with traditional therapy.

Key words: diabetes mellitus, lymphostimulating technologies, efficacy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатенко Г.А., Луценко Ю.Г., Багрий А.Э. Особенности сердечно-сосудистых нарушений у больных с диабетической стопой // Практическая медицина. – 2023. – Т.21, №1. – С. 24-29.
2. Adderley U. Wound exudate: what it is and how to manage it // WoundEssent. – 2008. – Vol.3. – P. 8-13.
3. Armstrong D.G., Boulton A.J.M., Bus S.A. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol.376(24). – P. 2367-2375.
4. Belcaro G., Cesarone M.R., Ledda A. et al. 5-Year control and treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension and diabetic microangiopathy using O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides: a prospective comparative clinical registry // Angiology. – 2008. – Vol.59, Suppl.1. – P. 14-20.
5. Cosson E., Cohen-Boulakia F., Tarhzaoui K. et al. Capillary endothelial but not lymphatic function is restored under rosiglitazone in Zucker diabetic fatty rats // Microvasc Res. – 2009. – Vol.77(2). – P. 220-222.
6. Di Mario U., Pugliese G. Pathogenetic mechanisms of diabetic microangiopathy // Int. Congr. Ser. – 2003. – Vol.1253. – P. 171-182.
7. Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications // Physiol. Rev. –

2013. – Vol.93(1). – P. 137-188.
8. *Kasiya M.M., Mang'anda G.D., Heyes S., Kachapila R., Kaduya L., Chilamba J., Goodson P., Chalulu K., Allain T.J.* The challenge of diabetic foot care: Review of the literature and experience at Queen Elizabeth Central Hospital in Blantyre, Malawi // *Malawi Medical Journal*. – 2017. – Vol.29(2). – P. 218-223.
 9. *Lavery L.A., Davis K.E., Berriman S.J., Braun L., Nichols A., Kim P.J., Margolis D., Peters E.J., Attinger C.* WHS guidelines update: diabetic foot ulcer treatment guidelines // *Wound Repair and Regeneration*. – 2016. – Vol.24(1). – P. 112-126.
 10. *Mortimer P.S., Levick J.R.* Chronic peripheral oedema: the critical role of the lymphatic system // *Clin. Med.* – 2004. – Vol.4(5). – P. 448-453.
 11. *Rask-Madsen C., King G.L.* Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors // *Cell Metab.* – 2013. – Vol.17(1). – P. 20-33.
 12. *Saeedi P., Petersohn I., Salpea P. et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2019. – Vol.157. – P. 107843.
 13. *Thomas S.* Wound exudate. In: S. Thomas, editor. *Surgical dressings and wound management*. – Cardiff, SouthWales: Medetec, 2010. – P. 39-42.
 14. *Wolcott R.D., Rhoads D.D., Bennett M.E., Wolcott B.M., Gogokhia L., Costerton J.W., Dowd S.E.* Chronic wounds and the medical biofilm paradigm // *J. Wound Care*. – 2010. – Vol.19. – P. 52-53.

ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В РАННИЕ СРОКИ ЛЕЧЕНИЯ РАН ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ*Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР*

Реферат. Целью работы было изучить эффективность применения культивированных фибробластов в ранние сроки после ранения при боевой травме. Нами были изучены результаты лечения 29 раненых, которые находились на стационарном лечении в ожоговом отделении Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР с 2018 по 2020 гг. Полученные данные указывают, что грубая соединительная ткань в ранах начинает формироваться к 8-12 суткам после операции, и через две недели консервативного лечения начинается образование рубца. Проведенное морфологическое исследование показало, что раннее хирургическое лечение в сочетании с трансплантацией культивированных аллофибробластов оказывает воздействие на раневую процесс, способствуя уменьшению нейтрофильной инфильтрации, отека тканей и микроциркуляторных изменений. Трансплантация аллофибробластов является эффективным средством лечения, должна входить в стандарты лечения пострадавших как способ наиболее раннего закрытия ран после хирургической обработки, когда нет уверенности в радикальности ее выполнения.

Ключевые слова: боевая травма, хирургическое лечение, аллофибробласты.

Трансплантация культивированных аллофибробластов на длительно незаживающие раны, после безуспешного их предшествующего лечения практически всеми традиционными методами, в среднем, в течение 50 дней, приводила к заживлению этих ран уже через 6-8 суток [1-4]. В связи с этим ряд авторов, рекомендуют применение трансплантации культивированных аллофибробластов в качестве метода выбора при лечении больных с длительно незаживающими ранами [9-11].

Существующие на сегодня общепринятые, традиционные методы консервативного лечения ран, направленные на создание условий, благоприятных для самостоятельной эпителизации ран, не всегда эффективны [5-8].

Целью работы было изучить эффективность применения культивированных фибробластов в ранние сроки после ране-

ния при боевой травме.

Методы исследования

Нами были изучены результаты лечения 29 раненых, которые находились на стационарном лечении в ожоговом отделении Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР с 2018 по 2020 гг.

Больные были разделены на две группы. Первую (основную) группу составили 12 человек, которые были госпитализированы в ожоговое отделение непосредственно с места получения травмы, минуя промежуточные этапы лечения (до 48 часов) и для их лечения применяли культуру фибробластов.

Вторую группу (группу сравнения) составили 17 человек, которые были доставлены в клинику через этап медицинской эвакуации – городская, районная больница, военный госпиталь и т.д. (свыше 48 часов) и получали традиционное консервативное лечение.

В исследуемых группах средний возраст больных составил $38,8 \pm 2,4$ лет. В первой группе средний возраст составил $38,8 \pm 2,3$ лет, во второй – $39,3 \pm 2,6$ лет ($p < 0,05$). Все пациенты были мужчинами. У всех раненых были осколочные непроникающие ранения различной локализации. По знаковому критерию Z группы больных между собой сопоставимы.

Выделение фибробластов проводили путем ступенчатой трипсинизации 0,25% раствором трипсина (Институт полиомиелитов и вирусных энцефалитов, Москва) фрагментов кожно-мышечной ткани эмбриона при температуре 37°C . Ингибировали трипсин телячьей сывороткой (Биолот, Санкт-Петербург). Культивирование проводили с использованием питательной среды Игла (Институт полиомиелитов и вирусных энцефалитов, Москва) с добавлением 10% телячьей сыворотки (Биолот,

© А.Г. Попандопуло, Д.В. Соболев, А.В. Висягин, Е.В. Анчикова

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

Санкт-Петербург) в CO₂-инкубаторе при 37°C и 5% CO₂. Пассирование проводилось с использованием трипсин-этилендиамина-тетрауксусной кислоты в соотношении 0,05% к 0,02% с коэффициентом пассирования 1:2.

Микроскопический контроль пассирования проводился при помощи инвертированного микроскопа LEIKA DM IL и системы видеодокументации LEICA QWin500 Standart (Германия).

Цифровые данные, полученные в результате исследования, обработаны на персональном компьютере при помощи программ Excel 7.0, Statistica 6.0 (StatsSoft Inc, USA).

Результаты и обсуждение

В работе была предпринята попытка изучения влияния аллофибробластов на развитие грануляционной ткани. С этой целью были проведены морфологические и морфометрические исследования биоптатов ран у 12 пациентов основной группы.

Предметом изучения явилось течение раневого процесса после первичной хирургической обработки ран, когда дно раны было представлено жировой тканью, фасциальными и мышечными структурами и не было уверенности в радикальности проведенной хирургической обработки (полное удаление зоны паранекроза) (рис. 1).

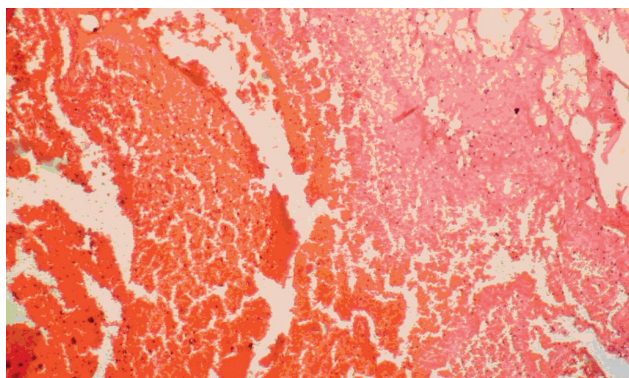


Рис. 1. Некроз дермы, крупные кровоизлияния. Окраска гематоксилинов и эозином. Увеличение $\times 100$.

Подобная ситуация зачастую вызывает сомнения в эффективности выполнения того или иного закрытия раны.

Для стимуляции раневого процесса 12 пациентам с осколочными ранениями, которые вошли в основную группу, применяли культивированные аллофибробласты – после выполнения ранней некрэктомии на раневую поверхность трансплантировали аллофибробласты.

В группе сравнения после выполнения первичной/вторичной хирургической обработки аллофибробласты не применялись. перевязки пациентам в обеих группах проводили по стандартным схемам.

Были взяты биоптаты ран у больных основной группы и группы сравнения после выполнения хирургической обработки, на 4, 8, 12 сутки после операции.

После выполнения хирургической обработки ран в обеих группах гистологическая картина ран была однотипной. Во всех случаях постоянной составляющей морфологической картины был элемент некроза (рис. 2). На микрофотографиях можно было наблюдать обширные кровоизлияния, разрыв и фрагментацию коллагеновых волокон, умеренный некроз дермы и подкожной клетчатки вдали от раневой поверхности – зона вторичного некроза. При этом фиксировался некротический детрит и геморрагическая инфильтрация тканей.

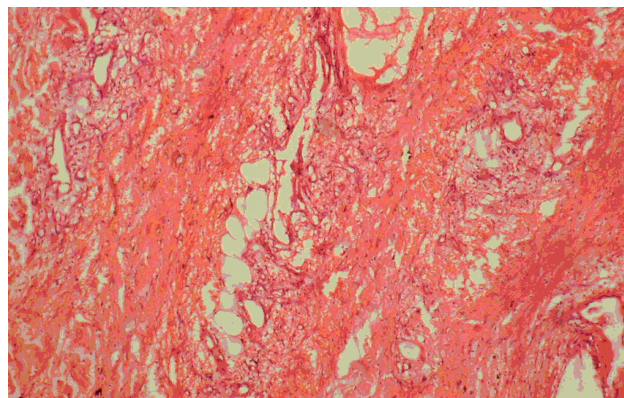


Рис. 2. Обширные поля некроза, кровоизлияние в дерме. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

На 4 сутки после хирургической обработки ран некрэктомии и начала комплексного местного лечения без применения аллофибробластов в поверхностных отделах раны сохранялся достаточно широкий и плотный лейкоцитарно-некротический слой, который содержал поврежденные клетки местной ткани и напластования фибрина. Несмотря на выраженную perifocalную сосудистую реакцию, в поверхностных отделах в просветах сосудов содержались преимущественно эритроциты и единичные лейкоциты. Лейкодиapedез в этот период был выражен слабо. Большинство нейтрофильных гранулоцитов находилось в состоянии некробиоза.

При исследовании более глубоких слоев раны в этот срок определили формирование выраженной воспалительной инфильтрации. Инфильтрат был представлен преимущественно сегментиро-

ванными нейтрофильными элементами с примесью незначительного количества лимфоцитов и макрофагов (рис. 3).

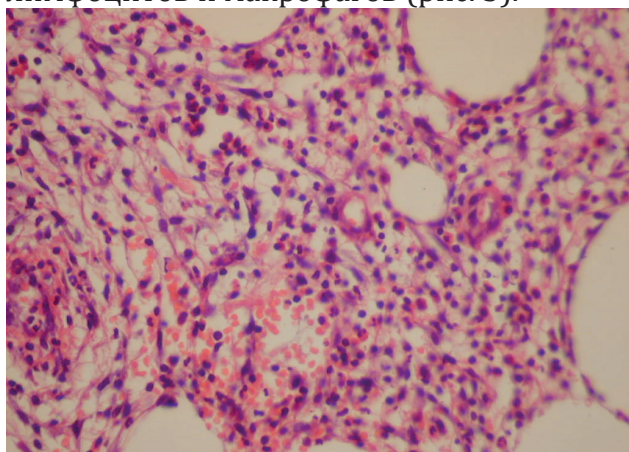


Рис. 3. Лимфоциты в инфильтрате. Окраска гематоксилином и эозином $\times 400$.

На 8 сутки после выполнения хирургической обработки раны и продолжения местного лечения сохранялась инфильтрация сегментоядерными нейтрофилами, количество макрофагов и молодых фибробластов увеличилось. В этот период происходило формирование грануляционной ткани. Стенка новообразовавшихся сосудов была утолщена, отечна, пропитана плазмой крови (рис. 4).

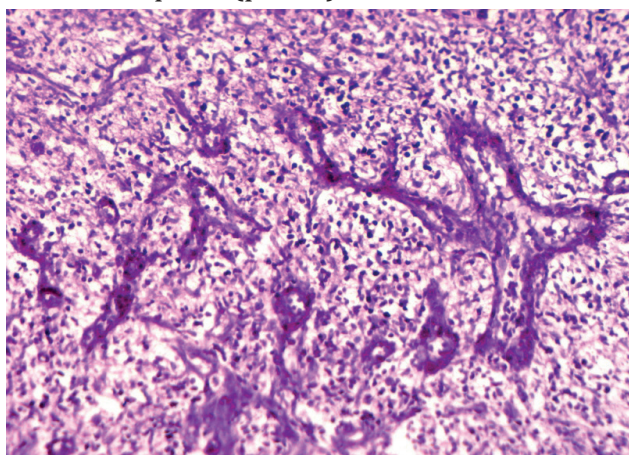


Рис. 4. Формирование грануляционной ткани с умеренно выраженной нейтрофильно-мононуклеарной инфильтрацией, утолщением и отеком сосудистой стенки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 75$.

К 8 суткам у 17 пациентов группы сравнения было отмечено формирование незрелой грануляционной ткани. Были отмечены выраженный отек ткани, нейтрофильная и лимфоидная инфильтрация, немногочисленные фибробласты, продуктивно-десквамативный васкулит (рис. 5). Резкое набухание и деструкция эндотелия, утолщение и расслоение базальных мембран, нарушающее трансапиллярный обмен, плазматическое пропитывание и нейтрофильная инфильтрация стенок со-

судов сопровождались сладж-феноменом, агрегацией и агглютинацией эритроцитов с формированием гиалиновых, фибриновых, или тромбоцитарных тромбов.

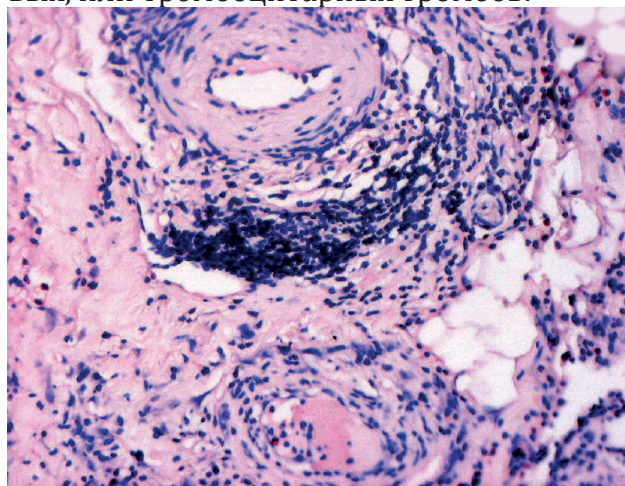


Рис. 5. Отек, лимфоидная инфильтрация, выраженные дистрофические изменения в сосудистой стенке. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

На 12-е сутки у больных группы сравнения на участках по мере созревания грануляционной ткани нами было выявлено несоответствие между достаточно высоким удельным объемом сосудов, а также фибробластов, и формированием коллагеновых волокон. Одной из важных особенностей процесса репарации у больных группы сравнения было то, что в ране чередовались участки с рыхлой волокнистой и плотной (фиброзной) соединительной тканью, разделенные инфильтратами из лимфоидных и единичных плазматических клеток (рис. 6).

Выраженный полиморфизм капилляров свидетельствовал о негармоничном развитии репаративной реакции и нарушении регуляции репаративных процессов. Таким образом, можно было сделать

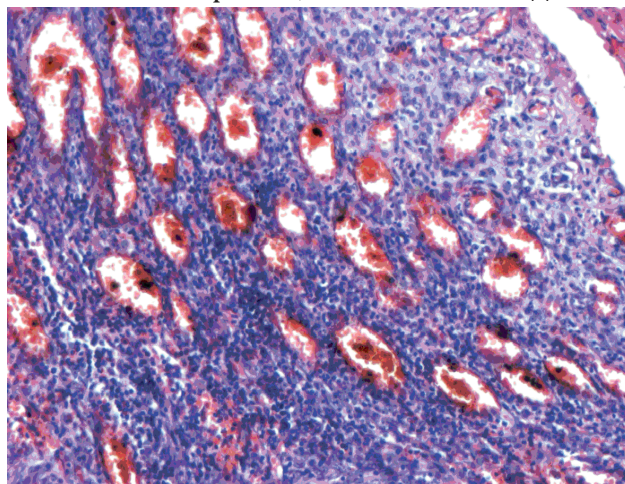


Рис. 6. Избыточное разрастание грануляционной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

вывод, что после проведения хирургической обработки раны и дальнейшего лечения без применения аллофибробластов происходит медленное стихание воспалительных процессов и формирование грубой соединительной ткани к 8-12 суткам. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о нарушении репаративных процессов в ране, которая после хирургической обработки не имела полноценного закрытия; старт формирования грубого рубца отмечен в начале второй недели после операции.

В основной группе больных, которым в ходе комплексного лечения были трансплантированы фетальные аллофибробласты, при микроскопическом исследовании биоптатов грануляционной ткани также наблюдалась положительная динамика уменьшения воспаления и усиления процесса репарации, аналогичная указанной в группе сравнения. Однако темп стихания воспалительного и начала репаративного процессов в ранах у контингента больных после применения культуры фетальных аллофибробластов был несколько выше, чем у больных предыдущей группы.

По нашему мнению, это связано с тем, что трансплантация аллогенных фибробластов выполняет по крайней мере два самых важных действия: во-первых, служит временным биологическим покрытием, которое защищает рану от высыхания и создает оптимальные условия для роста грануляций, во-вторых, со стороны фибробластов оказывается стимулирующий эффект с помощью выделения биологически активных веществ и факторов роста.

После выполнения хирургической обработки и трансплантации аллофибробластов, наблюдалось значительное уменьшение полиморфно-ядерных лейкоцитов во всех структурах. На 4-е сутки отсутствовали морфологические признаки появления в ране новых порций лейкоцитов, не отмечен лейкодиapedез, не выявлялись лейкоциты с явлениями распада, лейкоцитарная инфильтрация во всех слоях раны была значительно ниже, чем в группе сравнения.

Очень важным прогностическим признаком, который свидетельствовал о прогрессе процессов репарации, являлась пролиферация фибробластических элементов уже на 4-е сутки после применения аллофибробластов, сначала периваскулярно, а потом и на границе с трансплантированной культурой. Было отмечено разрастание больших участков молодой грануляционной ткани со значительным количеством

сосудов, то есть молодая соединительная ткань довольно хорошо васкуляризирована (рис. 7).

В участках более зрелой соединитель-

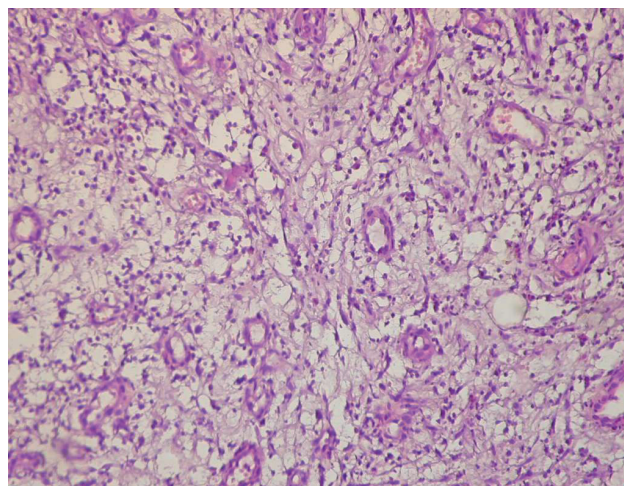


Рис. 7. Созревающая грануляционная ткань со слабо выраженной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$.

ной ткани также было отмечено формирование сосудов с пролиферирующими вокруг перicyтами, содержащими в цитоплазме промежуточные филаменты актина и виментина. В расположенных рядом фибробластах также были выявлены аналогичные промежуточные филаменты, то есть, эти клетки имели строение, характерное для миофибробластов. При наличии подобной гистологической картины в биоптатах возможно выполнение повторного оперативного вмешательства с целью закрытия раны.

Таким образом, в биоптатах из ран при комплексном лечении с проведением хирургической обработки в сочетании с трансплантацией культуры аллофибробластов нами была отмечена благоприятная динамика репаративных процессов с бесспорным их доминированием над альтеративно-воспалительными процессами в ране. Принципиальные отличия репарации ран при выполнении хирургической обработки в сочетании с применением культуры фетальных аллофибробластов состояли в количественном соотношении и в сроках появления или исчезновения ряда клеточных элементов в единице объема репарационной ткани.

При изучении динамики смены клеточных популяций нейтрофильных гранулоцитов, макрофагов, фибробластов в ранах выяснили, что различий между группами нет. Отличия заключались в соотношении сроков появления или исчезновения этих клеток в единице объема ткани в зависимости от методов лечения и сроков его проведения.

Определено, что на 4-е сутки после начала лечения удельный вес нейтрофильных гранулоцитов пациентов группы сравнения был значительно выше ($p < 0,005$), чем в группе с использованием биотехнологий. В эти сроки макрофаги преобладали в ранах больных, которым были трансплантированы аллофибробласты. Содержание фибробластов и лимфоцитов было приблизительно одинаковым.

Со второй недели в ранах обеих групп заметно снижение нейтрофильных полиморфоядерных лейкоцитов, значительный рост удельного веса макрофагов и фибробластов в группе с использованием клеточных технологий, синхронным увеличением содержания Т-хелперов и снижением количества Т-супрессоров в обеих группах.

К 12 суткам в ранах обеих групп содержание нейтрофильных гранулоцитов снижается: в группе, где клеточные технологии не использовались – до $84,7 \pm 2,3\%$ и в группе с аллофибробластами – до $54,5 \pm 1,9\%$ по отношению к их удельному весу в тканях раны на 4 сутки, что клинически подтверждалось очищением ран. Отмечалось увеличение удельного веса макрофагов в группе сравнения, и резкое их уменьшение в основной группе.

Прослеживалась закономерность динамики макрофагальных реакций в исследуемых группах: резкое увеличение удельного веса макрофагов в воспалительной фазе раневого процесса, и уменьшение этого морфометрического показателя в фазе дифференцировки грануляций и созревания соединительной ткани.

Определено, что удельный объем макрофагов в группе сравнения увеличивается на протяжении двух недель, после чего постепенно снижается. В основной группе с трансплантацией аллофибробластов пик значений удельного веса макрофагов зафиксирован к началу второй недели, что свидетельствует о переходе первой фазы репаративного процесса во вторую. Укорочение нейтрофильной и макрофагальной фаз в группе с трансплантацией аллофибробластов клинически проявлялось быстрым очищением раны, способствовало началу и быстрому развитию пролиферативной фазы раневого процесса.

Таким образом, снижение нейтрофильной инфильтрации стромы грануляционной ткани, у больных основной группы активная пролиферация элементов макрофагального и фибропластического ряда свидетельствовали, что до 8-х суток процессы репарации активны, происходит бы-

страя смена фаз раневого процесса.

В группе сравнения, где аллофибробласты не были трансплантированы, происходило медленное очищение раны, хронизация воспаления, задержка пролиферативной реакции, и начало формирования грубой соединительной ткани на 8-12 сутки после операции.

Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии аллофибробластов на раневой процесс. Также выявлены признаки, свидетельствующие о формировании грубой соединительной ткани в ранние сроки при хроническом воспалении.

Кроме того, полученные данные указывают, что грубая соединительная ткань начинает формироваться к 8-12 суткам после операции, и через две недели консервативного лечения начинается образование рубца.

Проведенное морфологическое исследование показало, что раннее хирургическое лечение в сочетании с трансплантацией культивированных аллофибробластов оказывает воздействие на раневой процесс, способствуя уменьшению нейтрофильной инфильтрации, отека тканей и микроциркуляторных изменений.

В основной группе больных, которым в ходе комплексного лечения выполнялась трансплантация фетальных аллофибробластов, при микроскопическом исследовании биоптатов грануляционной ткани была определена положительная динамика уменьшения воспаления и усиление процесса репарации. Наблюдалось быстрое увеличение числа фибробластов, функционально активных макрофагов, формирование полноценной грануляционной ткани. Все перечисленное способствовало раннему эффективному закрытию ран, препятствовало формированию грубых нефизиологических рубцов, способствовало улучшению эстетических результатов лечения.

По нашему мнению, трансплантация аллофибробластов является эффективным средством лечения и должна входить в стандарты лечения пострадавших как способ наиболее раннего закрытия ран после хирургической обработки, когда нет уверенности в радикальности ее выполнения.

*A.G. Popandopulo, D.V. Sobolev, A.V. Visyagin,
E.V. Anchikova*

**THE USE OF CELLULAR TECHNOLOGIES IN THE
EARLY STAGES OF WOUND TREATMENT IN COMBAT
TRAUMA**

Abstract. *The aim of the presented work is to study the efficacy of the use of cultured fibroblasts in the early stages after injury in combat trauma. We studied the results of treatment of 29 wounded persons who were hospitalized in the Burn Department of the V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery of the Ministry of Health of the DPR from 2018 to 2020. The data obtained indicate that rough connective tissue in wounds begins to form by 8-12 days after surgery, and scar formation begins after two weeks of conservative treatment. The morphological study showed that early surgical treatment in combination with transplantation of cultured allofibroblasts has an effect on the wound process, contributing to a decrease in neutrophil infiltration, tissue swelling and microcirculatory changes. Allofibroblast transplantation is the effective treatment and it should be included in the standards of treatment of victims as a way to close wounds as early as possible after surgical treatment, when there is no confidence in the radicality of its implementation.*

Key words: *combat trauma, surgical treatment, allofibroblasts.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева Т.Г., Микулинский Ю.Е., Щегельская Е.А. и др. Клеточные технологии в лечении термической травмы // Скорая медицинская помощь. – 2006. – Т.7, №3. – С. 167-168.
2. Федоров В.Д., Туманов В.П., Алексеев А.А. Теоретическое обоснование применения культивированных клеток кожи в лечении ран и ожогов / Материалы II всероссийского симпозиума «Клинические и фундаментальные аспекты тканевой терапии. Теория и практика клеточных биотехнологий». – Самара, 2004. – С. 153-154.
3. Хейфлик Л. Клеточные основы старения человека. Молекулы и клетки. – М.: Мир, 1982. – 248 с.
4. Шевченко С.М. Новый подход к изучению функциональных свойств фибробластов / Материалы II всероссийского симпозиума «Клинические и фундаментальные аспекты тканевой терапии. Теория и практика клеточных биотехнологий». – Самара, 2004. – С. 166-167.
5. Шумаков В.И., Расулов М.Ф., Крашенинников М.Е. Сравнительная оценка эффективности применения аллогенных эмбриональных фибробластов и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для терапии глубоких ожоговых ран // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2002. – №4. – С. 7-11.
6. Caplan A.I. Tissue engineering for the future: New logistics, old molecules // J. Tiss. Engin. – 2000. – №6. – P. 1-8.
7. Ehrenreich M., Ruszczak Z. Update on tissue-engineered biological dressings // Tissue End. – 2006. – Vol.12(9). – P. 2407-2424.
8. Falanga V. Tissue engineering in wound repair // Adv. Skin Wound Care. – 2000. – Vol.13, №2, suppl. – P. 15-19.
9. Green H. The birth of therapy with cultured cells // Bioessays. – 2008. – Vol.30, №9. – P. 897-903.
10. Kim S.K., Parc J.M.A. A case of the third burn wound management which used allogenic dermal substitute and cultured keratinocyte without autograft / Abstracts of 12th Congress of the European Burns Association: Budapest, 2007. – P. 54.
11. Lee D.Y., Cho K.H. The effects of epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts on the formation of cutaneous basement membrane in threedimensional culture systems // Arch. Dermatol. – Res. – 2005. – Vol.296, №7. – P. 296-302.

Е.В. Корж

НАРУШЕНИЯ СОСТАВА КРОВИ У БОЛЬНЫХ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ С РАЗЛИЧНЫМ СОСТОЯНИЕМ ИММУНИТЕТА

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Кафедра фтизиатрии и пульмонологии

Реферат. Цель работы – оценить изменения состава крови больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ в зависимости от степени иммуносупрессии. Был проведен ретроспективный анализ 210 медицинских карт больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ: 116 лиц с количеством CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл (1-я группа) и 94 лиц – более 200 кл/мкл (2-я группа). У 68,1% больных 1-й группы и 52,1% больных 2-й группы диагностировали анемию, $p > 0,05$, которая у 82,3% и 71,4% была легкой степени тяжести, у 93,1% и 97,0% значения цветового показателя соответствовали норме, что позволяло рассматривать анемию как результат хронического воспалительного процесса. Средние цифры содержания гемоглобина были ниже у лиц с глубокой иммуносупрессией: $117,2 \pm 3,0$ г/л против $129,3 \pm 2,8$ г/л, $p < 0,05$. У больных 1-й группы выявлено снижение средних показателей количества лейкоцитов: $3,6 \pm 0,1 \times 10^9$ /л против $4,8 \pm 0,2 \times 10^9$ /л и содержания лимфоцитов: $14,7 \pm 1,5\%$ против $23,2 \pm 3,0\%$, $p < 0,001$, определялась корреляция между абсолютным количеством CD4-клеток и абсолютным количеством лимфоцитов ($R = +0,55$, $p < 0,05$). У больных 1-й группы чаще регистрировали гипопроотеинемию: 23,3% против 5,3% и реже – гиперпротеинемию: 18,1% против 48,9%, $p < 0,001$. Нормальные показатели содержания мочевины определяли у 96,6% и 96,8%, креатинина – у 94,8% и 97,9%, билирубина – у 98,9% и 94,8%. Активность трансаминаз повышалась в обеих группах, при сравнении показатели были большими у пациентов 1-й группы, $p < 0,001$. У 85,3% и 96,8% больных соответственно регистрировали повышение показателей тимоловой пробы.

Ключевые слова: состав крови, ко-инфекция туберкулез/ВИЧ.

В настоящее время установлено, что ВИЧ-инфекция, вызывая нарушения иммунного статуса и метаболические расстройства в организме, способствует развитию тяжелых нарушений кроветворения и биохимического состава крови, которые усугубляются сопутствующими заболеваниями и оппортунистическими инфекциями, в том числе туберкулезом [1, 5, 10]. При снижении уровня CD4 до 200

кл/мкл и менее у 91,4% ВИЧ-инфицированных лиц развивалась анемия, у 26,8% – лейкопения, в 80% – лимфопения и в 21,7% – тромбоцитопения. При этом анемия обратно коррелировала с количеством CD4-клеток, что стало основанием для использования ее в качестве предиктора иммуносупрессии и оценочного критерия иммунного статуса [1, 8, 11]. По сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции, у ВИЧ-инфицированных пациентов с медианой содержания CD4-лимфоцитов 418 кл/мкл основные изменения со стороны крови заключались в более частом повышении скорости оседания эритроцитов (СОЭ), развитии у большинства пациентов лейкоцитоза и анемии, причем последняя была зафиксирована у 93,6% лиц [3]. Также сообщается о более тяжелых гематологических нарушениях у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ по сравнению с интактными больными туберкулезом, частота развития анемии составляла 60,0%, со стороны белой крови преобладали нейтро- и тромбоцитопения, значения СОЭ были повышены у всех больных [4]. У ВИЧ-инфицированных лиц даже при значительном снижении количества CD4-клеток общее количество лимфоцитов существенно не меняется или умеренно снижается [10]. Низкую частоту лимфопении (12%) определяли также у пациентов ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, не оценивая при этом уровень CD4 [4]. В качестве причин нарушений гемопоэза называли инфицирование вирусом клеток-предшественниц костного мозга, иммунную дисрегуляцию с разрушением тромбоцитов и гемопоэтических клеток, продукцию аномальных иммуноглобулинов, воздействие сопутствующих инфекций, недостаточное питание, отсутствие или истощение запасов железа в костном мозге, подавление эритропоэза воспалительными цитокинами [4, 5]. В ряде исследований сообщается о повышении у ВИЧ-инфицированных лиц

© Е.В. Корж
© Архив клинической и
экспериментальной медицины, 2023

показателей СОЭ, однако отсутствие корреляции с уровнем CD4-лимфоцитов не позволяет использовать этот показатель для прогнозирования степени иммуносупрессии [1].

При исследовании биохимического гомеостаза крови у ВИЧ-инфицированных лиц, не болеющих туберкулезом, выявлено достоверное повышение содержания билирубина, активности трансаминаз и уровня общего белка с развитием белкового дисбаланса [6, 9]. В качестве факторов риска повреждения печени рассматривались сопутствующие гепатиты В и С, злоупотребление алкоголем, прием лекарственных препаратов, тяжелые сопутствующие заболевания. Вопрос о влиянии ко-инфекции туберкулез/ВИЧ на гематологические и биохимические нарушения в организме изучен недостаточно, полученные результаты в ряде случаев носят противоречивый характер, что, очевидно, связано не достаточным учетом степени иммуносупрессии, распространенности туберкулезного процесса, наличием оппортунистических заболеваний.

Цель работы – оценить изменения состава крови больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ в зависимости от степени иммуносупрессии.

Методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 210 медицинских карт ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом легких, находившихся в стационарных отделениях Донецкой республиканской клинической туберкулезной больницы. Наличие ВИЧ-инфицирования подтверждалось в Донецком центре СПИДа, там же проводилось иммунологическое обследование с определением количества CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки. В зависимости от степени иммуносупрессии выделены две группы: 116 человек с количеством CD4 менее 200 кл/мкл (1-я группа) и 94 – более 200 кл/мкл (2-я группа). Медиана CD4 составляла 36 кл/мкл (5,0%) и 376 кл/мкл (20,5%), $p < 0,001$, вирусная нагрузка 647860 РНК-копий/мл и 179557 РНК-копий/мл соответственно, $p < 0,05$. Туберкулез диагностирован впервые у 99 (85,3%) и 71 (75,5%) больных, все пациенты получали противотуберкулезное лечение с учетом чувствительности возбудителя к препаратам, никто из больных не начал антиретровирусную терапию. Наличие гематологических расстройств диагностировали по результатам общего и биохимического

анализа крови с определением содержания общего белка, мочевины, креатинина, общего билирубина, глюкозы, тимоловой пробы, активности аланинаминотрансферазы (АлТ), аспартатаминотрансферазы (АсТ). Кровь на исследование брали до начала противотуберкулезного лечения. При изучении показателей красной крови анемию диагностировали при содержании гемоглобина (Hb) ниже 130 г/л для мужчин и 120 г/л для женщин, по степени тяжести выделяли легкую (уровень Hb выше 90 г/л), средней тяжести (Hb 70-89 г/л) и тяжелую (Hb менее 70 г/л) анемию [9].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета MedStat (лицензионный № MS 000029) [2]. В случае нормального распределения вычисляли средние значения, различия между группами оценивали при помощи критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы, различия оценивали с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Качественные характеристики представляли в виде частоты встречаемости признака (%), различия выявляли с помощью точного метода Фишера. Для оценки степени линейной связи между парой признаков рассчитывали параметрические (Пирсона) и непараметрические (Спирмена) коэффициенты корреляции (r).

Результаты и обсуждение

Пациенты с глубокой иммуносупрессией по сравнению с больными 2-й группы представляли клинически тяжелый контингент с более частым развитием туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов: 85 (73,3%) и 26 (27,7%), кандидоза ротоглотки, пищевода, кожи: 98 (84,5%) и 43 (45,7%), $p < 0,001$, пневмоцистной пневмонии: 12 (10,3%) и 1 (1,1%), $p = 0,006$. Токсоплазмоз головного мозга выявляли только в 1-й группе у 12 (10,3%) человек. Среди клинических форм туберкулеза легких в 1-й группе преобладал диссеминированный: 73 (62,9%) против 26 (27,6%), $p < 0,001$, во второй – инфильтративный: 66 (70,2%) против 34 (29,3%), $p = 0,005$, частота деструкций легких чаще наблюдалась среди лиц 2-й группы: 74 (78,7%) против 29 (25,0%), $p < 0,001$. Не установлено статистически значимых различий по наличию сопутствующих гепатитов, в том числе подтвержденных вирусных: 38 (32,7%) и 22 (23,4%), частоте бактериовыделения (все методы): 59 (50,8%) и 62 (66,0%), ши-

рокой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (одновременная устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину) – 18 (15,5%) и 7 (7,4%) и развитию генерализованных форм туберкулеза: 63 (54,3%) и 32 (34,0%), $p>0,05$. В отличие от сообщений [3], выявлявших фиброзно-кавернозный туберкулез легких у 36,2% больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, мы диагностировали такую форму крайне редко в обеих группах: у 1 (0,86%) и 2 (2,1%) человек соответственно, $p>0,05$.

Во время анализа полученных данных обращало на себя внимание, что на фоне примерно одинаковых значений среднего количества эритроцитов и цветового показателя (ЦП) содержание Hb было достоверно ниже у лиц с тяжелой иммуносупрессией (табл. 1).

Таблица 1.

Состав периферической крови обследованных групп больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ

Показатели	1-я группа	2-я группа
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,7\pm0,2$	$4,0\pm0,3$
Hb, г/л	$114,9\pm3,0$	$129,3\pm2,8^*$
ЦП	$0,94\pm0,01$	$1,10\pm0,02$
Лейкоциты, $10^9/л$	$3,6\pm0,1$	$4,8\pm0,2^*$
Лимфоциты, %	$14,7\pm1,5$	$23,2\pm3,0^*$
Лимфоциты, кл/мкл	903 ± 75	$2179\pm190^*$
СОЭ, мм/час	$40,8\pm3,5$	$29,7\pm3,0^*$

Примечание: * – различия достоверны, $p<0,05$.

Всего в 1-й группе общее количество пациентов с анемией составляло 79 (68,1%), из них тяжелую анемию диагностировали у 3 (3,8%) пациентов, средней тяжести – у 11 (13,9%) больных, легкую анемию – у 65 (82,3%). Во 2-й группе всего лиц с анемией было 49 (52,1%), из них случаев снижения Hb ниже 70 г/л не зафиксировано, среднюю тяжесть анемии определяли у 14 (28,6%) и легкую – у 35 (71,4%) пациентов. По представленным показателям статистически значимых различий между группами не выявлено. У 108 (93,1%) и 91 (97,0%) больных соответственно цифры ЦП не выходили за пределы нормы, что позволяло рассматривать анемию у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ как проявление хронического воспалительного процесса. Полученные нами результаты согласуются с исследованиями [4], наблюдавшими анемию у 60,0% ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом, и являются заметно ниже, чем в сообщениях [3], где анемию находили у 93,6% обследованных. В отличие выводов авторов о преимущественном

развитии тяжелой анемии у пациентов с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ (до 76,7%), в наших исследованиях у большинства пациентов 1-й и 2-й группы анемия соответствовала легкой степени тяжести.

Как и в работах [8, 12] в наших исследованиях анемия ассоциировалась со смертностью, что наблюдалось только у лиц с тяжелым иммунодефицитом. Так, из 116 пациентов 1-й группы 18 (15,5%) умерли до окончания стационарного этапа лечения, при этом анемию регистрировали у 17 лиц, в том числе у 3 уровень Hb был ниже 70,0 г/л. Во 2-й группе в условиях стационара умерло двое больных (2,1%), содержание Hb у них было нормальным. Можно предположить, что при развитии глубокой иммуносупрессии сочетание низкого уровня CD4-клеток и анемии является неблагоприятным прогностическим признаком. В отличие от выводов [8, 11], в которых обнаружены тесные корреляции между анемией и уровнем CD4, мы не обнаружили статистически значимых связей между этими показателями, поэтому не рассматривали анемию как критерий иммуносупрессии.

Изучение состава белой крови показало, что в 1-й группе средние значения количества лейкоцитов были ниже физиологической нормы и ниже, чем во 2-й группе. Внутри групп лейкопению менее $4,0\times10^9/л$ зафиксировали у 66 (56,9%) человек, что было достоверно больше чем во 2-й группе – 23 (24,5%), $p<0,001$. При этом из числа больных с лейкопенией у 52 (78,8%) и 5 (21,7%) соответственно количество лейкоцитов было менее $3,5\times10^9/л$, $p<0,001$. В отличие от исследований [3], установивших наличие лейкоцитоза более $15,0\times10^9/л$ у 58,6% больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, мы не наблюдали большого удельного веса лиц с лейкоцитозом ни в 1-й, ни во 2-й группе; количество таких больных составляло соответственно 4 (3,4%) и 5 (5,3%), $p>0,05$, а максимальное число лейкоцитов не превышало $11,7\times10^9/л$.

Средние значения относительного и абсолютного содержания лимфоцитов у больных 1-й группы были ниже физиологической нормы и ниже, чем у больных 2-й группы. Также в 1-й группе было большим количество лиц с абсолютной лимфопенией – 52 (55,3%) против 22 (23,4%), однако различия не достигали статистической значимости, $p>0,05$. С учетом этих результатов мы не можем согласиться с выводами [4] о низкой частоте лимфопении у ВИЧ-инфицированных, больных туберкулезом. В группе больных с тяжелой имму-

носупрессией выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнем CD4-лимфоцитов и абсолютным количеством лимфоцитов ($r=+0,55$, $p<0,05$). Среди больных 2-й группы такие соотношения не имели статистической значимости: $r=+0,35$, $p>0,05$. Полученные результаты не согласуются с исследованиями [4, 10], в которых лимфопения отсутствовала даже на фоне значительного снижения CD4, вследствие чего подсчет лимфоцитов не был рекомендован для оценки уровня CD4-клеток. Соглашаясь с авторами относительно необходимости изучения иммунного статуса путем определения CD4-лимфоцитов, мы считаем, что снижение абсолютного количества лимфоцитов у ВИЧ-инфицированного больного туберкулезом может свидетельствовать о развитии иммуносупрессии и быть ориентировочным критерием до получения результатов иммунологического обследования.

Цифры СОЭ у лиц 1-й группы превышали соответствующие показатели 2-й группы в среднем в 1,4 раза и слабо коррелировали с уровнем CD4-лимфоцитов: $r=-0,33$, $p>0,05$, среди пациентов 2-й группы коэффициент корреляции стремился к 0. Отсутствие статистически значимых связей между СОЭ и CD4-лимфоцитами замечено и в работах [7]. Можно говорить, что определение СОЭ не может быть использовано даже в качестве приблизительной оценки состояния иммунного статуса ВИЧ-инфицированных лиц.

Изучение биохимического состава крови не выявило отклонений средних величин от физиологической нормы, кроме трансаминаз, активность которых была повышена у лиц 1-й группы, и значений тимоловой пробы, которые превышали нормальные в обеих группах (табл. 2).

При нормальном содержании общего белка по средним значениям, анализ распределения показателей внутри групп выявил наличие белкового дисбаланса, который у больных с глубокой иммуносупрессией проявлялся частым развитием гипопроотеинемии: 27 (23,3%) человек против 5 (5,3%), $p<0,001$, а у пациентов 2-й группы – гиперпротеинемии: 21 (18,1%) против 46 (48,9%), $p<0,001$. В группе больных с тяжелой иммуносупрессией определяли более высокие средние цифры содержания мочевины, что могло указывать на активацию процессов катаболизма белков у клинически тяжелого контингента пациентов на фоне хронического инфекционного стресса. Это предположение

Таблица 2.

Данные биохимического исследования крови обследованных групп больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ

Показатели	1-я группа	2-я группа
Общий белок, г/л	75,1±2,0	81,4±1,9
Мочевина, ммоль/л	6,9±0,3	4,5±0,4*
Креатинин, мкмоль/л	81,5±3,4	76,4±4,3
Общий билирубин, ммоль/л	18,9±1,5	13,6±1,3
АсТ, мкмоль пирувата/(мл×час)	0,73±0,06	0,50±0,04*
АлТ, мкмоль пирувата/(мл×час)	1,01±0,11	0,68±0,09*
Глюкоза, г/л	3,9±0,3	4,3±0,3
Тимоловая проба, Ед	9,1±1,0	7,8±0,9

Примечание: * – различия достоверны, $p<0,05$.

подтверждалось, на наш взгляд, и обнаруженной в 1-й группе тенденцией к более высокой концентрации креатинина.

На фоне отсутствия достоверных различий между группами по содержанию билирубина, у больных 1-й группы отмечались более высокие средние значения активности сывороточных трансаминаз, а также было больше лиц, у которых это повышение выявляли: АлТ – 105 (90,5%) человек против 52 (55,3%), АсТ – 65 (56,0%) против 35 (37,2%), $p<0,001$. Очевидно, такая динамика активности внутриклеточных трансаминаз могла быть связана не только с высоким удельным весом сопутствующих гепатитов, но и с генерализацией туберкулезной инфекции и/или повреждением гепатоцитов непосредственно ВИЧ [5, 6]. Несмотря на имеющиеся различия по удельному весу сопутствующих гепатитов и активности трансаминаз, практически у всех пациентов 1-й и 2-й группы определяли высокие значения тимоловой пробы (более 4 Ед): у 104 (89,7%) и 86 (91,5%) соответственно, $p>0,05$. Подобную динамику у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом мы наблюдали неоднократно, в результате чего возникло предположение, что повышение значений тимоловой пробы является характерным для ВИЧ-инфицирования даже при отсутствии клинико-лабораторных симптомов поражения печени. В качестве вероятных причин этого явления можно рассматривать наличие сопутствующих гепатитов, туберкулеза печени, непосредственного поражения гепатоцитов ВИЧ, развитие диспротеинозов [5, 6]. Не было обнаружено статистически значимых связей между

уровнем CD4 и представленными биохимическими показателями.

Исходя из полученных результатов, не выявлено статистически значимых различий по частоте развития анемии у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ в зависимости от степени иммуносупрессии: в 1-й и 2-й группах анемию диагностировали у 68,1% и 52,1% соответственно, $p>0,05$, у 82,3% и 71,4% снижение гемоглобина соответствовало анемии легкой степени тяжести, однако средние значения содержания гемоглобина были ниже у лиц с глубокой иммуносупрессией: $(117,2\pm 3,0)$ г/л против $(129,3\pm 2,8)$ г/л, $p<0,05$. У 93,1% и 97,0% пациентов значения ЦП соответствовали норме, что дало основание рассматривать анемию как результат хронического воспалительного процесса

У больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ с уровнем CD4 менее 200 кл/мкл по сравнению с пациентами 2-й группы выявлено снижение средних показателей количества лейкоцитов: $3,6\pm 0,1\times 10^9$ /л против $4,8\pm 0,2\times 10^9$ /л и содержания лимфоцитов: $14,7\pm 1,5\%$ против $23,2\pm 3,0\%$, $p<0,001$. В 1-й группе у большего количества лиц регистрировали лейкопению: 56,9% против 24,5%, $p<0,001$, абсолютную лимфопению: 55,3% против 23,4%, $p>0,05$. В 1-й группе определялась корреляция между абсолютным количеством CD4-клеток и абсолютным количеством лимфоцитов ($R=+0,55$, $p<0,05$), что позволяет использовать подсчет лимфоцитов для ориентировочной оценки иммунного статуса до получения результатов иммунологического обследования.

Средние концентрации в крови общего белка, мочевины и креатинина находились в пределах физиологической нормы в обеих группах, однако у больных с глубокой иммуносупрессией чаще регистрировали гипопропротеинемия: 23,3% против 5,3%, у больных 2-й группы – гиперпротеинемия: 48,9% против 18,1%, $p<0,001$. У большинства больных обеих групп состояние почечной функции оставалось сохранным: нормальные показатели содержания мочевины определяли у 96,6% и 96,8%, креатинина – у 94,8% и 97,9% соответственно.

У 98,9 % пациентов 1-й группы и 94,8% больных 2-й группы содержание билирубина находилось в пределах физиологической нормы, активность внутриклеточных трансаминаз повышалась в обеих группах, при сравнении показатели были большими у пациентов с глубокой иммуносупрессией, $p<0,001$. У 85,3% и 96,8% больных повышались показатели тимоловой пробы,

что позволяло рассматривать такие изменения как свойственные ВИЧ-инфицированию даже без клинико-лабораторных признаков поражения печени.

E.V. Korzh

DISORDERS OF BLOOD COMPOSITION IN TUBERCULOSIS/HIV CO-INFECTED PATIENTS WITH VARIOUS IMMUNE CONDITIONS

Abstract. The aim of article to assess the blood composition changes intuberculosis/HIV coinfectd patients depending on the degree of immunosuppression. 210 medical cards of HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis were analyzed: 116 persons with CD4 count less than 200 cells/mcl (1-st group), and 94 – more than 200 cells/mcl (2-nd group). Anemia was diagnosed in 68.1% of patients of the 1-st group and 52.1% of patients of the 2-nd group, $p>0.05$, anemia was moderate severity in 82.3% and 71.4%, color index corresponded to the norm in 93.1% and 97.0%. It made it possible to consider anemia as a result of a chronic inflammatory process. The average figures of hemoglobin content were lower in individuals with advanced immunosuppression: 117.2 ± 3.0 g/l versus 129.3 ± 2.8 g/l, $p<0.05$. In patients of the 1-st group decrease in average number of leukocytes: $3.6\pm 0.1\times 10^9$ /l vs. $4.8\pm 0.2\times 10^9$ /l and lymphocytes: $14.7\pm 1.5\%$ vs. $23.2\pm 3.0\%$ was revealed, $p<0.001$, the correlation between the absolute number of CD4 cells and the absolute number of lymphocytes was found ($R=+0.55$, $p<0.05$). In patients of the 1-st group hypoproteinemia was more often registered: 23.3% vs. 5.3% and less often – hyperproteinemia: 48.9% vs. 18.1%, $p<0.001$. Normal urea levels were determined in 96.6% and 96.8%, creatinine – in 94.8% and 97.9%, bilirubin – in 98.9% and 94.8%. Transaminase activity increased in both groups, when compared, the indicators were higher in patients of the 1-st group, $p<0.001$. In 85.3% and 96.8% of patients an increase in the parameters of the thymol test was recorded.

Key words: blood composition, co-infection tuberculosis/HIV.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горыня Л.А., Мазуров В.И., Мусатов В.Б. Анемия у ВИЧ-инфицированных пациентов: патогенез и современная терапевтическая тактика // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2014. – №11(2). – С. 54-65.
2. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк, 2006. – 214 с.

3. Майорова М.О., Пьянзова Т.В. Особенности гемограммы у лиц с туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №4. – С. 49-53.
4. Abay F., Yalew A., Shibabaw A., Enawgaw B. Hematological Abnormalities of Pulmonary Tuberculosis Patients with and without HIV at the University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study // Tuberc. Res. Treat. – 2018. – P. 5740951.
5. Caia J., Osikowiczb M., Sebastiani G. Clinical significance of elevated liver transaminases in HIV-infected patients // AIDS. – 2019. – Vol.33, №8. – P. 1267-1282.
6. Crane M., Iser D., Lewin S.R. Human immunodeficiency virus infection and the liver // World J. Hepatol. – 2012. – Vol.4(3). – P. 91-98.
7. Ejele O.A., Mamman A., Nwabuko C.O., Chukwuonye I.I. A comparative study of CD4 positive lymphocyte count and the ESR of HIV sero-positive patients at University of Port Harcourt Teaching Hospital // Pioneer Med. J. Umuahia. – 2012. – Vol.2(1). – P. 13-21.
8. Harding B.N., Whitney B.M., Nance R.M. et al. Anemia risk factors among people living with HIV across the United States in the current treatment era: a clinical cohort study // BMC Infect. Dis. – 2020. – Vol.20. – P. 238.
9. Iron deficiency anemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. UNICEF, United Nations University, WHO. Geneva: World Health Organization, 2001. https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/
10. M'rama J.I. Evaluation of full haemogram and CD4 counts in HIV infected patients and comparison of their use in monitoring antiretroviral regimen. – 2011. <http://172.24.15.15:8080/etd/handle/123456789/935>.
11. Parinitha S., Kulkarni M. Haematological changes in HIV infection with correlation to CD4 cell count // Australas Med J. – 2012. – Vol.5(3). – P. 157-162.
12. Wisaksana R., Sumantri R., Indrati A.R. et al. Anemia and iron homeostasis in a cohort of HIV-infected patients in Indonesia // BMC Infectious Diseases. – 2011. – Vol.11. – P. 213.

ИТОГИ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ И ЭПИЗООТИЧЕСКОЙ СИТУАЦИЯМИ ПО ЛЕПТОСПИРОЗУ В ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКЕ

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Кафедра организации высшего образования, управления здравоохранением
и эпидемиологии

Реферат. В Донецкой Народной Республике существует два природных очага лептоспироза, где преобладают возбудители серогруппы *Icterohaemorrhagiae*, основным источником которых являются серые крысы. Целью работы стало изучение характеристики эпидемиологического и эпизоотического процесса лептоспироза. Ретроспективно были проанализированы документация отделения особо опасных инфекций Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики за последние годы. На протяжении всего периода изучения эпидемическая и эпизоотическая ситуации по лептоспирозу в Донбассе была напряженной. В 2015 г. в Донецкой Народной Республике показатель заболеваемости лептоспирозом (на 100 тыс. населения) составил 0,4, в 2016 г. – 0,26, в 2018 и 2019 гг. – 0,09, в 2021 г. – 0,04. Летальность от лептоспироза в 2011-2014 гг. в регионе составляла от 0 до 66,7%, а в 2015-2022 гг. от 0 до 50-100%. Высокая численность синантропных грызунов, борьба с которыми находится на низком уровне из-за непрекращающихся военных действий, позволяет прогнозировать неблагоприятное по лептоспирозу в 2023 г.

Ключевые слова: лептоспироз, природная очаговость, заболеваемость, смертность, диагностика, профилактика, крысы.

Лептоспироз относится к природно-очаговым зоонозным инфекционным заболеваниям и широко распространен в мире. Он регистрируется в Европе, Азии, Южной и Северной Америках, Африке и Австралии [1, 4].

Возбудитель лептоспироза – бактерии рода *Leptospira* (вид *Leptospira interrogans*) класса спирохет. Все идентифицированные к настоящему времени патогенные лептоспиры отнесены к 250 сероварам и 17 генным видам. Для лептоспир характерна длинная извитая форма с наличием большого количества мелких завитков, умеренная устойчивость в условиях внешней среды [1, 4].

На территории Российской Федера-

ции (РФ) наиболее часто выделяются лептоспиры серогрупп *Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa*, *Pomona*, *Sejroe*, *Tarassovi* и *Canicola*. В природных очагах установлена циркуляция лептоспир серогрупп *Grippotyphosa*, *Pomona*, *Sejroe*, *Javanica*, *Icterohaemorrhagiae*, *Bataviae*, *Australis*, *Autumnalis* [4, 7].

Лептоспироз передается человеку посредством прямого контакта с мочой инфицированных животных или через объекты внешней среды, загрязненные их мочой. Чаще всего заражение человека происходит при контакте с водой, почвой и растениями, реже – при употреблении продуктов питания (перкутанный механизм заражения). Основным путем заражения лептоспирозом считается водно-контактный, не относящийся к фекально-оральному механизму передачи. В настоящее время лептоспирозы относят к рекреационным зоонозам, так как риск заражения лептоспирами человека значительно возрос в связи с популярностью отдыха в странах тропического и субтропического поясов, туризма, спортивной и любительской рыбной ловли, виндсёрфинга, рафтинга и других видов спорта, связанных с контактом с водой [4, 7].

Клиническая картина лептоспироза напоминает классическую форму сепсиса, с последующим поражением внутренних органов и развитием полиорганной недостаточности [7, 9]. При развитии интоксикационного синдрома происходит повреждение эндотелия мелких сосудов с повышением их проницаемости, что приводит к развитию геморрагического синдрома. При тяжелом течении этого заболевания возможен летальный исход. Трендом современного лептоспироза в Европе стала регистрация спорадических случаев болезни с высокой летальностью – до 55%. Ранее среди заболевших лептоспирозом традиционно преобладали

© Е.И. Беседина, В.А. Мельник, Ю.А. Лыгина,
Л.В. Скрипка, К.В. Мельник

© Архив клинической и
экспериментальной медицины, 2023

мужчины молодого и среднего возраста. В последние годы в Европе и РФ среди больных лептоспирозом мужчин все более увеличивается доля людей старше 50 лет [4, 7].

Заболеваемость людей лептоспирозом высокая, при этом, более половины случаев этой инфекции в мире протекает в тяжелой форме. Лептоспирозу свойственна летне-осенняя сезонность, однако заболевания, связанные с профессиональным заражением или в домашних очагах (например, от собак), возможны в любое время года. Вероятность осложнения эпидемиологической обстановки по лептоспирозу возрастает при возникновении чрезвычайных ситуаций, в особенности при наводнениях [5, 6].

В РФ ежегодно регистрируются в среднем 700-1500 случаев заболевания лептоспирозом среди людей. Показатель заболеваемости варьирует от 0,12 до 1,7 на 100 тыс. населения. На фоне спорадической заболеваемости практически ежегодно регистрируются групповые случаи и вспышки этой инфекции, как правило, связанные с купанием в малопроточных водоемах (прудах). Возникновение вспышек в значительной степени обусловлено нарушением животноводческими организациями и индивидуальными владельцами животных требований санитарно-ветеринарного законодательства в части организации мест выпаса, водопоя и вакцинации животных против лептоспироза [6].

Следует отметить, что существующие низкие показатели или отсутствие регистрируемой заболеваемости во многих субъектах РФ свидетельствуют о недостаточных объемах проведения лабораторных исследований на лептоспироз. В связи с этим зачастую больные лептоспирозом входят в статистику иных инфекционных заболеваний со сходной клиникой, а отсутствие заболеваемости в отдельных субъектах РФ не отражает реальной картины, создавая ложное впечатление эпидемического благополучия по этой инфекции [6].

Впервые лептоспироз на территории Донецкой области был зарегистрирован в 1961 г. Первоначально эта инфекция носила четкий антропоургический характер. Заболеваемость людей тогда была связана с домашними животными – крупным рогатым скотом и свиньями, среди которых лабораторно был подтвержден эпизоотический процесс лептоспироза [3].

В настоящее время в Донецкой Народной Республике (ДНР) существует два природных очага лептоспироза – территории

вокруг Зуевского и Старобешевского водохранилищ. В этих очагах преобладают возбудители серогруппы *Icterohaemorrhagiae*, основным источником которых являются серые крысы [2, 8].

Цель работы – изучить характеристику эпидемического и эпизоотического процесса лептоспироза на территории ДНР с дальнейшей разработкой профилактических и противоэпидемических мероприятий и формированием прогноза на 2023 г.

Методы исследования

Ретроспективно была проанализирована эпидемическая и эпизоотическая ситуация по лептоспирозу по материалам отделения особо опасных инфекций Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы Министерства здравоохранения ДНР (РЦ СЭН ГСЭС МЗ ДНР).

Результаты и обсуждение

С 1961 г. на территории Донецкой области проводится эпизоотический мониторинг путем исследования отловленных крыс на лептоспироз. Положительные результаты при обследовании грызунов в разные годы колебались от 0,8% до 30,0% в титрах 1:200 и 1:3200 с различными вариантами лептоспир (*Leptospira* (далее – L.) *pomona*, L. *monyakov*, L. *tarassovi*, L. *bataviae* и др.) [3].

На протяжении 1961-2000 гг. в Донецкой области лептоспироз регистрировался у животных на всей ее территории. В 1962 г. впервые была расшифрована вспышка лептоспироза среди людей – горняков одной из шахт г. Донецка, которая была связана с эпизоотией среди серых крыс. В дальнейшем аналогичные вспышки регистрировались на шахтах и в других районах Донецкой области. Работы по расшифровке лептоспироза среди шахтеров, проводимые в регионе, на тот период были единственными на территории СССР [3].

До настоящего времени эпидемическая и эпизоотическая ситуации по лептоспирозу в Донецкой области, а затем – ДНР остаются напряженными. До 2014 г. ежегодно на территории 10-15 административных районов Донецкой области регистрировалось от 15 до 25 случаев заболевания лептоспирозом. За период 1995-1999 гг. в регионе было зарегистрировано 82 случая лептоспироза у людей [3].

В настоящее время, учитывая, что в те-

чение 8 лет на территории Донбасса проводятся военные действия, истинный уровень пораженности лептоспирозом людей остается не уточненным.

В этиологической структуре лептоспироза в регионе преобладают возбудители серогруппы *Icterohaemorrhagiae* (до 80%), что указывает на главный источник болезни – серую крысу – носителя этого вида возбудителя [2, 3, 8].

На протяжении длительного времени в Донецкой области проводилась работа по выявлению природных очагов лептоспироза. Эта работа увенчалась успехом в начале 90-х годов, когда сотрудникам отдела особо опасных инфекций Донецкой областной санитарно-эпидемиологической станции удалось выделить от полевых грызунов в северных районах области возбудителей, относящихся к двум серовариантам лептоспир: *L. pomona* и *L. icterohaemorrhagiae*, что позволило подтвердить природно-очаговый характер этой инфекции [3, 8]. Природные очаги лептоспироза в ДНР сохраняются за счет циркуляции его возбудителей в популяции мелких млекопитающих, обитающих в лесохозяйственных, околородных и луго-полевых станциях.

В ДНР ежегодно проводится эпидемиологический мониторинг природных очагов лептоспироза, осуществляются выезды в них, отбирается материал для лабораторных исследований: биологический материал от грызунов, пробы воды и др.

Авторами была проанализирована динамика показателей заболеваемости лептоспирозом и летальности от него в ДНР за период 2015-2022 гг., результирующий график которой приведен на рисунке 1.

В период с 2015 по 2022 гг. на террито-

рии ДНР было зарегистрировано 22 случая лептоспироза, 50% из них (11 человек) умерли. В 60% установленных случаев заражение людей лептоспирами произошло за счет контактного механизма передачи. Заболевшие ловили рыбу, купались в не обустроенных водоемах или выполняли сельскохозяйственные работы.

В 2015 г. было зарегистрировано 9 случаев лептоспироза (4 умерло), в 2016 г. – 6 случаев (3 умерло), в 2017 г. – 2 случая (1 умер), в 2018 г. – 2 случая, в 2019 г. – 2 случая (2 умерло), в 2021 г. – 1 случай (1 умер).

В 2015 г. в ДНР показатель заболеваемости лептоспирозом составил 0,4 на 100 тыс. населения, в 2016 г. – 0,26 на 100 тыс. населения, в 2018 и 2019 гг. – 0,09 на 100 тыс. населения, в 2021 г. – 0,04 на 100 тыс. населения. Во всех случаях диагноз лептоспироза устанавливался на основании клинических данных и подтверждался серологическими исследованиями. Так, например, в 2018 г. у жителя Донецка согласно результатам анализа «трупной» крови были выделены антитела к лептоспирам серогруппы *Icterohaemorrhagiae*. В том же году у жителя г. Макеевка согласно результатам анализа сыворотки крови и «трупной» крови были выявлены антитела к лептоспирам серогруппы *Grippotyphosa* [2]. В 2021 г. диагноз лептоспироза был установлен на основании клинических данных и положительных результатов лабораторных исследований (антитела к лептоспирам серогруппы *Icterohaemorrhagiae* в титре 1:800).

Летальность от лептоспироза в 2011-2014 гг. в Донецкой области составляла от 0 до 66,7%, а в 2015-2022 гг. (ДНР) от 0 до 50-100%.

В рамках проведения профилактиче-

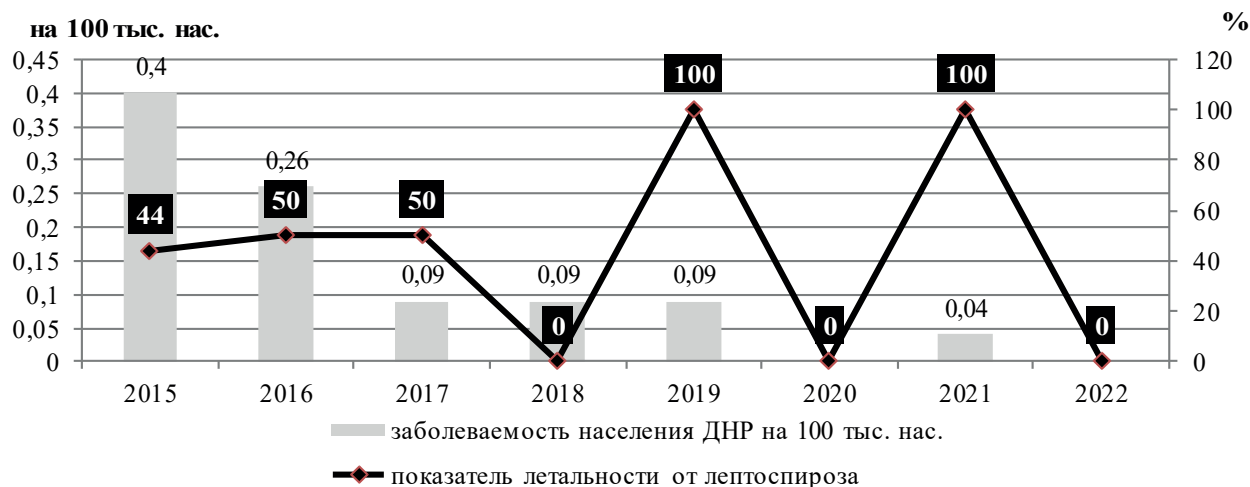


Рис. 1. Динамика показателей заболеваемости лептоспирозом и летальности от него в ДНР за период 2015-2022 гг.

ских мероприятий на протяжении 2018-2022 гг, в лаборатории особо опасных инфекций РЦ СЭН ГСЭС МЗ ДНР было обследовано на лептоспироз 557 человек, в т.ч. с диагностической целью – 48 человек. Из них у 7 человек, обследованных посмертно, результаты исследования на лептоспироз были положительными. У 520 человек, обследованных с профилактической целью, были получены отрицательные результаты.

Авторами также была изучена этиологическая структура лептоспир, выделенных от заболевших лептоспирозом в ДНР за период 2015-2022 гг. Полученные результаты приведены на рисунке 2.

серогруппы *Icterohaemorrhagiae*.

На протяжении ряда лет в ДНР довольно отчетливо заметна сезонность лептоспирозов в период с июня по сентябрь. Первые случаи лептоспироза обычно начинают регистрироваться с начала июля, а отдельные случаи этой инфекции могут возникать во все месяцы года. В 90-100% случаев заболевшие – это мужчины, в эпидемическом анамнезе которых отмечались купание, ловля рыбы и раков в водоемах, преимущественно в черте населенных пунктов. В 2015 г. был зарегистрирован случай заболевания лептоспирозом, связанный с профессиональной деятельностью, у дворника, занимавшегося уборкой

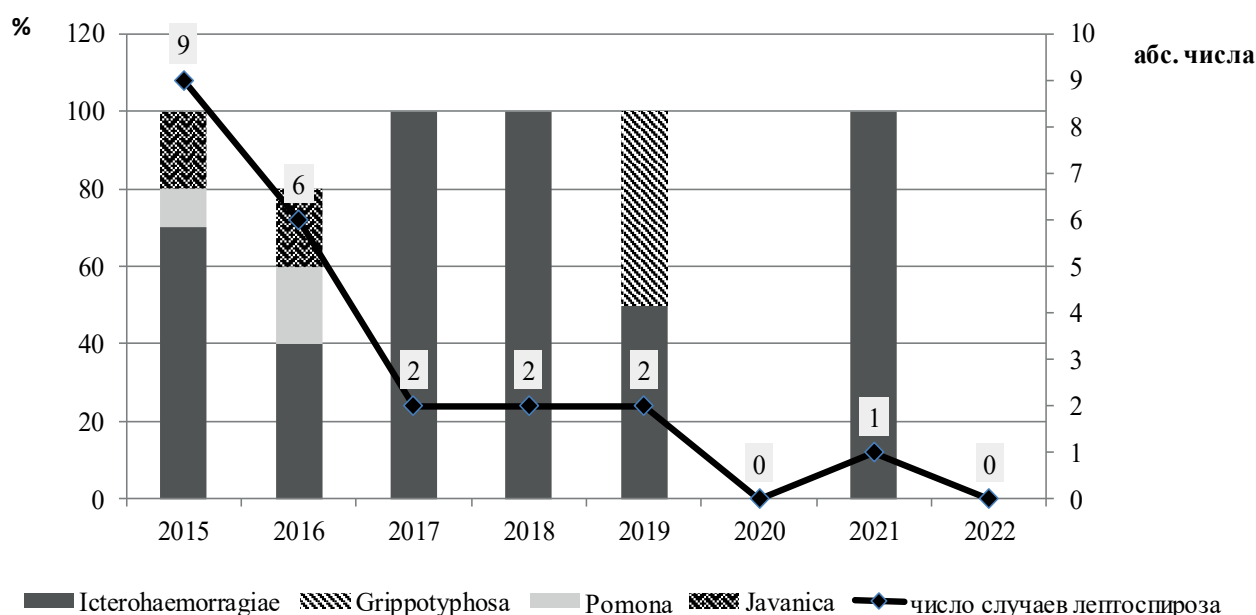


Рис. 2. Структура серотипов лептоспир, выделенных от больных лептоспирозом в ДНР за период 2015-2022 гг.

На протяжении 2018-2022 гг, в лаборатории особо опасных инфекций РЦ СЭН ГСЭС МЗ ДНР проведено исследование на лептоспироз серологическим методом 394 голов серых крыс, 850 голов мышей, у которых антитела к лептоспирам не были выделены.

До 2014 г. на территории Донецкой области по результатам мониторинга за циркуляцией возбудителей лептоспироза и заболеваемости людей регистрировались лептоспиры *grippotyphosa*, *icterohaemorrhagiae*, *canicola*, *pomona*, *javanica*, *hebdomadis*, *australis*, *ballum* [2, 3, 8]. По результатам проведенного мониторинга за циркуляцией возбудителей лептоспироза и заболеваемости людей на территории ДНР с 2015 г. регистрировались лептоспиры *grippotyphosa*, *icterohaemorrhagiae*, *pomona*, *javanica*. В большинстве случаев (67-100%) у больных обнаруживались антитела к лептоспирам

помещений подвалов, подъездов и мусорокамер, где отмечалось наличие серых крыс.

При эпидемиологическом расследовании случая смерти от лептоспироза жителя Донецка в 2021 г. выяснилось, что в пределах инкубационного периода он купался в водоеме по пр. Богдана Хмельницкого (Куйбышевский район, пруд №3). Специалистами отделения особо опасных инфекций РЦ СЭН ГСЭС МЗ ДНР 21.07.2021 г. был проведен отбор проб воды для исследования на лептоспироз в пруду №3. Забор воды для исследования проводился в районе неорганизованного пляжа, расположенного в непосредственной близости от неработающего мебельного центра «Империя мебели» и ресторана «Династия». Результат исследования – отрицательный. Согласно результатам осмотра эпидемиологами, территория возле здания мебельного центра «Империя мебели» и пляжа содержалась в неудовлетворительном санитарном

состоянии – баки с мусором были переполнены, вдоль ограждения пляжа наблюдалась стихийная свалка мусора и заросли сорной травы, создающие благоприятные условия для жизнедеятельности мышевидных грызунов.

Высокая численность синантропных грызунов, борьба с которыми находится на крайне низком уровне из-за непрекращающихся военных действий, заставляет прогнозировать дальнейшее неблагополучие по лептоспирозу в 2023 г.

В плане проведения мероприятий по борьбе с лептоспирозом на территории ДНР следует основное внимание уделить работе по санитарно-гигиеническому образованию в отношении профилактики случаев этого заболевания среди населения и групп профессионального риска, в т.ч. через средства массовой информации. Занятия должны проводиться дифференцировано с учетом специфики каждой из этих групп. Вопросы личной профилактики лептоспирозов должны включаться в санитарный минимум или вводный инструктаж для работников мясокомбинатов, животноводческих хозяйств, канализационных сооружений и других групп профессионального риска.

Учитывая наличие мышевидных грызунов в населенных пунктах Донецкой Народной Республики при отсутствии или недостаточно тщательном проведении мер борьбы с ними, в т.ч. и в природных очагах, прогноз по лептоспирозу на 2023 г. следует считать неблагоприятным.

С целью повышения эффективности мероприятий по борьбе с лептоспирозом на территории ДНР следует основное внимание уделить работе по санитарно-гигиеническому образованию в отношении профилактики случаев этого заболевания среди населения и групп профессионального риска.

*E.I. Besedina, V.A. Melnik, Yu.A. Lygina, L.V. Skripka,
K.V. Melnik*

RESULTS OF OBSERVING THE EPIDEMIC AND EPIZOOTIC SITUATIONS ON LEPTOSPIROSIS IN THE DONETSK PEOPLE'S REPUBLIC

Abstract. In the Donetsk People's Republic, there are two natural foci of leptospirosis, where pathogens of the *Icterohaemorrhagiae* serogroup prevail, the main source of which are gray rats. The aim of the work was to study the characteristics of the epidemiological and epizootic process of leptospirosis. The documentation of the Department of Especially Dangerous Infections of the Republican Center for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the State Sanitary and Epidemiological Service of the

Ministry of Health of the Donetsk People's Republic in recent years was retrospectively analyzed. Results and discussion. Throughout the study period, the epidemic and epizootic situation for leptospirosis in the region was tense. In 2015 the incidence rate of leptospirosis (per 100,000 population) was 0.4, in 2016 – 0.26, in 2018 and 2019. – 0.09, in 2021 – 0.04. Mortality from leptospirosis in 2011-2014 in the region ranged from 0 to 66.7%, and in 2015-2022 – from 0 to 50-100%. Findings. The high number of synanthropic rodents and low level of the rodent control, make it possible to predict the increase in the incidence of leptospirosis in 2023.

Key words: leptospirosis, natural foci, morbidity, mortality, diagnosis, prevention, rats.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахтина В.А. Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика лептоспироза и геморрагической лихорадки с почечным синдромом на примере Краснодарского края: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09. – Москва, 2019. – 24 с.
2. Бояр О.А., Лыгина Ю.А., Мельник К.В., Беседин И.Е., Мельник А.В. Эпидемическая и эпизоотическая ситуация по лептоспирозу на территории Донецкой Народной Республики в 2021-2022 гг. // Гигиенические и медико-социальные риски здоровью населения: анализ и стратегии профилактики: сборник материалов конференции, посвященной 100-летию санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации / под ред. Л.П. Сливиной. – Волгоград, 2022. – С. 101-105.
3. Гажиев В.В., Мельник В.А., Белаш А.И., Грянова Л.И., Кушнарев М.А. Проблемы зоонозных инфекций в Донецкой области // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2000. – Т.4, Приложение 1. – С. 91-94.
4. Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Бахтина В.А., Зотов С.В. Тренды современного лептоспироза // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – Т.23, №2. – С. 93-100.
5. Молочкова Я.В., Бусел С.А., Федорович Е.В., Красько А.Г. Лептоспироз: заболеваемость и распространение среди населения республики Беларусь за период с 1990 по 2019 годы // Медицинский журнал. – 2021. – №4(78). – С. 80-84.
6. Савицкая Т.А., Трифонов В.А., Милова И.В., Исаева Г.Ш., Решетникова И.Д. и др. Лептоспироз в республике Татарстан. Эпидемиологические особенности // Проблемы особо опасных инфекций. – 2021. – №1. – С. 134-139.

7. *Соболева Г.Л.* Лептоспироз: современные тенденции контроля // Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.П. Коваленко. – 2021. – Т.82. – С. 178-180.
8. *Толстюк В.И., Андреев Р.Н., Лыгина Ю.А.* Современное состояние заболеваемости лептоспирозом в Донецкой Народной Республике // Альманах молодой науки. – 2022. – №1(44). – С. 60-62.
9. *Pothuri P, Ahuja K., Kumar V, Lal S, Tumarinsonm T et al.* Leptospirosis Presenting with Rapidly Progressing Acute Renal Failure and Conjugated Hyperbilirubinemia: A Case Report // Am. J. Case Rep. – 2016. – Vol.17. – P. 567-569.

**ФАКТОРЫ РИСКА ПАТОЛОГИИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ У ДЕТЕЙ ДОНБАССА
В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ**

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Кафедра гигиены и экологии имени проф. О.А. Ласткова

Реферат. Цель работы состояла в оценке влияния тяжелых металлов на заболеваемость и распространенность болезней глаз и придаточного аппарата у детей экокризисного региона, в том числе в условиях последствий военного и эпидемического дистресса. Последствия стресс-индуцированных состояний усугубили неблагоприятное действие тяжелых металлов на уровни распространенности и заболеваемости детей миопией, косоглазием и катарактой. Группу повышенного риска в условиях продолжающегося военного конфликта составляют дети из наиболее загрязненных районов.

Ключевые слова: заболеваемость, распространенность болезней глаза у детей; тяжелые металлы; локальный военный конфликт.

Начиная с исследований одного из основоположников гигиены в России Ф.Ф. Эрисмана, проблема болезней глаз, в первую очередь миопии (близорукости) у детского населения является одной из наиболее актуальных [1]. Миопия, как правило, – ведущая нозология в структуре распространенности болезней органа зрения, а конъюнктивит – в структуре заболеваемости у детей. В научной литературе освещены такие факторы риска миопии, как неправильная организация рабочего места ребенка (дома и в детских учреждениях), включая недостаточное освещение, параметры мебели и шрифт книг; наследственность; нерациональное питание и др., к факторам риска косоглазия относят также неправильное рассаживание детей в классе [2]. Однако недостаточно внимания в развитии патологии глаз уделено экологическим факторам и последствиям стресс-индуцированных состояний [4, 5].

Цель работы состояла в оценке влияния тяжелых металлов на заболеваемость и распространенность болезней глаз и придаточного аппарата у детей экокризисного региона, в т.ч. в условиях последствий военного и эпидемического дистресса.

Методы исследования

В качестве объекта окружающей среды

нами была выбрана почва г. Донецка, а в качестве модели загрязнения – концентрация 12 тяжелых металлов и металлоидов (далее – ТМ: свинец, цинк, кадмий, медь, марганец, фосфор, мышьяк, таллий, барий, ртуть, алюминий, стронций), период полувыведения которых из почвы составляет от десятков до тысяч лет. При улучшении в ДНР качества атмосферного воздуха и ухудшении показателей питьевой воды почва является наименее мигрирующим объектом [6]. По данным Всемирной организации здравоохранения до 95% ТМ поступают в организм по трофическим цепочкам из почвы с растительной пищей и продуктами животного происхождения.

Выполнены расчет и анализ уровней заболеваемости и распространенности болезней глаз (в целом и по основным нозологиям) среди детского населения с учетом гендерных и возрастных различий по самым «грязному» (Б.) и «чистому» (В.) районам (не пострадавшим от боевых действий до 2022 г.) в сравнении с районами К. и П., находившимися в зоне военного конфликта, и среднегородскими показателями в течение 4-х временных периодов: довоенного (I – 2012-2013 гг.), переходного военного – начала боевых действий (II – 2014-2016 гг.), стабильного военного (III – 2017-2019 гг.) и пандемии (IV – 2020-2021 гг.). Для расчета интенсивных показателей использовались официальные учетно-статистические документы (форма №12), данные о среднегодовой численности различных групп детей, которые обслуживались учреждениями здравоохранения по районам.

Статистическая обработка проведена общепринятыми методами с помощью лицензионного пакета прикладных программ MedStat. Различия между показателями довоенного и военных периодов, возрастными и гендерными группами детей, городскими районами оценивались методом множественных сравнений Шеффе. Рассчитаны коэффициенты корреляции

© В.В. Попович, Д.О. Ластков

© Архив клинической и
экспериментальной медицины, 2023

($p < 0,05$) между максимальной кратностью превышения концентрации тяжелых металлов в почве каждого района и показателями состояния здоровья детей.

Результаты и обсуждение

Для межрайонных различий в уровнях как заболеваемости, так и распространенности болезней глаз у детей характерны следующие закономерности (табл. 1): в I и IV периоды максимальные показатели во всех возрастных и гендерных группах отмечаются в районах П., В. и К., а минимальные (ниже среднегородских) – в районе Б.; во II-III периодах наибольшие показатели – в районах П. и В., наименьшие – в районе К. Различия с минимальными районными уровнями значимы. Из особенностей следует отметить наименьшие в III-IV периодах уровни распространенности болезней в группе школьников (7-14 лет.) района П.

Гендерные различия недостоверны и зависят от степени загрязнения, наблюдается тенденция к превалированию распространенности среди девочек, среднегородские показатели заболеваемости в разные периоды определяют противоположные тенденции, что обусловлено межрайонными отличиями: если в районах Б. (I-IV) и К. (II-IV) преобладает заболеваемость дево-

чек, то в районах В. и П. (I-II у обоих) чаще болеют мальчики.

Возрастные различия по распространенности и заболеваемости принципиально различаются. Уровни распространенности в течение всех анализируемых периодов у школьников были выше, чем у дошкольников (0-6 лет): значимо по городу (I-III), району Б. (I, III-IV), району К. (I, III) за исключением района П. (обратная достоверная зависимость в III-IV). Уровни заболеваемости, напротив, как правило, были выше у дошкольников: значимо в районах П. (I-III) и В. (III-IV). Необходимо отметить, что выявленные возрастные закономерности определяются по распространенности уровнями миопии, по заболеваемости – конъюнктивита.

Значимых различий в уровнях заболеваемости между анализируемыми периодами в связи с выраженной вариабельностью по годам не выявлено ни в одной группе каждого района. Показатели же распространенности болезней глаз в III-IV периодах, как правило, достоверно превышали таковые в I-II периодах: по городу в группах всех детей, девочек и дошкольников, а в группах мальчиков и школьников уровень IV периода был значимо больше, чем во II; по району Б. показатели III-IV периодов во всех группах – довоенного пока-

Таблица 1.

Распространенность болезней глаз среди детей районов г. Донецка

Пе- риод	Рай- он	0-14 лет – 1	Мальчики – 2	Девочки – 3	0-6 лет – 4	7-14 лет – 5
I	Г	842,8±14,5** ^{4,Б}	836,4±40,5	848,9±10,7* ^Б	612,0±39,9	1056,5±11,4** ^{1,Б*4}
	Б	520,1±37,4	543,7±42,6	497,0±32,2	290,6±27,6	748,7±41,7* ⁴
	В	1026,3±69,6* ^Б	1057,8±99,4** ^Б	995,0±39,8* ^Б	785,5±81,7** ^Б	1213,6±60,2* ^Б
	К	906,9±54,4** ^Б	938,9±87,0	879,0±25,9* ^Б	635,8±106,1	1194,2±13,6** ^{4,Б}
	П	1471,0±37,2* ^{Г,Б,В,К}	1470,5±57,6* ^{Г,Б**К}	1472,1±17,7* ^{Г,Б,В,К}	1545,1±25,9* ^{Г,Б,В,К}	1398,6±47,2** ^{Г*Б}
II	Г	812,3±15,4* ⁴	787,5±18,6	837,0±12,4	577,9±14,8	1008,3±28,7* ^{1,4}
	Б	754,7±70,8	730,8±71,3	779,4±72,0	585,8±95,0	903,2±43,6
	В	953,4±132,4	940,1±121,4	967,4±143,9	794,9±174,7	1056,0±102,3
	К	638,4±128,0	607,6±138,0	666,9±120,3	267,6±94,6	965,9±178,3
	П	1213,2±82,4** ^К	1207,0±62,7** ^К	1218,8±101,3** ^К	1388,5±39,1* ^{Г,Б,К**В}	1082,6±125,8
III	Г	1038,8±49,5** ^{1,II}	963,8±59,4	1115,3±41,5** ^{1,II}	786,2±22,4** ^{К,II}	1210,1±64,7* ⁴
	Б	1001,0±36,7** ^{4,II}	932,8±63,7** ¹	1070,7±49,9* ¹	715,5±40,0** ¹	1218,5±37,4* ^{4,1**II}
	В	1595,5±160,8* ^{Г,Б,К}	1562,1±130,0* ^{Г,Б,К**II}	1633,7±196,5** ^{Б,К}	1345,9±42,7* ^{Г,Б,К}	1747,6±232,7* ^П
	К	922,7±63,2* ⁴	875,8±30,2	975,6±99,8	481,4±78,4	1213,7±33,2* ⁴
	П	1260,3±19,9* ⁵	1248,1±28,6	1272,4±11,4	1737,0±77,3* ^{1,5,Г,Б,В,К}	985,7±4,7
IV	Г	1174,5±31,0* ^{1,II}	1107,3±65,6** ^{II}	1246,4±6,0* ^{1,II}	996,9±61,6* ^{1,II**III}	1262,0±8,1** ^{II}
	Б	980,4±12,8** ^{4,1}	888,0±35,1	1081,2±65,4* ¹	585,9±57,0	1210,8±81,0* ^{4,1**II}
	В	1582,2±42,8* ^Б	1391,8±30,3	1796,2±61,1* ^{Г,Б**П}	1198,3±216,9	1785,0±59,2* ^{Г,Б,П}
	К	1333,5±89,7** ^П	1162,0±148,1	1528,1±20,8** ^{Б,1,III**II}	1055,2±233,4* ^{II}	1478,7±5,8* ¹
	П	1535,3±98,6** ^Б	1717,5±279,0	1349,3±85,9	2423,2±259,4** ^{5,Г,Б,К,1 II*Б,1,II}	1149,6±69,1

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

зателя; по району К. уровень периода пандемии превысил уровень I у школьников, уровень II – у всех детей и дошкольников, уровень I-III периодов – у девочек; по району В. уровень III периода пандемии превысил уровень II; по району П. уровень IV периода превысил уровень I-III у дошкольников.

В довоенный период отмечалась слабая связь распространенности болезней глаз в группе «0-14» и заболеваемости среди мальчиков с максимальной кратностью превышения концентрации ртути в почве. В период активных боевых действий определялись корреляции уровней заболеваемости с содержанием в почве бария (достоверно в группе школьников, $R=0,800$, $p<0,001$). В период пандемии наблюдалась слабая связь распространенности болезней среди всех детей с ртутью. Таким образом, в условиях экокризисного региона последствия стресс-индуцированных состояний усугубили неблагоприятное действие ТМ на уровни распространенности и заболеваемости детей болезнями глаз.

Удельный вес распространенности миопии среди всей патологии органа зрения детей г. Донецка колебался от 26,8% до 32,1% с минимумом в довоенный период, заболеваемости – от 13,6% до 16,2% с мак-

симумом в I период.

Для межрайонных различий в довоенных уровнях как заболеваемости, так и распространенности миопии (табл. 2) у детей характерны следующие закономерности: достоверно максимальные показатели отмечались в контрольном районе В., а минимальные – в районе Б. – во всех группах детей за исключением дошкольников (0-6 лет), где наблюдалась противоположная тенденция. Во II-III периодах во всех возрастных и гендерных группах значимо наибольшие уровни распространенности и заболеваемости миопией определялись в районе Б., наименьшие – в районе П. В период пандемии во всех группах детей достоверно максимальные показатели были характерны для района К., минимальные – для района П. Полученные данные свидетельствуют об усилении неспецифического действия тяжелых металлов в наиболее загрязненном районе Б. под влиянием военного дистресса.

Гендерные различия характеризуются превалированием показателей девочек над мальчиками как по распространенности (достоверно в I по городу, в III-IV – в районе Б.), так и по заболеваемости (достоверно во II периоде в районах Б. и П., в IV – в районах Б. и В.).

Таблица 2.
Распространенность миопии среди детей районов г. Донецка

Пе- риод	Рай- он	0-14 лет – 1	Мальчики – 2	Девочки – 3	0-6 лет – 4	7-14 лет – 5
I	Г	225,7±2,6* ⁴	209,9±5,7	241,0±0,5* ²	45,0±3,7* ^{В,К}	393,0±3,3* ^{1,4}
	Б	253,5±22,9** ⁴	231,9±12,3	274,9±33,5	87,1±26,6	419,7±15,3** ^{1*4}
	В	321,2±13,4* ^{4,Г**К}	282,3±13,0** ^Г	360,0±13,9* ^{Г**К}	21,2±0,0	554,4±23,9* ^{1,4**ГБ}
	К	256,5±5,7* ^{4**Г}	244,0±0,6	267,8±11,7	20,3±1,0	504,9±22,5* ^{1,4**Г}
	П	261,5±109,9	242,9±120,8	279,6±98,8	103,1±99,4	416,8±122,4
II	Г	260,9±9,0* ⁴	237,7±8,3* ^П	284,1±9,8* ^П	59,7±6,3* ^{К,П}	429,3±27,3* ^{1,4,П}
	Б	389,0±23,8* ^{4,П**И}	336,2±22,1* ^{Г,П**И}	442,9±25,2* ^{Г,П**И}	177,0±15,9* ^{Г,В,К,П}	572,4±23,7* ^{1,4,П**Г,П}
	В	306,4±16,6* ^{4**П}	260,0±10,2* ^П	354,3±24,7* ^П	41,0±20,2	474,6±14,7* ^{1,4,П}
	К	306,1±61,7	289,0±66,9	321,9±57,8	11,0±5,2	570,0±129,0* ⁴
	П	131,3±14,5** ⁴	123,7±2,5	138,4±25,8	11,0±2,7	232,2±39,0* ⁴
III	Г	308,9±12,8* ^{4,П,И}	275,7±7,1* ^{П**И}	343,7±20,7* ^{П,И}	79,1±8,6	465,1±14,2* ^{1,4,П,И}
	Б	441,4±18,3* ^{4,П,И**Г}	376,7±10,0** ^{Г*П,И}	507,7±32,7* ^{2,П,И}	212,7±16,1* ^{Г,К,И*В,П}	616,4±15,7* ^{1,4,П,И**Г}
	В	411,5±38,9* ^{4,П}	332,9±37,7* ^П	498,2±45,5* ^П	33,6±8,4	634,6±57,9* ^{1,Г*4,П}
	К	397,6±22,9* ^{4,П}	343,4±7,2* ^П	454,2±40,4* ^П	84,4±44,1	606,1±9,5* ^{1,4,П**И}
	П	137,1±8,9* ⁴	138,0±5,5	136,2±13,3	35,8±7,8	196,0±8,6** ^{1*4}
IV	Г	340,5±14,9* ^{4,И**П}	292,8±26,7* ^И	391,7±2,4* ^{П*И,П}	80,9±18,5	466,6±1,5* ^{1,П*4,И}
	Б	443,4±5,1** ^{2*4,П,И}	334,2±11,7* ^И	562,1±1,6** ^{1*2,Г,П,И}	169,8±27,3	598,1±12,0* ^{1,4,П,И}
	В	437,5±17,6* ^{4,П,И}	366,8±3,5** ^{П*И,И}	516,6±31,9* ^{П,П**И}	82,6±35,0	621,5±56,1* ^{4,П}
	К	563,8±61,4* ^{П**Г,И,П}	468,5±71,6* ^{П,И}	671,6±48,3* ^{Г,П,И}	209,8±92,2	742,0±30,6* ^{4,Г,П*И,И}
	П	144,4±18,8** ⁴	141,4±4,3	147,4±42,2	53,6±10,3* ^П	186,0±35,9** ⁴

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

Уровни распространенности в течение анализируемых периодов во всех районах и по городу в целом у школьников (7-14 лет) были значимо выше, чем у дошкольников, т.е. данная возрастная группа является приоритетной. Такая же зависимость сохраняется и в отношении заболеваемости: достоверно по городу (I-IV), району В. (II-IV), району К. (I-III), району Б. (II, IV). Учитывая дистанционный режим занятий в период пандемии, можно утверждать, что использование компьютеров и гаджетов не менее вредно для зрения школьников, чем традиционная форма обучения.

Динамика уровней распространенности миопии характеризуется постоянным ростом по городу в целом (показатели III-IV периодов достоверно превышают таковые в I-II периодах во всех группах детей кроме дошкольников), по району Б. (показатели II-IV периодов значимо превышают довоенный уровень, у дошкольников $III \geq I$), по району К. (показатели IV периода достоверно превышают таковые в I-II периодах во всех группах детей за исключением дошкольников), по району В. (показатели IV периода значимо превышают таковые в I-II периодах, аналогичная тенденция – только в группах дошкольников и школьников). В районе П., как правило, отмечается тенденция к снижению уровней миопии, однако у дошкольников показатели IV периода достоверно превышают показатели II периода. Значимых различий в уровнях заболеваемости между анализируемыми периодами в связи с выраженной вариабельностью по годам не выявлено ни в одной группе города, кроме школьников (значимо $I \geq IV$). Показатели же района К. характеризуются постоянным ростом (достоверно $IV \geq I-II$ при тенденции в группах мальчиков и дошкольников), района Б. – ростом в период активных боевых действий во всех возрастных и гендерных группах (значимо $II \geq I, IV$). Уровни миопии у детей района П. непрерывно снижаются по сравнению с довоенными (достоверно $I \geq II-IV$ с аналогичной тенденцией в группе дошкольников), у детей «чистого» района В. – падают с началом военного конфликта (достоверно $IV \geq II$ при тенденции в группе мальчиков). По-видимому, это связано с более выраженными миграционными процессами в районах В. и П., хотя значимых межрайонных различий по изменению возрастной и гендерной структуры по городу не выявлено. Результаты анализа подтверждают воздействие последствий стресс-индуцированных состояний на развитие миопии у детей из загрязненных

районов Б. и К. Нестандартная динамика показателей характерна для группы дошкольников.

Четкие корреляции показателей миопии с содержанием тяжелых металлов определялись только в группе дошкольников. В довоенный период отмечалась слабая связь распространенности с максимальной кратностью превышения концентрации бария в почве и заболеваемости с максимальной кратностью превышения концентрации меди. В период активных боевых действий определялись сильные связи уровней заболеваемости с содержанием в почве меди ($R=0,800$, $p<0,001$) и фосфора ($R=0,790$, $p<0,009$). В военный стабильный период выявлялись сильные связи показателей распространенности с максимальной кратностью превышения концентрации в почве цинка ($R=0,795$, $p<0,004$), фосфора ($R=0,771$, $p<0,028$) и стронция ($R=0,769$, $p<0,030$), а также слабая связь уровней заболеваемости со стронцием. В период пандемии наблюдалась слабая связь заболеваемости миопией всех детей (0-14 лет) и мальчиков с таллием, что указывает на ведущее значение окраинных районов.

Конъюнктивиты представлены острыми заболеваниями, только в период пандемии в контрольном районе наблюдались случаи хронического течения. Удельный вес распространенности данной нозологии среди всей патологии органа зрения детей г. Донецка колебался от 12,3% до 20,9%, а заболеваемости – от 37,6% до 47,4% с максимумом в довоенный период.

Для межрайонных различий в распространенности конъюнктивита у детей характерны следующие закономерности: в довоенный и пандемийный периоды максимальные показатели отмечались в районе П. (достоверно больше, чем в районах Б., К. и в целом по городу, в первую очередь, среди девочек и дошкольников), минимальные – в районе Б.; в оба же военных периода наибольшие уровни были в районе В. (в III периоде значимо выше среднегородских и остальных районов, преимущественно среди мальчиков и дошкольников), наименьшие – в районе П. Высокие показатели в «чистом» районе на протяжении всего анализируемого периода, по-видимому, свидетельствуют о значительном преобладании инфекционных форм.

Гендерные различия характеризуются тенденцией к превалированию показателей мальчиков над девочками в первые 3 периода и противоположной зависимо-

стью в период пандемии (достоверно в районе П.).

Уровни распространенности в течение анализируемых периодов в целом у дошкольников были выше, чем у школьников, т.е. данная возрастная группа является приоритетной для конъюнктивита: значимо по городу и району П. (в I-IV периоды), району Б. (II-IV), району К. (III-IV), району В. (III).

Динамика уровней распространенности конъюнктивита характеризуется межрайонными отличиями: если по району П. показатели I и IV периодов достоверно превышают таковые в оба военных периода во всех группах детей за исключением девочек, а по району К. довоенные уровни у школьников значимо больше, чем в III-IV периодах, то по району Б. в группах девочек и всех детей отмечается достоверная зависимость показателей $II+III \geq IV$, а по району В. – $III \geq IV$ среди мальчиков и дошкольников.

Только в период пандемии наблюдалась слабая корреляция распространенности конъюнктивита у школьников (7-14 лет) и сильная связь заболеваемости в этой же группе с максимальной кратностью превышения концентрации в почве ртути ($R=0,764$, $p<0,035$), что подтверждает предположение о преимущественном развитии инфекционных форм данной патологии.

Удельный вес распространенности косоглазия среди всей патологии органа зрения детей г. Донецка колебался от 7,9% до 9,0%, а заболеваемости – от 1,9% до 2,6% с минимумом в период пандемии.

Для межрайонных отличий в уровнях распространенности косоглазия у детей характерны следующие закономерности: все 4 периода достоверно максимальные показатели отмечались в наиболее загрязненном районе Б., а минимальные – в районе П., причем, если в довоенном периоде различия определялись группами девочек и школьников, то в III периоде – группами мальчиков и дошкольников. Во II и IV периодах уровни распространенности у детей района Б. во всех группах были значимо выше среднегородских и остальных районов. По заболеваемости косоглазием во II и III периодах отмечались достоверные межрайонные зависимости, аналогичные распространенности, в довоенный период наибольшие показатели также наблюдались в районе Б., а наименьшие в контрольном районе (без достоверных различий), однако в период пандемии максимальные уровни у детей района К.

значимо превышали таковые района П. в группах всех детей, мальчиков и дошкольников. Полученные данные подтверждают выраженное действие тяжелых металлов в наиболее загрязненном районе Б. и усиление эффекта под влиянием военного дистресса.

Гендерные различия характеризуются разнонаправленными тенденциями: превалированием показателей распространенности у мальчиков над девочками в I-II периодах (достоверно в I по району В.) и девочек над мальчиками в III-IV периодах (достоверно в III по району П.). По заболеваемости косоглазием в те же периоды наблюдаются прямо противоположные тенденции.

Уровни распространенности в течение анализируемых периодов во всех районах (за исключением В. в I-II периодах) и по городу в целом у школьников были выше, чем у дошкольников, т.е. данная возрастная группа является приоритетной (значимо по городу и району К. в I периоде, плюс по району П. в II-III, плюс остальным районам в IV). Противоположная возрастная зависимость с приоритетом дошкольников определяется в отношении заболеваемости: достоверно по городу (I-III), району К. (I-II), району В. (IV). Учитывая дистанционный режим занятий в период пандемии, можно утверждать, что использование компьютеров и гаджетов не менее вредно сказывается на распространенности косоглазия у школьников, чем традиционная форма обучения.

Динамика уровней распространенности косоглазия характеризуется ростом по городу в целом (показатели IV периода достоверно превышают таковые во II периоде во всех группах детей), по районам Б. и К. (показатели III-IV периодов значимо превышают таковые в I-II периодах во всех группах детей, у мальчиков – только в районе Б.), по району В. (показатели IV периода достоверно превышают таковые в I-II периодах во всех группах детей). Только в районе П., как правило, отмечается значимое снижение уровней косоглазия: в группах всех детей и школьников ($I \geq III-IV$) и в группе девочек ($II \geq IV$). По заболеваемости косоглазием по периодам достоверных различий существенно меньше: во всех группах детей района К., кроме школьников ($IV \geq II$), в группе дошкольников района В. ($IV \geq II$), среди всех детей района Б. ($II \geq IV$) и у мальчиков города в целом ($III \geq IV$). Выполненный анализ свидетельствует об отягощающем воздействии последствий стресс-индуцированных состояний на раз-

витие косоглазия у детей экокризисного региона.

Четкие корреляции показателей косоглазия с содержанием ТМ определялись только I и, особенно, во II периоде; в III периоде какие-либо связи не выявлены, а в IV периоде обнаружена единственная корреляция заболеваемости школьников с концентрацией таллия ($R=0,764$, $p<0,036$), трактовка которой давалась ранее.

Если в довоенный период отмечалась сильная связь распространенности с максимальной кратностью превышения концентрации в почве свинца ($R=0,759$, $p<0,04$) и стронция ($R=0,769$, $p<0,03$) в группе школьников, то в период активных боевых действий – слабая связь с теми же ТМ в той же возрастной группе. Кроме того, в I периоде наблюдалась слабая связь с цинком и стронцием среди девочек.

По заболеваемости косоглазием корреляции преимущественно определялись с максимальной кратностью превышения концентрации 2-х ТМ – цинка и фосфора. В довоенный период сильная связь отмечена среди всех детей (с цинком $R=0,790$, $p<0,009$, с фосфором $R=0,793$, $p<0,006$) и девочек (с цинком $R=0,759$, $p<0,04$), слабая связь с фосфором в группах девочек и школьников. В период активных боевых действий определялись сильные связи уровней заболеваемости всех детей (с цинком $R=0,782$, $p<0,018$, с фосфором $R=0,750$, $p<0,05$), мальчиков (с цинком $R=0,784$, $p<0,015$, с фосфором $R=0,751$, $p<0,048$), девочек (с цинком $R=0,778$, $p<0,021$), дошкольников (с цинком $R=0,757$, $p<0,042$), школьников (с фосфором $R=0,777$, $p<0,022$), слабые связи с фосфором в группах девочек и дошкольников. Помимо этого, в I периоде наблюдалась сильная связь со стронцием у девочек ($R=0,791$, $p<0,008$), слабые связи с кадмием у мальчиков, со свинцом и стронцием – в группе всех детей. Во II периоде отмечена сильная связь с медью ($R=0,792$, $p<0,007$) в группе школьников, слабые связи со стронцием у мальчиков, девочек и дошкольников, со свинцом – у мальчиков. Полученные результаты свидетельствуют об отягощающем воздействии последствий военного дистресса на развитие косоглазия у детей индустриального региона.

Удельный вес распространенности катаракты среди всей патологии органа зрения детей крайне незначителен. Единичные случаи на протяжении всех 4-х периодов выявлялись только в самом загрязненном районе Б.

Для межрайонных отличий в уровнях

распространенности катаракты у детей характерны следующие закономерности: в довоенный период максимальные показатели отмечались в районе П. (у дошкольников достоверно больше, чем в остальных районах), во II периоде наибольшие уровни фиксировались в самом загрязненном районе Б. (значимо выше во всех группах, кроме мальчиков), в III и IV периодах – в не пострадавших районах В. (достоверно среди девочек-дошкольниц) и Б. (значимо у мальчиков-школьников). По заболеваемости катарактой наблюдались лишь тенденции: в I периоде максимальные показатели были в районе П. (в первую очередь, за счет мальчиков), в III периоде – в районе В. (преимущественно за счет девочек-школьниц). Результаты анализа позволяют говорить об усилении токсического действия ТМ с началом военного конфликта в наиболее загрязненном районе Б.

По-видимому, как и в случае миопии, такая динамика межрайонных различий связана с миграционными процессами – переездом детей из районов П., Б. и, соответственно, «появлением» распространенности катаракты в районах В. (с III периода) и К. (с IV периода) при минимальных уровнях заболеваемости.

Гендерные различия характеризуются однонаправленными тенденциями: преобладанием показателей распространенности и заболеваемости у девочек над мальчиками (по распространенности достоверно по городу во II-IV периодах, району Б. во II периоде, району К. в IV периоде) за исключением района П. в I-II периодах.

Уровни распространенности и заболеваемости катарактой в течение I-II периодов у школьников и дошкольников практически не различались. В III-IV периодах возрастная зависимость с приоритетом школьников определяется в отношении как заболеваемости (достоверно по городу (III), так и распространенности (значимо по району Б. (III-IV), обратная зависимость по району К. (IV), что также может быть обусловлено миграцией детей).

Исходя из ранее рассмотренных закономерностей, динамика уровней распространенности катаракты характеризуется естественным ростом по районам К (показатели IV периода достоверно превышают таковые в II-III периодах во всех группах детей, кроме мальчиков) и В. (показатели III-IV периодов значимо больше, чем в I-II периодах в группе школьников), снижением по району П. в группах девочек и дошкольников ($I\geq III-IV$). Среди всех детей,

девочек и дошкольников района Б. с началом боевых действий уровни распространенности значимо превышают показатели в остальные периоды (II≥I, III-IV), что свидетельствует о неблагоприятном влиянии последствий военного дистресса на развитие катаракты у детей. Для заболеваемости катарактой характерна тенденция к уменьшению показателей (достоверно по городу в целом в группах всех детей, девочек и дошкольников, (I≥II, IV).

Четкие корреляции показателей катаракты с содержанием ТМ определялись в I-II периодах с барием, во II периоде с кадмием, а в III-IV периодах – с марганцем и медью. В довоенный период отмечалась сильная связь распространенности с максимальной кратностью превышения концентрации в почве бария ($R=0,800$, $p<0,001$) среди всех детей и слабая связь у школьников, а также слабая связь заболеваемости с тем же ТМ в указанных группах и у дошкольников. Начиная со II периода корреляции выявлялись только с уровнями распространенности. С началом военного конфликта сильные связи с содержанием кадмия наблюдались в группе всех детей ($R=0,776$, $p<0,023$), девочек ($R=0,799$, $p<0,001$) и школьников ($R=0,794$, $p<0,005$), слабые связи с кадмием у дошкольников и с барием у мальчиков. В III периоде сильная связь наблюдалась в группе мальчиков с содержанием меди ($R=0,800$, $p<0,001$), в группе школьников с содержанием марганца ($R=0,768$, $p<0,032$), слабая связь с марганцем у всех детей. В IV периоде сильная связь наблюдалась в группе мальчиков с содержанием меди ($R=0,800$, $p<0,001$), слабая связь в группе школьников с содержанием марганца.

Ранее была установлена сильная достоверная связь между максимальной кратностью превышения концентрации свинца в почве районов и процентом лиц с превышением допустимого содержания ТМ в биомаркерах (волосах) среди обследованных детей из районов г. Донецка ($R=0,773$, $p<0,03$), слабая связь – в отношении кадмия [3].

Таким образом, в условиях экокризисного региона последствия стресс-индуцированных состояний усугубили неблагоприятное действие тяжелых металлов на уровни распространенности и заболеваемости детей миопией, косоглазием и катарактой.

Группу повышенного риска развития миопии, косоглазия и катаракты в условиях продолжающегося военного конфликта составляют дети из наиболее загрязнен-

ных районов.

Дистанционная форма обучения не привела к улучшению показателей миопии и косоглазия у детей.

Особое внимание в профилактике болезней глаз следует уделить детям дошкольного возраста, наиболее подверженных токсическим эффектам тяжелых металлов.

V.V. Popovich, D.O. Lastkov

RISK FACTORS OF THE VISION ORGAN PATHOLOGY OF DONBASS' CHILDREN IN MODERN CONDITIONS

Abstract. The aim of research was consisted in assessment of heavy metals' influence on morbidity and prevalence of eye appendage diseases in children of the ecocrisis region, including in conditions of military and epidemic distress. The consequences of stress-induced states were aggravated the adverse effect of heavy metals on prevalence and morbidity of children with myopia, strabismus and cataract. Children from the most polluted districts are at high risk group in conditions of the ongoing military conflict.

Key words: children morbidity, prevalence of eye diseases; heavy metals; local military conflict.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гузик Е.О. Здоровье учащихся Республики Беларусь и пути минимизации факторов риска, его формирующих: монография / Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск: БелМАПО, 2020. – 334 с.
2. Гузик Е.О. К вопросу использования информационных технологий для оценки фактического питания в организованных детских коллективах // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов; гл. ред. В.П. Филонов. – Минск, 2010. – Вып.15. – С. 258-265.
3. Ежелева М.И., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др. Изучение зависимостей содержания тяжелых металлов в биомаркерах у детей от степени загрязнения почвы // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2022. – Т.26, №4 – С. 352-357.
4. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др. Медико-экологические аспекты здоровья // Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта (РФ). – 2021. – №2(22). – С. 18-38.
5. Ластков Д.О., Попович В.В. Загрязнение тяжелыми металлами и патология органа зрения: оценка риска и профи-

лактика / Донецкие чтения 2019: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности: Материалы IV Международной научной конференции (Донецк, 31 октября 2019 г.). – Т.2: Химико-биологические науки. – Донецк: Изд-во ДонНУ, 2019. – С. 387-389.

6. *Ластков Д.О., Ежелева М.И., Госман Д.А. и др.* Загрязнение почвы г. Донецка тяжелыми металлами // Загрязнение

окружающей среды и здоровье населения экотоксического региона в условиях военного и эпидемического дистресса: оценка, прогноз и управление рисками дисэлементоза: монография / под общей редакцией Г.А. Игнатенко; ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». – Донецк: ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, 2023. – С. 35-37.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АНАТОМИИ СЕРДЦА ДЕТЕЙ ПЕРИОДА ВТОРОГО ДЕТСТВА

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Кафедра анатомии человека имени проф. Н.Д. Довгялло

Реферат. Целью работы было установление нормативных гемодинамических параметров сердца и диаметра аорты у детей периода второго детства. Были обследованы 64 ребенка в возрасте от 8 до 12 лет, не имеющих признаков патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. Проводилась 2D-эхокардиография в М- и В-режимах по стандартному протоколу. Вычисляли конечный диастолический и конечный систолический объемы левого желудочка, фракцию выброса левого желудочка. Допплеровским методом были получены такие показатели как скорость кровотока через аортальный, правый предсердно-желудочковый, левый предсердно-желудочковый клапаны, клапан легочного ствола, их градиенты давления. Гемодинамические показатели между подгруппой мальчиков и подгруппой девочек были достоверно различны по скорости кровотока и градиенту давления на аортальный, левый предсердно-желудочковый клапаны и клапан легочного ствола.

Ключевые слова: сердце, дети, эхокардиография, гемодинамические показатели, норма.

Детские и врожденные пороки сердца по своей природе гетерогенны и сложны [7]. Эхокардиография необходима для диагностики и руководства клиническим ведением. Эхокардиография стала рутинно использоваться в диагностике, лечении и последующем наблюдении за пациентами с любыми подозреваемыми или известными заболеваниями сердца [2]. Это один из наиболее широко используемых методов диагностической визуализации в кардиологии [3]. В сочетании с клиническим обследованием и методами мониторинга эхокардиография может дать быстрые и надежные диагностические ответы в режиме реального времени, которые бесценны для лечения пациентов [5]. Эхокардиография полезна для количественной оценки систолической и диастолической функции желудочков, оценки гемодинамики, выявления наличия перикардиальной жидкости и тромбов в камерах или сосудах [4, 6]. Из-за изменений размеров тела в детстве оценка сердечных камер в значительной степени зависит от наличия

референтных диапазонов, качество которых во многом связано с наличием репрезентативной выборки здоровых людей и методов, используемых для сбора данных. Определение того, что является «нормальным», широко варьируется в зависимости от возраста, площади поверхности тела (ППТ), пола и расы [1, 2]. Исследования у взрослых показали расовые различия в размерах кардиальной камеры по данным эхокардиографии [1]. Эти различия могут быть более очевидными у детей, размеры тела которых меняются на протяжении всего детства, но это не исследовалось систематически. Соответственно, возникает необходимость установления референтных показателей сердечно-сосудистой системы детей в спектре региональных особенностей, в частности, для Донецкого региона.

Цель работы – установить количественные показатели гемодинамических параметров сердца и диаметра аорты у детей периода второго детства Донецкого региона.

Методы исследования

Проведено обследование 64 детей в возрасте от 8 до 12 лет, не имеющих признаков патологии со стороны сердечно-сосудистой системы.

Все обследуемые составили группу детей периода второго детства, которая была поделена на две подгруппы по гендерному признаку. Первую подгруппу составили 33 мальчика, вторую подгруппу – 31 девочка.

2D-эхокардиография в М- и В-режимах проводилась всем детям по стандартному протоколу. Изображения были получены с использованием датчика с частотами в диапазоне от 3,5 МГц до 7,0 МГц.

Были оценены следующие объемные показатели: конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы

© Р.В. Басий, К.А. Мурейси, В.М. Брюханов, Е.С. Селиванова

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

(КСО) левого желудочка, фракция выброса (ФВ) левого желудочка.

Допплеровским методом были получены такие показатели как скорость кровотока через аортальный, правый предсердно-желудочковый, левый предсердно-желудочковый клапаны, клапан легочного ствола, их градиенты давления.

Непрерывные переменные представлены как медиана и межквартильный размах для данных с ненормальным распределением (закон распределения отличается от нормального на уровне значимости $p < 0,05$) в виде $Me(Q1-Q3)$, где Me – медиана, $Q1$ – первый квартиль и $Q3$ – третий квартиль. Проведено сравнение центральных тенденций двух независимых выборок по критерию Манна-Уитни. В ходе исследования был проведен корреляционный анализ Спирмена.

Результаты и обсуждение

Анализ антропометрических показателей обследуемых детей показал, что среднее значение массы тела в первой подгруппе составляли $28,45 \pm 0,08$ кг, параметр медианы соответствовал 28 кг, а минимальные и максимальные значения колебались в пределах 21-38 кг. Среднее значение массы тела во второй подгруппе составила $28,12 \pm 0,09$ кг, а медиана – 26 кг при минимальной массе тела 22 кг и максимальной 28 кг.

При оценке роста у мальчиков получены следующие значения: средний рост у мальчиков составил $130,1 \pm 1,0$ см, минимальные и максимальные значения находились в пределах 120-140 см. У девочек среднее значение роста было несколько выше – $134 \pm 0,9$ см, при этом показатель медианы в подгруппе мальчиков и подгруппе девочек был идентичным – 130 см. Значения между минимальными и максимальными параметрами находились в пределах 128-142 см.

Среднее значение площади поверхности тела мальчиков составляло $1,03 \pm 0,02$ м², параметр медианы соответствовал 1,02 м², а минимальные и максимальные значения колебались в пределах 0,63-1,36 м². Среднее значение площади поверхности тела у лиц женского пола составила $1,12 \pm 0,03$ м², а медиана – 1 м² при минимальной массе тела 0,94 м² и максимальной – 1,36 м².

Анализируя объемные показатели обследуемых детей установили, что КДО левого желудочка у детей первой подгруппы колебался от 47,2 мл до 79,9 мл при сред-

нем значении $63,4 \pm 1,7$ мл и медиане 63,7 мл. Во второй подгруппе этот показатель соответствовал цифрам от 55,8 мл до 81,2 мл. Среднее значение КДО у девочек достигало $67,58 \pm 1,50$ мл при медиане 70,9 мл.

Среднее значение КСО левого желудочка у мальчиков колебалось в пределах $20,50 \pm 0,73$ мл, при этом медиана достигала 18,8 мл. Минимальные значения начинались от 14,0 мл, а максимальные заканчивались на 29,8 мл. У девочек КСО колебался от 16,5 мл до 30,6 мл, при среднем значении $23,42 \pm 0,88$ мл и медиане 24,6 мл.

Среднее значение ФВ в подгруппе мальчиков составило $66,95 \pm 0,55\%$ при медиане 67,3%. Минимальные и максимальные значения этого параметра находились в интервале от 60,0% до 71,4%.

Исследуя гемодинамические показатели установили, что скорость кровотока через клапаны и градиенты их давления имели гендерные различия.

У мальчиков среднее значение скорости кровотока через аортальный клапан составляло $119,50 \pm 2,74$ см/сек, у девочек – $111,80 \pm 3,72$ см/сек, при медиане 122,7 см/сек и 100,6 см/сек соответственно. Минимальные и максимальные значения у мальчиков колебались от 83,0 см/сек до 145,9 см/сек, в то время как у девочек они находились в интервале от 93,0 см/сек до 189,8 см/сек.

Градиент давления аортального клапана у детей первой подгруппы колебался от 2,76 РmmHg до 7,44 РmmHg, а во второй подгруппе в пределах 2,89-7,44 РmmHg, при медиане 5,52 РmmHg в первой подгруппе и 4,05 РmmHg во второй. Средние значения градиента давления аортального клапана у мальчиков доходило до $5,33 \pm 0,20$ РmmHg, в то время как у девочек он составлял $4,56 \pm 0,22$ РmmHg.

Скорость кровотока через левый предсердно-желудочковый клапан также имела половые различия. Среднее значение у детей мужского пола, составляло $97,62 \pm 2,99$ см/сек, минимальное и максимальное значения этого показателя составили 70,1-162,6 см/сек при медиане 96,2 см/сек. У детей женского пола среднее значение скорости кровотока через левый предсердно-желудочковый клапан было ниже – $87,92 \pm 1,39$ см/сек при медиане 89,8 см/сек. Минимальная и максимальная скорость через левый предсердно-желудочковый клапан у девочек находились в интервале от 70,5 см/сек до 107,8 см/сек.

Градиент давления левого предсердно-желудочкового клапана колебался в пределах 1,97-5,47 РmmHg в первой под-

группе и 1,99-4,66 PmmHg – во второй. Среднее значение градиента давления у мальчиков составляло $3,63 \pm 0,15$ PmmHg при медиане 3,71 PmmHg. У девочек среднее значение достигало $3,10 \pm 0,11$ PmmHg, при медиане 3,23 PmmHg.

Скорость кровотока через клапан легочного ствола у мальчиков колебалась в интервале от 85,9 см/сек до 186,2 см/сек, а у лиц женского пола – от 86,6 см/сек до 124,7 см/сек при среднем значении $106,6 \pm 3,5$ см/сек у мальчиков и $104,0 \pm 1,6$ см/сек у девочек. Показатели медианы были равны 95,4 см/сек и 101,8 см/сек соответственно.

Градиент давления клапана легочного ствола находился в первой подгруппе в интервале от 2,97 PmmHg до 6,22 PmmHg, а во второй подгруппе – от 3,00 PmmHg до 6,22 PmmHg. Среднее значение и медиана отличались между подгруппой мальчиков и подгруппой девочек: в первой подгруппе они были $3,88 \pm 0,15$ PmmHg и 3,52 PmmHg, а во второй – $4,32 \pm 0,13$ PmmHg и 4,15 PmmHg.

Скорость кровотока через правый предсердно-желудочковый клапан отличалась в обеих подгруппах. В первой подгруппе среднее значение составило $66,59 \pm 2,01$ см/сек, во второй – $63,64 \pm 1,21$ см/сек при медиане 62,1 см/сек и 66,1 см/сек у мальчиков и девочек соответственно. Колебания скорости у девочек отмечены от 56,0 см/сек до 79,5 см/сек, у мальчиков – от 52,7 см/сек до 115,0 см/сек.

Наряду с этим медиана градиента давления у мальчиков была выше – 1,9 PmmHg, в то время как у девочек этот параметр составлял 1,6 PmmHg. Среднее значение у детей второй подгруппы достигало $1,80 \pm 0,13$ PmmHg, первой подгруппы – $2,06 \pm 0,15$ PmmHg. Минимальные и максимальные значения у девочек находились в интервале 1,33-3,76 PmmHg, у мальчиков – 1,11-5,47 PmmHg (табл.).

Проведено сравнение центральных тенденций двух независимых выборок для всех показателей: по весу и росту детей с КДО и КСО левого желудочка, исследовали скорость потока крови через аортальный, правый предсердно-желудочковый, левый предсердно-желудочковый клапаны, клапан легочного ствола, их градиенты давления по критерию Манна-Уитни. Статистически значимые различия между подгруппами выявлены по параметрам скорости кровотока через аортальный клапан ($p=0,01$) и его градиента давления ($p=0,001$), левый предсердно-желудочковый клапан ($p=0,006$) и его градиента

Таблица.

Антропометрические данные детей, объёмные и гемодинамические показатели структур сердца в подгруппах наблюдения по данным УЗИ, Me(Q1-Q3)

Показатели	Дети в возрасте от 8 до 12 лет, n=64	
	мальчики n=33 1 подгруппа	девочки n=31 2 подгруппа
КДО, мл	63,7 (58,9-64,9)	70,9 (58,9-70,9)
КСО, мл	18,8 (18,0-23,3)	24,6 (18,2-24,6)
ФВ%	67,3 (64,7-70,0)	65,2 (63,2-67,2)
Скорость потока через аортальный клапан, см/сек	122,7 (109,0-130,0)*	100,6 (100,6-110,6)*
Гр. давления, PmmHg	5,52 (4,23-6,33)*	4,05 (4,05-4,90)*
Скорость потока через левый предсердно-желудочковый клапан, см/сек	96,2 (87,4-100,6)*	89,8 (83,5-89,8)*
Гр. давления, PmmHg	3,71 (3,06-4,00)*	3,23 (2,79-3,23)*
Скорость потока через клапан легочного ствола, см/сек	95,4 (93,0-117,0)*	101,8 (99,8-105,0)*
Гр. давления, PmmHg	3,52 (3,40-4,52)	4,15 (3,99-4,42)
Скорость потока через правый предсердно-желудочковый клапан, см/сек	66,1 (56,9-71,6)	62,1 (57,7-67,0)
Гр. давления, PmmHg	1,93 (1,52-2,47)	1,60 (1,33-1,88)

Примечание: * – статистически значимые различия между подгруппами.

давления ($p=0,01$), клапан легочного ствола ($p=0,005$) и его градиента давления ($p=0,01$).

В ходе исследования была выявлена сильной и средней силы прямая корреляционная связь (Спирмена) у девочек между ростом и: площадью поверхности тела ($r=0,7$); КДО ($r=0,4$); скоростью потока крови через правый предсердно-желудочковый клапан ($r=0,46$) и его градиентом давления ($r=0,45$). Отрицательная линейная корреляционная связь средней силы отмечена между ростом и: скоростью кровотока через левый предсердно-желудочковый клапан ($r=-0,76$) и его градиентом давления ($r=-0,75$).

У мальчиков также отмечена сильной и средней силы корреляционная связь между ростом и: площадью поверхности тела

($r=0,82$); КСО ($r=0,37$); скоростью кровотока через аортальный ($r=0,37$), правый предсердно-желудочковый ($r=0,39$) клапаны, клапан легочного ствола ($r=0,4$). Выявлена сильной и средней силы корреляционная связь у детей мужского пола между весом и: ростом ($r=0,7$); площадью поверхности тела ($r=0,5$), скоростью потока крови через клапан легочного ствола ($r=0,6$).

У лиц женского пола также была сильной и средней силы корреляционная связь между весом и: ростом ($r=0,61$); возрастом ($r=0,49$); площадью поверхности тела ($r=0,8$); КДО ($r=0,56$); КСО ($r=0,59$); градиентом давления на аортальный клапан ($r=0,52$); скоростью кровотока ($r=0,49$) и градиентом давления на клапан легочного ствола ($r=0,49$) и скоростью кровотока через правый предсердно-желудочковый клапан ($r=0,47$). Также выявлена отрицательная линейная корреляционная связь средней силы между весом и фракцией выброса левого желудочка ($r=-0,41$).

Отмечена слабой силы корреляционная связь у мальчиков только между площадью поверхности тела и скоростью кровотока через правый предсердно-желудочковый клапан, и составляет $r=0,35$ и его градиентом давления ($r=0,32$).

В то же время у девочек была выявлена сильной и средней силы корреляционная связь между площадью поверхности тела и: скоростью потока крови ($r=0,36$) и градиентом давления на аортальный клапан ($r=0,65$); скоростью потока крови ($r=0,52$) и градиентом давления на клапан легочного ствола ($r=0,50$); скоростью потока крови ($r=0,7$) и градиентом давления на правый предсердно-желудочковый клапан ($r=0,65$).

Получены корреляционные связи сильной и средней силы у мальчиков между возрастом и: градиентом давления левого предсердно-желудочкового клапана ($r=0,37$). Отрицательная линейная корреляционная связь слабой и средней силы была обнаружена между возрастом и градиентом давления на клапан легочного ствола ($r=-0,63$).

У девочек имелись корреляционные связи сильной и средней силы между возрастом и: КДО ($r=0,79$); КСО ($r=0,9$). Отрицательная линейная корреляционная связь средней силы обнаружены между возрастом и: градиентом давления на правый предсердно-желудочковый клапан ($r=0,37$) и фракцией выброса левого желудочка ($r=-0,57$).

Таким образом, в ходе исследования были изучены объемные и гемодинамиче-

ские количественные показатели сердца мальчиков и девочек периода второго детства. Установлены статистически значимые отличия между двумя независимыми выборками исследуемых подгрупп по критерию Манна-Уитни (мальчиками и девочками периода второго детства). Гемодинамические показатели между подгруппой мальчиков и подгруппой девочек были достоверно различны по скорости кровотока и градиенту давления на аортальный, левый предсердно-желудочковый клапаны и клапан легочного ствола.

Проведен корреляционный анализ исследуемых показателей, установлена корреляционная связь сильной, средней и слабой силы между значениями обеих исследуемых подгрупп.

R.V. Basii, K.A. Mureisy, V.M. Bryuhanov, E.S. Selivanova

HEMODYNAMIC FEATURES OF ULTRASOUND HEART ANATOMY IN CHILDREN FROM 8 TO 12 YEARS

Abstract. The aim of article to establish normative hemodynamic parameters of the heart and aorta diameter in children of the second childhood period. We examined 64 children aged 8 to 12 years who had no signs of pathology in the cardiovascular system. 2D echocardiography was performed in M- and B-modes according to the standard protocol. The end diastolic and end systolic volumes of the left ventricle and the ejection fraction of the left ventricle were calculated. Using the Doppler method, such indicators as blood flow velocity through the aortic, right atrioventricular, left atrioventricular valves, pulmonary valve, their pressure gradients were obtained. Hemodynamic parameters between the subgroup of boys and the subgroup of girls were significantly different in terms of blood flow velocity and pressure gradient on the aortic, left atrioventricular and pulmonary valves.

Key words: heart, children, echocardiography, hemodynamic parameters, norm.

ЛИТЕРАТУРА

1. Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart C Ethnic-specific normative reference values for echocardiographic LA and LV size, LV mass, and systolic function: the EchoNoRMAL Study // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2016. – Vol.8. – P. 656-665.
2. Lai W.W., Mertens L.L., Cohen M. Echocardiography in pediatric heart disease // Appendix. – 2016. – P. 883-901.
3. Lopez L., Colan S., Stylianou M., Granger S., Trachtenberg F., Frommelt P., Pearson G., Camarda J., Cnota J., Cohen M., Dragulescu

- A., Frommelt M., Garuba O., Johnson T., Lai W., Mahgerefteh J., Pignatelli R., Prakash A., Sachdeva R., Soriano B., Soslow J., Spurney C., Srivastava S., Taylor C., Thankavel P., van der Velde M., Minich L. Relationship of echocardiographic Z Scores adjusted for body surface area to age: the pediatric heart network normal echocardiogram database // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2017. – P. 295-315.
4. Noubiap J.J., Agbor V.N., Bigna J.J. et al. Prevalence and progression of rheumatic heart disease: a global systematic review and meta-analysis of population-based echocardiographic studies // *Sci. Rep.* – 2019. – №9. – P. 1-14.
 5. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – №76. – P. 2982-3021.
 6. Simpson J., Lopez L., Acar P. Three-dimensional echocardiography in congenital heart disease: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2017. – №30. – P. 1-27.
 7. Zimmerman M., Kitooleko S., Okello E. et al. Clinical outcomes of children with rheumatic heart disease // *Heart.* – 2022. – №108. – P. 633-638.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО СОСТАВА ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ХЕЙЛИТОМ

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Кафедра стоматологии детского возраста

Реферат. Цель работы: проанализировать результаты микробиологического исследования мазка из полости рта и выявить особенности микробного состава у детей с atopическим хейлитом. Нами было проведено клинко-лабораторное обследование 41 пациента в возрасте 4-7 лет с диагнозом atopический хейлит на фоне atopического дерматита. Всем детям осуществляли микробиологическое исследование мазка из полости рта, которое подразумевало качественное и полуколичественное бактериологическое исследование биоматериала с целью выделения и идентификации этиологически значимых микроорганизмов. Мазок у пациентов с atopическим хейлитом на фоне atopического дерматита с целью установления микроорганизмов, играющих доминирующую роль, брали со слизистой оболочки губ. Микробиологическое исследование показало, что у пациентов с atopическим хейлитом на фоне atopического дерматита чаще всего ($68,29 \pm 7,27\%$) выявлялся рост наиболее патогенного из всех стафилококков – *Staphylococcus aureus* в количестве 105-106 КОЕ/тампон. В отдельных случаях обнаруживался избыточный рост таких представителей условно-патогенной микрофлоры как *Staphylococcus haemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus epidermidis*, а также грибов *Candida albicans*. В большинстве случаев ($73,33 \pm 11,42\%$) ассоциации микроорганизмов были представлены сочетанием бактериально-грибковой флоры. Вышеобозначенные микроорганизмы могут играть роль в развитии воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и губ.

Ключевые слова: atopический хейлит, atopический дерматит, микроорганизмы, дети.

Одним из самых часто встречающихся аллергических кожных заболеваний является atopический дерматит (АтД). В структуре аллергических заболеваний он занимает 50-60% [8]. АтД сопровождается многообразными клиническими проявлениями, что обусловлено мультифакториальностью его патогенеза [10]. Atopический хейлит (АтХ) является одним из диагностических критериев АтД, предложенных в 1980 г. J.M. Hanifin и G. Rajka [1,

14].

АтХ оказывает негативное воздействие на многие аспекты жизни детей и подростков, отражается на самочувствии, а также влияет на социальную активность пациентов. На фоне АтХ могут возникать зуд и трещины в углах рта и на красной кайме губ, которые способны нарушать процесс приема пищи и разговора вследствие болезненности и кровоточивости. Высыпания на коже лица, являясь видимыми для других людей, становятся фактором стресса, способствуют развитию депрессии и дисморфофобии, что нарушает социальную адаптацию в детском и юношеском возрасте [3, 10]. Поэтому вопросы АтХ требуют более детального изучения.

Необходимо отметить, что важную роль в патогенезе АтД в целом играет золотистый стафилококк. Этот микроорганизм выявляется на коже у 73% больных АтД. При этом установлена зависимость между тяжестью и характером поражения кожных покровов и степенью колонизации *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) [9, 11]. У детей с АтХ зафиксирован ряд местных (в полости рта) и общих (сыворотка крови) иммунологических изменений. В частности, у них наблюдается снижение концентрации секреторного иммуноглобулина А, активности лизоцима и комплемента, повышение иммуноглобулина Е в ротовой жидкости. Имеются единичные исследования, в которых отмечается увеличение числа колоний *S. aureus* в полости рта [4]. Поэтому актуальной задачей является изучение особенностей микробного состава полости рта у пациентов с АтХ.

Цель работы – проанализировать результаты микробиологического исследования мазка из полости рта и выявить особенности микробного состава у детей с atopическим хейлитом.

Методы исследования

© Е.В. Дегтяренко

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2023

Нами было проведено клинико-лабораторное обследование 41 пациента в возрасте 4-7 лет с диагнозом АтХ на фоне АтД. Всем детям было проведено микробиологическое исследование мазка из полости рта. Бакпосев проводился в лаборатории медицинского центра «Био-лайн» (г. Донецк). Микробиологическое исследование на микрофлору подразумевало качественное и полуколичественное бактериологическое исследование биоматериала с целью выделения и идентификации этиологически значимых микроорганизмов. Мазок у пациентов с на фоне АтД с целью установления микроорганизмов, играющих доминирующую роль, осуществлялся со слизистой оболочки губ.

Результаты и обсуждение

Микробиологический анализ материала, взятого у 41 пациента 4-7 летнего возраста с АтХ на фоне АтД, позволил установить, что у них имелся дисбиоз слизистой оболочки полости рта, который характеризовался избыточным ростом следующих условно-патогенных микроорганизмов: *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), а также грибов *Candida albicans* (*C. albicans*). Результаты микробиологического исследования пациентов с АтХ на фоне АтД представлены в таблице.

Чаще всего нами выявлялся рост *S. aureus*, частота высеивания которого составила 28 случаев из 41 обследованных, что соответствует $68,29 \pm 7,27\%$. Проведенные исследования показали, что обсемененность *S. aureus* была на уровне 10^5 - 10^6 КОЕ/тампон. При этом у большинства детей (18 человек из 28 – $64,29 \pm 9,06\%$) рост *S. aureus* был зафиксирован на уровне 10^5 КОЕ/тампон. У остальных 10/28 человек ($35,71 \pm 9,06\%$) рост золотистого стафилококка составил 10^6 КОЕ/тампон. *S. aureus*

принадлежит к условно патогенной флоре человеческого организма, но именно этот штамм является наиболее агрессивным, опасным и патогенным [6], так как способен вырабатывать устойчивость к антибиотикам и антисептикам. Количество *S. aureus* по данным кафедры стоматологии Запорожской медицинской академии последипломного образования (ЗМАПО) в норме не превышает 10^3 КОЕ/тампон. В условиях сниженного иммунитета поврежденные участки кожи околоротовой области и красной каймы губ, а также слизистой оболочки полости рта могут служить входными воротами для развития эндогенной стафилококковой инфекции, вызванной золотистым стафилококком [5]. Фактором риска развития стафилококковой инфекции является и дисбактериоз кишечника, который фиксируется у большинства пациентов с АтД. Диагностированная нами частота встречаемости и количество *S. aureus* свидетельствует об его этиологическом значении в развитии патологии полости рта и губ.

В 11/41 случаях ($26,83 \pm 6,92\%$) был обнаружен рост дрожжеподобных грибов рода *C. albicans*. Количество грибов у 6/11 пациентов ($54,55 \pm 15,01\%$) составило 10^4 КОЕ/тампон, а у 5/11 детей ($45,45 \pm 15,01\%$) – 10^5 КОЕ/тампон. Грибы рода *Candida* являются комменсалами в организме человека, в норме их можно обнаружить в полости рта, кишечнике и влагалище, иногда на коже [7]. Именно *C. albicans* выступают самыми частыми возбудителями кандидоза слизистой оболочки полости рта, который возникает при воздействии различных предрасполагающих факторов. Ряд авторов сходятся во мнении, что частота обнаружения дрожжеподобных грибов в норме достигает 50%. При этом их количество составляет не более 10^2 - 10^3 КОЕ [2, 7]. В тоже время данные ЗМАПО свидетельствуют о том, что в норме количество грибов составляет 0- 10^1 КОЕ, а количество 10^2 - 10^3 КОЕ они рассматривают как состояние пограничное с дисбиозом. Диагностированное нами количество грибов рода *C. albicans*, несомненно, свидетельствовало о дисбактериозе полости рта и может рассматриваться как фактор, способствующий возникновению и поддержанию воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, а также хейлита.

У 10/41 детей ($24,39 \pm 6,71\%$) с АтХ на фоне АтД нами зафиксирована достаточно высокая степень обсемененности слизистой оболочки полости рта микроорганизмом *S. haemolyticus* (10^5 - 10^7 КОЕ/тампон).

Таблица.

Результаты микробиологического исследования у пациентов с АтХ на фоне АтД

Микроорганизм	Количество случаев, в которых был высеян микроорганизм		Рост, КОЕ/тампон
	Абс.	P±m, %	
<i>S. aureus</i>	28/41	$68,29 \pm 7,27$	10^5 - 10^6
<i>C. albicans</i>	11/41	$26,83 \pm 6,92$	10^4 - 10^5
<i>S. haemolyticus</i>	10/41	$24,39 \pm 6,71$	10^5 - 10^7
<i>H. influenzae</i>	5/41	$12,20 \pm 5,11$	10^5 - 10^6
<i>S. epidermidis</i>	2/41	$4,88 \pm 3,36$	10^6
Ассоциации микроорганизмов	15/41	$36,59 \pm 7,52$	–

У 5 ($50,00 \pm 15,81\%$) пациентов обсемененность *S. haemolyticus* составила 10^5 КОЕ/тампон, у 4 ($40,00 \pm 15,49\%$) детей концентрация соответствовала 10^7 КОЕ/тампон и у 1 ребенка ($10,00 \pm 9,49\%$) рост этого микроорганизма был на уровне 10^6 КОЕ/тампон. *S. haemolyticus* является представителем кожной флоры человека, часто обнаруживается в подмышечных впадинах, промежности и паховых областях. Данный микроорганизм хорошо известный оппортунистический патогеном и может служить причиной возникновения различных заболеваний верхних дыхательных путей (ангина, фарингит, тонзиллит, бронхит) [13].

Частота высеваемости *H. influenzae* составила 5 случаев из обследованных 41, ($12,20 \pm 5,11\%$). При этом у 3 из 5 человек ($60,00 \pm 21,91\%$) рост *H. influenzae* был диагностирован на уровне 10^5 КОЕ/тампон, а у 2/5 пациентов ($40,00 \pm 21,91\%$) на уровне 10^6 КОЕ/тампон. По данным ЗМАПО количество гемофилов в полости рта в норме не превышает 10^3 КОЕ. Гемофильная палочка может являться представителем нормальной микрофлоры ротоглотки и верхних дыхательных путей. Этиологическим фактором заболевания *H. influenzae* выступает при снижении общей резистентности на фоне основной патологии.

S. epidermidis обнаруживался нами у 2 пациентов из 41 обследованного ($4,88 \pm 3,36\%$). При этом рост этого микроорганизма составил 10^6 КОЕ/тампон. Эпидермальный стафилококк – представитель нормальной микрофлоры кожи человека, также встречается на слизистых – в носу, горле, полости рта. Отдельные штаммы *S. epidermidis*, будучи безопасными при нахождении на коже, способны вызвать, например, после хирургических вмешательств инфекционные заболевания, смертельно опасные для человека [12]. По данным ЗМАПО рост эпидермального стафилококка в норме в полости рта не должен превышать 10^3 КОЕ. Диагностированный нами рост *S. epidermidis* у обоих пациентов составил 10^6 КОЕ/тампон, что несомненно свидетельствует об этиологической роли данного микроорганизма в развитии дисбиоза у данных пациентов.

Среди обследованных нами детей с АтХ у 15/41 детей ($36,59 \pm 7,52\%$) была обнаружена смешанная двухкомпонентная флора. Среди ассоциаций чаще всего (в 11/15 случаях – $73,33 \pm 11,42\%$) диагностированы бактериально-грибковые ассоциации, в остальных 4/15 ($26,67 \pm 11,42\%$) обнаруживались сочетания различных

бактерий. При этом ассоциация *S. aureus* и *C. albicans* наблюдалась у 5/15 пациентов ($33,33 \pm 12,17\%$), *S. haemolyticus* и *C. albicans* – у 1/15 пациентов ($6,67 \pm 6,44\%$). Сочетание *H. influenzae* и *C. albicans* встречалось у 3/15 детей ($20,00 \pm 10,33\%$). *S. epidermidis* и *C. albicans* фиксировалось у 2/15 ($13,33 \pm 8,78\%$) пациентов.

Таким образом, микробиологическое исследование показало, что у пациентов с атопическим хейлитом на фоне атопического дерматита чаще всего ($68,29 \pm 7,27\%$) выявлялся рост наиболее патогенного из всех стафилококков – *S. aureus* в количестве 10^5 - 10^6 КОЕ/тампон. В отдельных случаях обнаруживался избыточный рост таких представителей условно-патогенной микрофлоры как *S. haemolyticus*, *H. influenzae*, *S. epidermidis*, а также грибов *C. albicans*.

При этом в большинстве случаев ($73,33 \pm 11,42\%$) ассоциации микроорганизмов были представлены сочетанием бактериально-грибковой флоры. Вышеобозначенные микроорганизмы могут играть роль в развитии воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и губ. Чрезмерный рост условно-патогенных микроорганизмов может быть обусловлен снижением местной резистентности.

E.V. Degtiarenko

THE PECULIARITIES OF THE MICROBIAL COMPOSITION OF THE MOUTH IN CHILDREN WITH ATOPIC CHEILITIS

Abstract. The aim of the work: to analyze the results of microbiological examination of oral cavity swabbing and to identify the peculiarities of the microbial composition in children with atopic cheilitis. We performed a clinical and laboratory examination of 41 patients aged 4-7 years with atopic cheilitis on the background of atopic dermatitis. All children underwent a microbiological examination of oral swabs, which included a qualitative and semi-quantitative bacteriological examination of the biomaterial to isolate and identify etiologically significant microorganisms. Swabbing in patients with atopic cheilitis on the background of atopic dermatitis was carried out from the mucous membrane of the lips to identify the microorganisms that played a dominant role. A microbiological study showed that in patients with atopic cheilitis against the background of atopic dermatitis, the growth of the most pathogenic of all staphylococci, *Staphylococcus aureus*, was most often ($68.29 \pm 7.27\%$) in the amount of 10^5 - 10^6 CFU/tampon. In some cases, overgrowth of such representatives of opportunistic microflora

as *Staphylococcus haemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus epidermidis*, as well as fungi *Candida albicans* were found. In most cases (73.33±11.42%), associations of microorganisms were represented by a combination of bacterial and fungal flora. The above microorganisms can play a role in the development of inflammatory diseases of the oral mucosa and lips.

Key words: atopic cheilitis, atopic dermatitis, microorganisms, children.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елизарова В.М., Репина В.В. Атопический хейлит при атопическом дерматите у детей // Фарматека. – 2013. – №2-13. – С. 15-17.
2. Зеленова Е.Г., Заславская М.И., Салина Е.В., Рассанов С.П. Микрофлора полости рта: норма и патология: учебное пособие. – Нижний Новгород: издательство НГМА, 2004. – 158 с.
3. Кулигіна В.М., Стремчук М.В. Клінічні особливості та фактори ризику атопічного хейліту в дітей різного віку // Український стоматологічний альманах. – 2014. – №3. – С. 75-93.
4. Лепешкова Т.С. Хейлит у детей с атопическим дерматитом: клинко-иммунологические особенности, новые подходы к терапии // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2010. – №3(22) – С. 44.
5. Литусов Н.В. Частная бактериология: электронное иллюстрированное учебное издание. – Екатеринбург: УГМУ, 2017. – 707 с.
6. Правосудова Н.А., Мельников В.Л. Микробиология полости рта: учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов. – Пенза, 2013. – 89 с.
7. Сахарук Н.А. Микробная флора полости рта в норме и патологии. Морфология грибов рода *Candida* // Вестник ВГМУ. – 2008. – Т.7, №2. – С. 1-10.
8. Соколова Т.В., Сафонова Л.А., Панкратова Е.В. Этиопатогенетические аспекты экзогенной и эндогенной форм атопического дерматита. Случаи из практики и диагностические ошибки // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – №3. – С. 76-84.
9. Стукова Е.И., Кениксфест Ю.В. Патогенетическое значение золотистого стафилококка при атопическом дерматите // Фундаментальные исследования. – 2013. – №7(часть 3) – С. 680-687.
10. Торопова Н.П., Лепешкова Т.С., Теплова С.Н. Распространенность и клинические особенности хейлита у детей, больных атопическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – Т.86, №4. – С. 60-65.
11. Khadka V.D., Key F.M., Romo-González C. et al. The skin microbiome of patients with atopic dermatitis normalizes gradually during treatment // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2021. – Vol.11. – P. 720674.
12. Oliveira F., Rohde H., Vilanova M., Cerca N. Fighting *Staphylococcus epidermidis* biofilm-associated infections: can iron be the key to success? // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2021. – Vol.11. – P. 798563.
13. Wang B., Song C.R., Zhang Q.Y. et al. The fusaric acid derivative qy17 inhibits *staphylococcus haemolyticus* by disrupting biofilm formation and the stress response via altered gene expression // Frontiers in virology. – 2022. – Vol.13. – P. 822148.
14. Wang Y., Lin L., Wang Y. et al. Analysis of clinical presentations, lip transepidermal water loss and associated dermatological conditions in patients with chronic cheilitis // Scientific reports. – 2022. – Vol.12, №1. – P. 22497.