

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



Архив клинической и экспериментальной медицины

ТОМ 33, №1, 2024

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 33, №1, 2024 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)

Ю.Ю. Елисеев (Саратов)

Т.Л. Зефир (Казань)

С.Е. Золотухин (Донецк)

Б.В. Крылов (Санкт-Петербург)

Н.И. Латышевская (Волгоград)

Г.В. Лобанов (Донецк)

А.Д. Луговсков (Луганск)

Е.В. Прохоров (Донецк)

Н.Г. Семикоз (Донецк)

Т.П. Тананакина (Луганск)

Д.В. Чуркин (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 №3 от 28.03.2024 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: 01.04.2024
Формат 60x84/8
Гарнитура Cambria.
Усл. печ. л. 8.95
Печать офсетная.
Бумага Tecnis.
Заказ №03-04 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

ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

ПРОФЕССОР ВСЕВОЛОД НИКОЛАЕВИЧ РОМАНЕНКО. К 85-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ.....	5
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Т.С. Игнатенко, Н.Н. Бондаренко, В.Г. Гавриляк, Е.Ю. Можейко, Н.А. Дашкина, Э.С. кызы Махмудова, А.К. Князева</i> ВЛИЯНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ НА ПРЕДИКТОРЫ ФЕРРОПТОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	7
--	---

<i>К.В. Романенко, И.О. Жданова, Н.В. Ермилова, А.А. Амелкович, В.В. Любомищенко</i> ПАТОМОРФОЗ КОЖИ БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ УЗКОПОЛОСНОЙ (311 НМ) УФ-В ТЕРАПИИ.....	12
--	----

<i>В.В. Попович, Д.О. Ластков, О.Д. Грицай</i> АТРОФИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА У НАСЕЛЕНИЯ ДОНБАССА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ: ВОЗРАСТНОЙ И ГЕНДЕРНЫЙ АСПЕКТЫ.....	19
--	----

<i>В.А. Бондаревский-Колотий, Д.О. Ластков, М.П. Романченко, Л.В. Скрипка, М.И. Ежелева</i> ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, И КАЧЕСТВА ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ СРЕДЫ В ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКЕ.....	24
--	----

<i>И.В. Мухин, Е.Н. Кошелева, Л.А. Васякина</i> ИЗМЕНЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СОСУДОВ В ПРОЦЕССЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА.....	29
--	----

<i>А.В. Дубовая, Ю.В. Науменко, Ю.В. Каменева, Э.С. кызы Махмудова, С.С. Шлыкова</i> ГИПОКСИТЕРАПИЯ КАК МЕТОД УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ЛАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	35
--	----

<i>В.А. Толстой, А.В. Белоброва, М.В. Мойш</i> КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ.....	39
--	----

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Р.Ф. Махмудов, О.А. Лихобабина, Ю.В. Пошехонова</i> КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД.....	44
---	----

<i>Ю.Г. Луценко, И.С. Карабак, К.С. Карабак</i> РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОМИЕЛИТА ПЯТОЧНОЙ КОСТИ У БОЛЬНОГО С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ.....	50
---	----

CONTENTS

MEMORABLE DATES

PROFESSOR VSEVOLOD NIKOLAEVICH ROMANENKO. FOR THE 85TH ANNIVERSARY	5
---	---

ORIGINAL RESEARCH

<i>T.S. Ignatenko, N.N. Bondarenko, V.G. Gavrilyak, E.Yu. Mozheiko, N.A. Dashkina, E.S. kzy Makhmudova, A.K. Knyazeva</i> INFLUENCE OF INTERVAL NORMOBARIC HYPOXYTHERAPY ON PREDICTORS OF FERROPTOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE	7
---	---

<i>K.V. Romanenko, I.O. Zhdanova, N.V. Ermilova, A.A. Amelkovych, V.V. Lyubomishchenko</i> PATHOMORPHOSIS OF THE SKIN OF PATIENTS WITH VULGAR PSORIASIS USING NARROWBAND (311 NM) UV-B THERAPY	12
---	----

<i>V.V. Popovich, D.O. Lastkov, O.D. Gritsay</i> OPTIC NERVE ATROPHY IN THE POPULATION OF DONBASS IN MODERN CONDITIONS: AGE AND GENDER ASPECTS	19
---	----

<i>V.A. Bondarevskiy-Kolotii, D.O. Lastkov, M.P. Romanchenko, E.V. Skripka, M.I. Yezheleva</i> DYNAMICS OF INDICATORS OF HEALTHCARE- ASSOCIATED INFECTIONS AND QUALITY OF THE HOSPITAL ENVIRONMENT IN THE DONETSK PEOPLE'S REPUBLIC	24
---	----

<i>I.V. Mukhin, E.N. Kosheleva, L.A. Vasyakina</i> CHANGES IN VASCULAR ENDOTHELIAL FUNCTION DURING INTERVAL NORMOBARIC HYPOXYTHERAPY IN YOUNG HYPERTENSIVE PATIENTS	29
--	----

<i>A.V. Dubovaya, Yu.V. Naumenko, Yu.V. Kameneva, E.S. Makhmudova, S.S. Shlykova</i> HYPOXYTHERAPY AS A METHOD OF IMPROVING THE QUALITY OF LIFE OF ADOLESCENTS WITH ESSENTIAL LABILE ARTERIAL HYPERTENSION	35
---	----

<i>V.A. Tolstoy, A.V. Belobrova, M.V. Moish</i> CLINICAL AND LABORATORY EFFICIENCY OF INTERVAL HYPOXIC THERAPY IN THE TREATMENT OF WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS	39
--	----

CASE OF PRACTICE

<i>R.F. Makhmutov, O.A. Likhobabina, J.V. Poshekhonova</i> QUALITY OF LIFE OF ADOLESCENTS IN THE POSTCOVID PERIOD	44
---	----

<i>Yu.G. Lutsenko, I.S. Karabak, K.S. Karabak</i> THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF OSTEOMYELITIS OF THE CALCANEUS IN A PATIENT WITH DIABETIC FOOT SYNDROME	50
---	----

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>Ю.Г. Выхованец, Е.В. Пшеничная, С.М. Тетюра, Т.А. Выхованец</i> ПРИМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ НА ЧЕЛОВЕКА.....	54
--	----

<i>В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова, К.А. Дурноглазова, В.В. Скворцов</i> ТЕРАГЕРЦОВОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ – ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ XXI ВЕКА.....	61
---	----

ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

<i>В.В. Скворцов, И.В. Родионова, О.А. Лешина, Е.А. Акулова, Е.М. Скворцова</i> СИНДРОМ СТИЛЛА (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ).....	67
---	----

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ НА РАССМОТРЕНИЕ В РЕДАКЦИОННО- ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ОТДЕЛ ЖУРНАЛА «АРХИВ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ».....	73
--	----

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>Yu.G. Vykhovanets, Ye.V. Pshenichnaya, S.M. Tetyura, T.A. Vykhovanets</i> APPLICATION OF INDICATORS OF FREE RADICAL AND PEROXIDATIVE PROCESSES TO ASSESS THE INFLUENCE OF VARIOUS ENVIRONMENTAL FACTORS ON HUMANS
--

<i>V.V. Kolomytsev, L.V. Goryunova, K.A. Durnoglazova, V.V. Skvortsov</i> TERAHERTZ RADIATION – DIAGNOSTICS AND THERAPY OF THE XXI CENTURY
--

LECTURES FOR DOCTORS

<i>V.V. Skvortsov, I.V. Rodionova, O.A. Leshina, E.A. Akulova, E.M. Skvortsova</i> STILL'S DISEASE (CLINICAL LECTURE FOR DOCTORS)
--

REQUIREMENTS FOR ARTICLES SUBMITTED TO THE EDITORIAL AND PUBLISHING DEPARTMENT OF THE JOURNAL "ARCHIVE OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE"
--



**Профессор
ВСЕВОЛОД
НИКОЛАЕВИЧ
РОМАНЕНКО**

К 85-летнему юбилею

Исполнилось 85 лет доктору медицинских наук, профессору кафедры дерматовенерологии Донецкого Государственного медицинского университета имени Максима Горького Всеволоду Николаевичу Романенко и 62 года его врачебной, педагогической, научной и общественной деятельности.

Родился Всеволод Николаевич 12 апреля 1939 года в городе Сталино. В 1962 году с отличием окончил Донецкий медицинский институт и в течение последующих двух лет работал в практическом здравоохранении. В 1964 году В.Н. Романенко был зачислен в аспирантуру на кафедру кожных и венерических болезней Донецкого медицинского института. В 1967 году под руководством профессора Н.А. Торсуева защитил кандидатскую диссертацию на тему «Об отношении герпетиформного дерматита Дюринга к акантолитической пузырьчатке и другим хроническим буллезным дерматозам» и был избран на должность ассистента кафедры.

В 1972 году (в 32 года) В.Н. Романенко защитил докторскую диссертацию на тему «Материалы к проблеме хронических пузырчатых дерматозов» и был переведен на должность доцента кафедры. В 1980 году ему было присвоено ученое звание профес-

сора. С 1985-го по 1995 год В.Н. Романенко заведовал кафедрой дерматовенерологии факультета усовершенствования врачей, а с апреля 1995-го по 2004 год – кафедрой кожных и венерических болезней (студенческой) Донецкого государственного медицинского университета. С 2004 года работает на должности профессора этой же кафедры.

Профессор В.Н. Романенко является высококвалифицированным специалистом дерматовенерологом, опытным педагогом, творческим научным работником. Он автор более 600 публикаций, 6 монографий, в том числе монографии «Хронические буллезные дерматозы» – М.: Медицина, 1979 (в соавторстве с Н.А. Торсуевым и Н.Д. Шеклаковым), посвященных патогенезу, клинике, терапии тяжелых хронических дерматозов и сифилиса.

Большое внимание В.Н. Романенко уделяет педагогической и научной работе. Под его руководством выполнены 1 докторская и 15 кандидатских диссертаций.

В течение ряда лет профессор В.Н. Романенко возглавлял Донецкое областное общество врачей дерматовенерологов. Избран Почетным членом Аргентинского, Мек-

сиканского, Польского и Чешского обществ дерматовенерологов, а также является членом редакционных советов ряда журналов. В разные годы исполнял обязанности проректора по лечебной и воспитательной ра-

боте Донецкого государственного медицинского университета, а также был членом экспертного совета ВАК Украины. Награжден знаком «Отличник здравоохранения».

Сердечно поздравляем талантливого врача, педагога и ученого профессора Всеволода Николаевича Романенко с юбилеем и искренне желаем ему доброго здоровья и дальнейших творческих успехов.

Члены редакционной коллегии научно-практического журнала «Архив клинической и экспериментальной медицины», сотрудники кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Донецкого государственного медицинского университета имени Максима Горького» Минздрава России

¹Т.С. Игнатенко, ²Н.Н. Бондаренко, ¹В.Г. Гавриляк, ¹Е.Ю. Можейко, ¹Н.А. Дашкина,
¹Э.С. кызы Махмудова, А.К. Князева

ВЛИЯНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ НА ПРЕДИКТОРЫ ФЕРРОПТОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

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

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней

²Кафедра физиологии с лабораторией теоретической и прикладной нейрофизиологии
имени академика В.Н. Казакова

Реферат. У 65 пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца исследовали динамику лабораторных показателей индукторов ферроптоза до и после традиционного (1-я группа) и комплексного лечения с использованием интервальной нормобарической гипокситерапии (2-я группа). После проведенного лечения отсутствовали достоверные изменения уровня сывороточного железа и латентной железосвязывающей способности сыворотки по сравнению с референсными значениями, ингибировалась продукция малонового диальдегида, резервная активность 5-липооксигеназы, снижалась концентрация С-реактивного белка, повышалась активность глутатионпероксидазы эритроцитов. Использование интервальной нормобарической гипокситерапии приводило к значимому снижению индукторов апоптоза кардиомиоцитов, что свидетельствует о ее преимуществах по сравнению с традиционным лечением.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ферроптоз, интервальная нормобарическая гипокситерапия.

На современном этапе развития медицинской науки и практики оказания комплексной помощи пациентам с болезнями системы кровообращения, кардиопротекция включает широкий спектр медикаментозных и немедикаментозных методов лечения и реабилитации и, тем не менее, сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать лидирующие позиции по уровню распространенности и смертности. По данным литературных источников, одним из самых распространенных кардиологических заболеваний, представляющих угрозу жизни, является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [6]. В настоящее время все большее внимание привлекает новый терапевтический метод профилактики и лечения различных

заболеваний – интервальная гипоксическая тренировка [16]. В структуре профилактики и реабилитации пациентов с ИБС метод интервальной нормобарической гипокситерапии занимает важное место, поскольку основан на реализации феномена ишемического посткондиционирования. Однако, отсутствие понимания саногенеза гипокситерапии у больных ИБС, актуализирует поиск молекулярных механизмов кардиопротективного действия прерывистой гипоксии, направленных на уменьшение деструктивных процессов в стенке сердца и кровеносных сосудов. Одним из факторов альтерации сердца при ИБС является повышение уровня ферроптоза кардиомиоцитов, что ухудшает клинический прогноз заболевания.

Гипоксия является естественным триггером ангиогенеза, митогенеза, митохондриальных метаболических изменений, вызванных гипоксия-индуцируемым фактором (HIF), фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), другими соответствующими молекулярными каскадами, обеспечивающими компенсаторные реакции миокарда в ответ на дефицит кислорода [17]. При этом биологические реакции на прерывистую гипоксию могут быть как адаптивными, так и неадаптивными, в зависимости от тяжести, частоты и продолжительности гипоксемии, базового функционального состояния организма и др. внутренними факторами [15]. Так, установлена важная взаимосвязь между гипоксией и ферроптозом в миокарде – недостаток кислородной обеспеченности, сопровождающийся митохондриальной дисфункцией, вызыва-

© Т.С. Игнатенко, Н.Н. Бондаренко, В.Г. Гавриляк, Е.Ю. Можейко, Н.А. Дашкина, Э.С. кызы Махмудова, А.К. Князева

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

ет внутриклеточную перегрузку кальцием и ферроптоз кардиомиоцитов, что в итоге приводит к нарушению сократительной функции сердца [10].

Параметрами для изучения ферроптоза являются уровни малонового диальдегида (МДА), 4-гидроксинафтола, АТФ, активных форм кислорода, глутатиона, мРНК простагландинэндопероксидазы 2, белка глутатионпероксидазы и железа [11]. Железо является наиболее распространенным и необходимым металлом в организме человека. [4]. Железо вовлечено в процесс переноса кислорода, опосредуемый гемоглобином или миоглобином. Ключевой особенностью ферроптоза является железо-зависимое перекисное окисление липидов (реакция Фентона – окисление Fe^{2+} в Fe^{3+}) [2], при котором не связавшийся с ферритином или феррипортином избыток железа служит источником образования гидроксилрадикалов и причиной повреждения клеток [1, 18]. Биохимические характеристики ферроптоза в основном включают накопление железа и продуктов перекисного окисления липидов, истощение глутатиона, высвобождение арахидоновой кислоты и ее метаболитов [18]. Профилактический эффект гипокситерапии в отношении снижения проявлений ферроптоза у больных хронической ИБС может быть связан с ее модулирующим влиянием на процессы свободнорадикального окисления и продукции оксида азота (NO) [5].

Цель работы – установить состояние индукторов ферроптоза при использовании интервальной нормобарической гипокситерапии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца.

Методы исследования

Исследование выполнено в кардиологическом отделении учебно-научно-лечебного комплекса (УНЛК) при ФГБУ ВО ДонГМУ Минздрава России. В исследование включено 65 пациентов с хроническими формами ИБС; из них 46 мужчин (70,77%) и 19 женщин (29,23%). Средний возраст: $57,68 \pm 9,11$ года. Длительность заболевания: в среднем $15,36 \pm 6,81$ года. Инфаркт миокарда в анамнезе отмечен у 35 обследованных лиц (53,84%). Гипертоническая болезнь (ГБ 3, риск 4) имела место у большинства пациентов (63 пациента, 96,92%). Наследственная отягощенность сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечена у 35 человек (69,23%). Диагностику заболевания осуществляли по резуль-

татам комплексного кардиологического обследования (электрокардиография, ультразвуковое исследование, лабораторное изучение гематологических кардиомаркеров ИБС).

Пациенты 1-й группы (n=35) получали только базисный комплекс традиционных лечебных мероприятий, а представителям 2-й группы (n=30) дополнительно к традиционной схеме лечения применяли сеансы интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ). Пациенты обеих групп статистически значимо не различались по величине среднего возраста, весу и по продолжительности заболевания.

Критерии включения в исследование: 1) верифицированная хроническая форма ИБС, стабильное течение; 2) регулярный (не менее трех месяцев) прием базисной терапии ИБС, которая включала бета-адреноблокаторы, антиагреганты, статины, антагонисты рецепторов неприлизина; 3) возраст пациентов – до 70 лет; 4) согласие пациентов на включение в исследование. Критерии исключения пациентов в исследование: 1) перенесенные более 6 недель назад инфаркт миокарда (ИМ) либо острое нарушение мозгового кровообращения; 2) любые острые и хронические заболевания воспалительного; 3) хроническая болезнь почек $\geq$ III стадии (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²); 4) сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации; 5) первичные и вторичные кардиомиопатии; 6) злокачественные или доброкачественные новообразования, требующие лечения; 7) дестабилизация течения ИБС в течение предшествующих двух месяцев; 8) персистирующая форма фибрилляции предсердий; 9) терминальный период органной недостаточности.//

Анализировали показатели транспортного обмена железа – трансферрин (Тф), сывороточное железо (СЖ), латентную железосвязывающую способность сыворотки (ЛЖСС). Исследования проводили с помощью биохимического анализатора «Hitachi» и тест-систем фирмы «Roche». Спектрофотометрически в плазме крови определяли концентрацию МДА, активности глутатионпероксидазы (ГП) в эритроцитах (методом L. Flohe, W.A. Ganzler, 1984). С-реактивный белок (СРБ) в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммуноферментным методом с пределом обнаружения 0,05 мг/л («ВекторБест», Россия). Резервную активность 5-липоксигеназы тромбоцитов венозной крови измеряли с помощью колориметрического фотометрического метода при

длине волны 480 нм и инкубации с кофакторами: АТФ (Thermo Fisher Scientific, USA) и глутатион (Laboratorio Farm. CT srl, Италия) [14].

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования разработан в ФГБУ ВО ДонГМУ Минздрава России и одобрен локальным этическим комитетом.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0. Проверку на подчинение распределения количественных переменных нормальному закону выполняли при помощи теста Шапиро-Уилка. Для сравнения независимых групп данных применяли непараметрический тест Манна-Уитни, для зависимых переменных – критерий Вилкоксона. Значения представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me (Q25; Q75)). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ значений сывороточного железа (СЖ) у пациентов 1-й группы до и после традиционного лечения не выявил значимых изменений показателя, а ЛЖСС снизилась недостоверно ($p=0,066$) (табл. 1). При этом оба показателя находились в пределах референсных значений. Резервная активность 5-липоксигеназы (5-ЛО), еще одного индуктора ферроптоза, после традиционного лечения была практически в два раза ниже таковой до лечения. Уменьшились значения СРБ на 37,3% ($p=0,022$) по сравнению с таковым до лечения. При этом значительно изменились показатели свободнорадикального окисления (МДА снизилось на 57,7%, $p=0,007$) и антиоксидантной защиты (ГП возросла

после лечения на 82,9%, $p=0,001$). Динамика данных показателей может служить подтверждением лечебного эффекта традиционной терапии и отражать уменьшение содержания индукторов ферроптоза у больных данной категории.

При оценке динамики лабораторных показателей у пациентов, получавших в комплексе с традиционной терапией сеансы интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ), выявили различия по сравнению с 1-й группой (табл. 2).

Так, содержание СЖ у пациентов 2-й группы до и после комплексного лечения незначительно, но достоверно снизилось, что можно объяснить ограничением ЛЖСС (на 28,15% по сравнению с таковой в 1-й группе, $p=0,015$). При этом, как и в 1-й группе, уровни СЖ и ЛЖСС не выходили за рамки референсного периода. Резервная активность 5-ЛО была ингибирована еще в большей степени – ее дефицит составил 61,4% от таковой до лечения ($p=0,003$). Исходно превышающие референсные значения СРБ также имели тенденцию к снижению (на 54,4%, $p=0,042$ по сравнению с таковым до лечения. Наиболее значимо изменились значения МДА (уменьшились на 69,4%, $p=0,001$) и активности ГП (прирост после лечения составил 141,84%, $p=0,001$). Степень изменений последних по сравнению с таковыми в 1-й группе подтверждает более выраженный лечебный эффект комплексной терапии в комбинации с ИНБГТ и значимое ограничение индукторов ферроптоза у больных с хронической ИБС.

Железо является незаменимым микроэлементами в организме человека и имеет решающее значение для таких важных биологических процессов, как транспорт электронов, клеточное дыхание, синтез ДНК, пролиферация и дифференцировка

Таблица 1.

Лабораторные показатели у пациентов 1-й группы в динамике стационарного лечения, Me (Q25; Q75)

Показатели	Поступление в стационар	Выписка из стационара	p
СЖ, мкмоль/л	21,6 (16,9; 25,8)	20,2 (16,8; 23,5)	0,120
ЛЖСС, мкмоль/л	46,1 (40,5; 53,3)	43,0 (35,6; 51,0)	0,066
Δ 5-ЛО, %	23,6 (18,1; 29,2)	12,4 (9,8; 15,1)	0,028
МДА, нмоль/мл	5,2 (4,1; 6,1)	2,2 (1,8; 2,9)	0,007
ГП, Ед/л	4120 (3650; 4991)	7536 (6448; 8274)	0,001
СРБ, мг/л	5,9 (4,5; 6,8)	3,7 (2,9; 4,5)	0,022

Таблица 2.

Лабораторные показатели у пациентов 2-й группы в динамике стационарного лечения, Me (Q25; Q75)

Показатели	Поступление в стационар	Выписка из стационара	p
СЖ, мкмоль/л	20,9 (16,9; 23,7)	17,9 (15,3; 21,0)	0,049
ЛЖСС, мкмоль/л	45,1 (37,4; 54,9)	32,4 (21,8; 40,2)	0,015
Δ 5-ЛО, %	22,8 (18,6; 29,0)	8,8 (7,1; 10,4)	0,003
МДА, нмоль/мл	7,2 (6,0; 8,4)	2,2 (1,7; 2,9)	0,001
ГП, Ед/л	3960 (3477; 4731)	9577 (7015; 1099)	0,001
СРБ, мг/л	5,7 (4,2; 6,9)	2,6 (1,9; 3,3)	0,042

клеток, экспрессия и регуляция генов. Тканевая гипоксия, формирующаяся при ИБС, регулирует связанные с железом белки, влияя на концентрацию железа и перекисное окисление липидов [12]. Как показали наши результаты, у пациентов обеих групп, несмотря на не превышающий референсные значения уровень СЖ, создаются условия ограничения индукции ферроптоза кардиомиоцитов. Уменьшение ЛЖСС свидетельствует об ограничении количества свободного железа в плазме крови, но не исключает внутриклеточное накопление данного иона. Однако, прирост активности ГП и снижение резервной активности 5-ЛО у обследованных пациентов обеих групп в динамике лечения позволяет исключить перегрузку клеток железом и повышение чувствительности клеток к ферроптозу [9].

Следует учитывать, что у больных с хроническими формами ИБС существуют иные условия для индукции ферроптоза в миокарде. Например, HIF-1 увеличивает поглощение железа кардиомиоцитом, тем самым повышая чувствительность к ферроптозу [12]. В этих условиях целесообразно исследовать динамику факторов, индуцирующих гипоксию HIF-1 и HIF-2, поскольку, учитывая их взаимозависимые отношения, могут иметь место различные эффекты ИНБГТ у больных ИБС - переключение синтеза HIF-1 на HIF-2 при хронической гипоксии будет препятствовать данному явлению.

Установлено, что средний возраст обследованных нами женщин пришелся на постменопаузу, в данный период онтогенеза может иметь место повышение концентраций провоспалительных цитокинов (IL-1-β, IL-6, IL-8, IL-17A, TNF-α), снижением уровней противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10) в силу формирующегося остеопороза, что может послужить индуктором ферроптоза [7]. Однако, ИНБГТ обладает свойством снижать концентрацию некоторых провоспалительных цитокинов [3, 8], что также проявляется эффектом ограничения ферроптоза. Тем не менее, связи между ферроптозом, системным воспалением и окислительным стрессом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями требуют проведения дальнейших исследований.

Одним из главных защитных эффектов ИНБГТ против ферроптоза кардиомиоцитов является стимуляция секреции NO, который является ингибитором реакции Фентона [13].

Таким образом, в работе установлены

особенности динамики показателей, отражающих состояние индукторов ферроптоза, при традиционном и комплексном лечении с использованием интервальной нормобарической гипокситерапии у больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. Выявили преимущества использования гипокситерапии, способствующей ингибированию некоторых механизмов ферроптоза, связанных с изменением активности 5-липоксигеназы, повышению активности антиоксидантной системы, снижению процессов перекисного окисления и системного воспаления. Целесообразны дальнейшие исследования иных саногенетических механизмов гипокситерапии, направленных на блокаду ферроптоза кардиомиоцитов.

*T.S. Ignatenko, N.N. Bondarenko, V.G. Gavril'yak,
E.Yu. Mozheiko, N.A. Dashkina, E.S. kyzy Makhmudova,
A.K. Knyazeva*

INFLUENCE OF INTERVAL NORMOBARIC HYPOXYTHERAPY ON PREDICTORS OF FERROPTOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

Abstract. *In 65 patients with chronic forms of coronary heart disease, the dynamics of laboratory parameters of ferroptosis inducers were studied before and after traditional (group 1) and complex treatment using interval normobaric hypoxic therapy (group 2). After treatment, there were no significant changes in the level of serum iron and latent iron-binding capacity of serum compared to reference values, the production of malondialdehyde and the reserve activity of 5-lipoxygenase were inhibited, the concentration of C-reactive protein decreased, and the activity of erythrocyte glutathione peroxidase increased. The use of interval normobaric hypoxic therapy led to a significant decrease in inducers of cardiomyocyte apoptosis, which indicates its advantages compared to traditional treatment.*

Key words: *coronary heart disease, ferroptosis inducers, interval normobaric hypoxic therapy.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова Л.М., Голубева И.С., Киселева М.П. Молекулярные характеристики ферроптоза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2019. – №3. – С. 11-16.
2. Вартамян А.А. Метаболизм железа, ферроптоз, рак // Российский биотерапевтический журнал. – 2017. – Т.16, №3. – С. 14-20.
3. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии // Таврический медико-биологический

- вестник. – 2020. – Т.23, №1. – С. 133-139.
4. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др. 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. – Чита: Забайкальский государственный университет, 2021. – 231 с.
 5. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Т.6, №4. – С. 73-80.
 6. Игнатенко Г.А. Механизмы вазо- и кардиопротекции при гипокситерапии артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2024. – Т.13, №1. – С. 98-108.
 7. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т.8, №1. – С. 36-42.
 8. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе // Медико-социальные проблемы семьи. – 2018. – Т.23, №1. – С. 41-48.
 9. Николаев А.А. Биохимические механизмы ферроптоза // Молекулярная медицина. – 2023. – №2. – С. 19-24.
 10. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Пономарева Л.А., Попова Е.Н., Пономарев А.Б. Ферроптоз-ассоциированное повреждение как потенциальная мишень в терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Терапевтический архив. – 2022. – Т.94, №12. – С. 1421-1425.
 11. Ding Y., Li W., Peng S., Zhou G., Chen S., Wei Y., Xu J., Gu H., Li J., Liu S., Liu B. Puerarin Protects against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Inhibiting Ferroptosis // Biol. Pharm. Bull. – 2023. – Vol.46, №4. – P. 524-532.
 12. Gao X., Hu W., Qian D., Bai X., He H., Li L., Sun Sh. The Mechanisms of Ferroptosis Under Hypoxia // Cell Mol. Neurobiol. – 2023. – Vol.43, №7. – P. 3329-3341.
 13. Hu W., Liang K., Zhu H., Zhao Ch., Hu H., Yin Sh. Ferroptosis and Its Role in Chronic Diseases // Cells. – 2022. – Vol.27, №11(13). – P. 2040.
 14. Lu W., Zhao X., Xu Z., Dong N., Zou S., Shen X., Huang J. Development of a new colorimetric assay for lipoxygenase activity // Anal. Biochem. – 2013. – Vol.441, №2. – P. 162-168.
 15. Serebrovska T., Xi L. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment // Exp. Biol. Med. – 2016. – Vol.241. – P. 1708-1723.
 16. Serebrovska T., Portnychenko A., I Drevytska T., Portnichenko V., Xi L., Egorov E., Gavalko A.V., Naskalova S., Chizhova V., Shatylo V.B. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression // Exp. Biol. Med. – 2017. – Vol.242. – P. 1542-1552.
 17. Uzun A.B., Iliescu M.G., Stanciu L-E., Ionescu E-V., Ungur R.A., Ciortea V.M., Irsay L., Motoaşcă I., Popescu M.N., Popa F.L., Pazara L., Tofolean D-E. Effectiveness of Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Therapy in Different Pathologies with Possible Metabolic Implications // Metabolites. – 2023. – Vol.13, №2. – P. 181.
 18. Zhao W-k., Zhou Y., Xu T-t., Wu Q. Ferroptosis: Opportunities and Challenges in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury // Oxid Med. Cell Longev. – 2021. – P. 9929687.

¹К.В. Романенко, ²И.О. Жданова, ¹Н.В. Ермилова, ²А.А. Амелькович, ¹В.В. Любомищенко**ПАТОМОРФОЗ КОЖИ БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНЫМ ПСОРИАЗОМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ
УЗКОПОЛОСНОЙ (311 НМ) УФ-В ТЕРАПИИ**

ФГБУ ВО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ

¹Кафедра дерматовенерологии²Республиканский клинический дерматовенерологический центр МЗ ДНР

Реферат. У 14 больных вульгарным псориазом до и после УФ-В, 311 нм терапии изучены гистологические изменения кожи и эпидермальная экспрессия белков Ki-67 и филаггрина. До лечения в эпидермисе больных выявлен акантоз, папилломатоз, гиперкератоз, паракератоз, микроабсцессы Мунро, экзоцитоз лимфоцитов; зернистый слой отсутствовал или обнаруживался в виде небольших островков. В дерме определялась периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация и извитость сосудов. Содержание Ki-67+ клеток в очагах псориаза более чем в 5 раз превышало таковое в коже здоровых добровольцев ($p < 0,001$). После курса УФ-В, 311 нм терапии констатируется уменьшение толщины эпидермиса, разрешение гиперкератоза и паракератоза, восстановление зернистого слоя, уменьшение эпидермального экзоцитоза и воспалительных инфильтратов в дерме. УФ-В, 311 нм терапия приводила к уменьшению на 66% содержания Ki-67 кератиноцитов ($p < 0,002$), количества Т-лимфоцитов за счет CD8. Полученные нами данные позволяют считать индекс соотношения CD4/CD8 0,60-0,62 объективным показателем эффективности и иммуногистохимическим пороговым критерием адекватности проводимого лечения. Выявленные изменения свидетельствуют о положительном воздействии УФ-В, 311 нм терапии на гистологическую картину кожи, пролиферативную активность и дифференцировку кератиноцитов.

Ключевые слова: псориаз, УФ-В 311 нм терапия, Ki-67, филаггрин, CD4+, CD8+-лимфоциты.

Вульгарный псориаз (ВП) – один из наиболее распространенных хронических воспалительных дерматозов, которым страдает от 2 до 7% населения [13]. Отмечается тенденция к увеличению торпидно протекающих форм псориаза, резистентных к проводимой терапии [7].

Согласно современным представлениям, характерными чертами псориаза являются нарушения процессов эпидермальной пролиферации и дифференцировки, а также дисрегуляция клеточных иммунных реакций [8, 14, 15]. В частности, установле-

но повышенное содержание CD4+ и CD8+ лимфоцитов в коже больных псориазом по сравнению со здоровой кожей [9]. Однако результаты исследований весьма противоречивы: одни авторы отмечают преобладание CD4+ лимфоцитов, другие CD8+. По данным R. Cozzi et. al. [10], нарушения клеточного звена иммунитета в прогрессирующей стадии ВП выражаются как в снижении общего количества лимфоцитов, так и в сдвиге соотношения популяций Т-хелперы/Т-супрессоры в сторону преобладания Т-хелперного звена. Изучение распределения субпопуляций Т-лимфоцитов в крови и пораженной коже выявило перемещение Т-хелперов в кожный покров. При этом инфильтраты в очагах поражения состояли исключительно из Т-хелперов и небольшого количества макрофагов.

С другой стороны, М.М. Бутарева [2] определила в коже больных ВП преобладание CD8+ клеток над CD4+ лимфоцитами вне зависимости от давности заболевания, его распространенности, пола и возраста больных.

Таким образом, фенотипические особенности Т-лимфоцитов в псориатическом воспалительном инфильтрате дискуссионны, четко не отражают патогенетические механизмы псориатического процесса, в зависимости от этого различаются и точки приложения терапевтических воздействий на очаг поражения. С учетом роли Т-лимфоцитов в иммунологическом механизме развития дерматоза, особый интерес представляют методы лечения, способные корректировать иммунные нарушения. Одним из таких методов является ультрафиолетовая средневолновая терапия узкого (311 нм) спектра (УФ-В, 311 нм терапия) или NB-UV-B, 311 nm (narrowband ultraviolet-B, 311 nm), который приводит к транзиторному подавлению иммунных реакций в очагах воспаления [2, 5, 11, 12].

© К.В. Романенко, И.О. Жданова, Н.В. Ермилова, А.А. Амелькович, В.В. Любомищенко

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

В тоже время, несмотря на большой опыт применения УФ-В, 311 нм терапии, механизм ее действия до сих пор не выяснен окончательно [3].

В этой связи целью настоящей работы явилась оценка морфологических изменений кожи – особенностей лечебного патоморфоза больных псориазом при использовании УФ-В, 311 нм терапии с применением гистологического и иммуногистохимического методов исследования.

Методы исследования

Патоморфологическое – гистологическое и иммуногистохимическое исследования (ИГХИ) были проведены у 14 больных с распространенным ВП (7 мужчин и 7 женщин в возрасте от 25 до 60 лет; медиана 45 лет) с индексом PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в среднем по группе $13,2 \pm 2,1$ баллов. Все больные получали УФ-В, 311 нм монотерапию, для чего мы использовали панель с немецкими лампами GH-8-ST с силой облучения 8,78 мВт/см², максимальной разовой дозой 3,3 Дж/см² и длиной волны 311 нм, с режимом 3-4 раза в неделю. Курс лечения состоял из 20-25 процедур [4].

Эффективность лечения определяли по динамике индекса PASI, а также по количеству больных, достигших клинической ремиссии, или уменьшения PASI не менее чем на 96% от исходного; значительного улучшения – при уменьшении PASI на 76-95%; улучшения – при уменьшении PASI на 26-75%, не имевших эффекта – при уменьшении PASI менее чем на 26%.

Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 60 лет (медиана 45 лет). Материалом для исследования служили биоптаты кожи, полученные при проведении реконструктивных косметических операций. Патоморфологическое исследование проводилось до и после проведения УФ-В, 311 нм терапии для изучения особенностей лечебного патоморфоза. Контрольная группа и группа больных были сопоставимы по возрасту и полу (U-тест Манна-Уитни, $p < 0,05$).

Диагностическую биопсию кожи проводили после информированного согласия больных путем иссечения дерматобиоптатов скальпелем под местной анестезией 2% раствором лидокаина в зоне гомологичных очагов поражения до и после лечения. Полученные при биопсии кусочки кожи помещали в нейтральный забуференный раствор формальдегида (pH 7,4) и фиксировали в течение не менее 24 ча-

сов. После дегидратации кусочки заливали в парафин по стандартной методике. На ротационном микротоме Microm HM325 с системой переноса срезов STS (Carl Zeiss, Германия) изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 4-5 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике, по ван Гизону и Вергефу, ставили PAS-реакцию с обработкой контрольных срезов амилазой. Для ИГХИ срезы помещали на покрытые адгезивом стекла Super Frost Plus (Menzel, Германия). Для «демаскирования» антигенов регидратированные срезы подвергали термической обработке в растворе Target Retrieval Solution (DAKO, Дания) с использованием микроволновой печи. Проводили блокирование эндогенной пероксидазной активности пероксидазным блоком (DAKO) и неспецифического связывания протеиновым блоком (DAKO), после чего наносили первичные антитела. Использовали спектр моноклональных антител, который включал следующие маркеры: CD4+ (Т-хелперы DAKO, клон 4B12), CD8 (Т-супрессоры, DAKO, клон C8/144B), bcl-2 (показатель апоптоза, DAKO, клон 124), Ki-67 (маркер клеточной пролиферации, DAKO, клон MIB-1) и филаггину (маркер терминальной дифференцировки кератиноцитов, "Novokastr", Великобритания, в рабочем разведении 1:100), CD68 (макрофаги, DAKO, клон PG-M1). Титр антител подбирался индивидуально для каждого маркера. Визуализацию первичных антител проводили с помощью высокочувствительной полимерной системы детекции DAKO Advance. В качестве субстрата для пероксидазы хрена использовали DAB+ (DAKO). Препараты докрашивали гематоксилином Майера. Далее окрашенные срезы заключали в полусинтетическую среду Eukit (Kaltex, Италия).

Микроскопическое изучение препаратов и морфометрические исследования проводили на микроскопе Olympus AX70 Provis (Olympus, Япония) с помощью программы анализа изображения Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Германия) согласно рекомендациям производителя программного обеспечения.

Статистический анализ осуществляли с применением пакета прикладных программ Statistica'99 (Stat-soft, США). Описание распределений количественных и порядковых признаков в выборках представляли в виде средней и ошибки средней ($\bar{X} \pm m$), а также медиан и границ интерквартильных отрезков (Me (Q3;Q1)). При сравнении показателей до и после ле-

чения внутри групп использовали критерий Вилкоксона, при сравнении групп друг с другом – критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Применение УФ-В, 311 нм терапии позволило достичь улучшения клинической картины ВП у всех наблюдавшихся больных. У 7 из 14 пациентов достигнута клиническая ремиссия, у 5 – значительное улучшение, у 2 – улучшение.

В биоптатах кожи больных ВП до лечения выявляли акантоз эпидермиса с удлинением межсосочковых отростков, папилломатоз сосочков дермы с штопорообразно извитыми сосудами, гиперкератоз

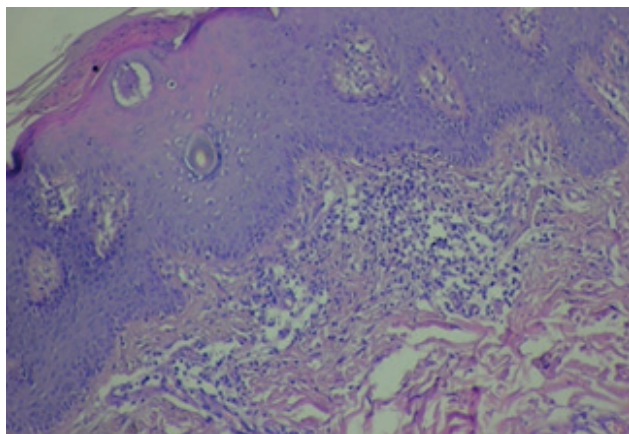


Рис. 1. ВП до лечения. Очаговый выраженный гиперкератоз и паракератоз, акантоз, отсутствие зернистого слоя под очагом паракератоза, выраженная клеточная инфильтрация, абсцессы Мунро. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$.

и паракератоз, множественные микроабсцессы Мунро в роговом слое (рис. 1).

Зернистый слой отсутствовал или обнаруживался в виде небольших островков. Отмечался небольшой экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис. В дерме определялись разного размера и распространенности, в том числе и периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты.

После УФ-В, 311 нм терапии у всех наблюдавшихся больных констатирована положительная динамика морфологических изменений кожи в очагах ВП. Толщина эпидермиса уменьшалась с $257,32 \pm 11,89 \mu\text{m}$ до $108,61 \pm 8,01 \mu\text{m}$ ($p < 0,01$) (рис. 2).

Следует подчеркнуть, что наиболее выраженная положительная динамика наблюдается в отношении таких основных проявлений как паракератоз, микроабсцессы Мунро, акантоз, восстановление зернистого слоя, митотическая активность клеток базального слоя, клеточная инфильтрация. В эпидермисе обнаружи-

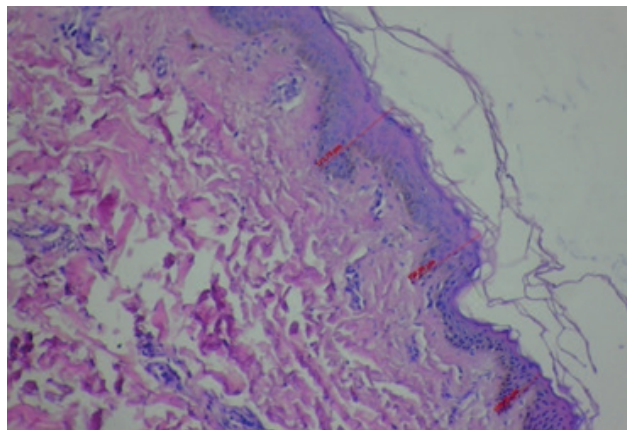


Рис. 2. ВП после УФ-В, 311 нм монотерапии. Резкое уменьшение толщины эпидермиса, уменьшение акантоза, небольшие очаги паракератоза, отек и разволокнение стромы, практически полное отсутствие клеточной воспалительной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$.

вали единичные лимфоциты, макрофаги. В дерме наблюдали уменьшение объема и/или исчезновение воспалительных инфильтратов.

При ИГХИ с антителами Ki-67 в эпидермисе больных ВП наблюдали статистически значимое уменьшение количества Ki-67+ кератиноцитов с $Me=55 (46;64)$ до $18 (16;21)$ на 100 клеток базального слоя, однако полной нормализации клеточной пролиферации не происходило. Констатировано также восстановление нормальной дифференцировки кератиноцитов с новообразованием клеток зернистого слоя, в которых обнаруживалось положительное окрашивание на филаггрин. Показатели апоптоза кератиноцитов и активированных лимфоцитов, которые определяли при помощи маркера bcl-2, после УФ-В, 311 нм терапии снижались в 2 раза с $87,8 \pm 32,3$ до $42,4 \pm 12,5$ в п/з. Различия содержания пролиферирующих клеток в группе ($n=10$) здоровых добровольцев – $10 (10;11)$ и больных после лечения были статистически значимыми ($p < 0,001$) (рис. 3 а, б).

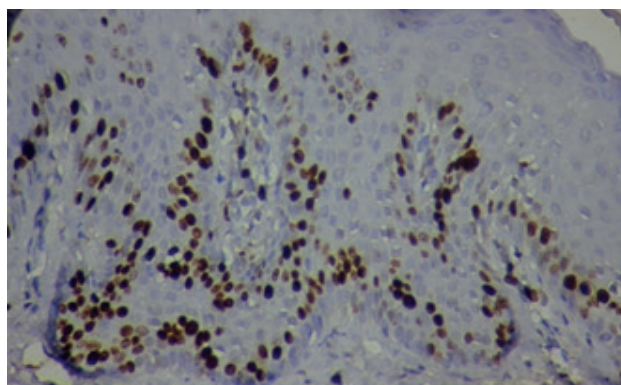


Рис. 3а. ВП до лечения. Выраженная пролиферативная активность кератиноцитов Ki-67+ сосочкового слоя, позитивная активность. ИГХИ с моноклональными антителами (МАТ) к Ki-67, ув. $\times 400$.

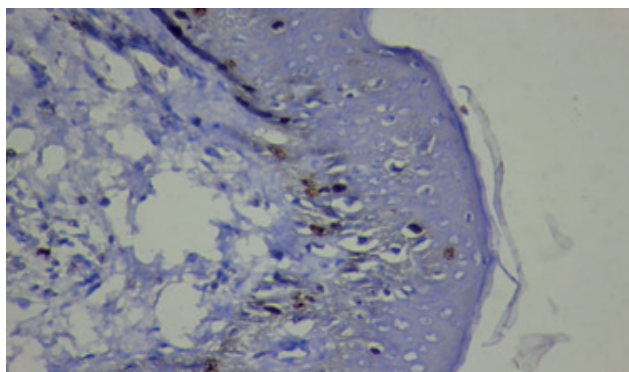


Рис. 3б. ВП после УФ-В, 311 нм монотерапии. Резкое снижение пролиферативной активности кератиноцитов Ki-67+. ИГХИ с МАТ к Ki-67, ув. $\times 400$.

Каких-либо корреляционных связей между содержанием белка Ki-67 и клиническими показателями нами не обнаружено.

Следует подчеркнуть, что выявленные изменения гистологической картины кожи, пролиферативной активности и дифференцировки кератиноцитов у всех больных имели однонаправленный характер и происходили на фоне разрешения или улучшения клинических симптомов заболевания.

ИГХИ с МАТ к CD4 и CD8 лимфоцитам до лечения характеризовались резким повышением количества клеток лимфоцитарного ряда в дермальном инфильтрате с преобладанием цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов-супрессоров в количестве

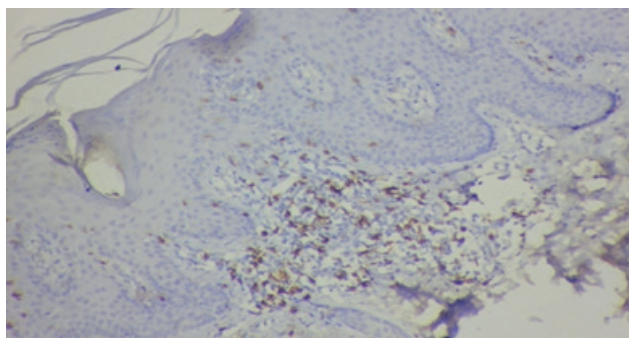


Рис. 4а. ВП до лечения. CD8+ Т-лимфоциты в дермальном и периваскулярном клеточных инфильтратах, в эпидермисе – диффузно разбросаны CD8-позитивные Т-лимфоциты. ИГХИ с МАТ к CD8, ув. $\times 200$.

$78,32 \pm 1,10$ (рис. 4 а), при этом CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов было $25,48 \pm 0,69$.

Индекс соотношения хелперы/супрессоры составил $0,32 \pm 0,01$ (табл.). В контрольной группе индекс отношения хелперы/супрессоры составил $0,91 \pm 0,02$ ($p=0,29$). Все показатели имели достоверное отличие от контроля ($p<0,01$).

При анализе биоптатов кожи после лечения отмечалось уменьшение объема воспалительного инфильтрата, показате-

ли уровней лимфоцитов обоих фенотипов

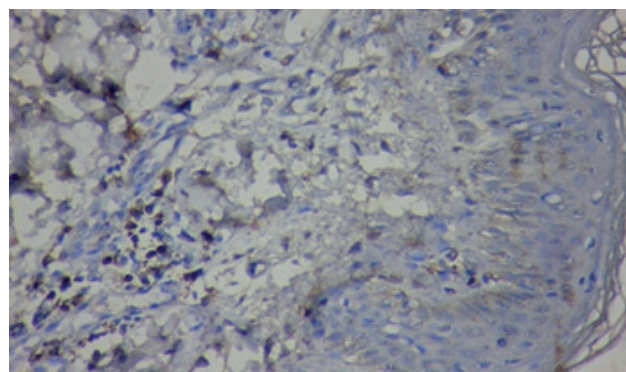


Рис. 4б. ВП после УФ-В, 311 нм монотерапии. Клеточный инфильтрат представлен преимущественно CD8+ Т-лимфоцитами, единичные внутриэпидермальные CD8+. ИГХИ с МАТ к CD8, ув. $\times 400$.

снижались: уровень CD4+ Т-лимфоцитов – до $16,23 \pm 1,00$, а CD8+ Т-лимфоцитов – до $26,26 \pm 1,36$ (рис. 4б).

Учитывая полученные данные можно считать, что применение УФ-В, 311 нм терапия способствует уменьшению общего количества Т-лимфоцитов, преимущественно за счет CD8-лимфоцитов, что объясняет клинический эффект регресса псориатических элементов за счет цитотоксического эффекта на Т-клеточную пролиферацию в очагах поражения при ВП, тем самым подавляя иммунологическую реакцию. Полученные нами данные позволяют считать индекс соотношения CD4/CD8 $0,60-0,62$ объективным показателем эффективности и иммуногистохимическим пороговым критерием адекватности проводимого лечения. В эпидермисе, зоне дермоэпидермальной границы и дерме применение УФ-В, 311 нм терапии приводило к супрессии содержания активированных Т-лимфоцитов (субпопуляций CD4+ и CD8+ лимфоцитов) – в эпидермисе на 91%, в дерме на 62%.

Полученные данные позволяют предположить, что изменения эпидермиса в очагах псориаза индуцируются главным

Таблица.

Уровень экспрессии CD4+ и CD8+ лимфоцитов в воспалительном инфильтрате кожи больных псориазом до и после УФ-В, 311 нм терапии

Маркеры	Уровень экспрессии маркеров		Контрольная группа (n=10)
	До лечения (n=14)	После лечения (n=14)	
CD4	$25,48 \pm 0,69$	$16,23 \pm 1,00$	$14,50 \pm 1,08$
CD8	$78,32 \pm 2,10$	$26,26 \pm 1,35$	$15,90 \pm 1,05$
CD4/CD8	$0,32 \pm 0,01$	$0,62 \pm 0,06$	$0,91 \pm 0,02$

образом, внутриэпидермальными Т-лимфоцитами. Также нами выявлено существенное снижение количества макрофагов в клеточных инфильтратах до – и после УФ-В, 311 нм терапии с $22,7 \pm 2,6$ до $11,4 \pm 3,6$, что также рассматривается как один из независимых прогностических факторов течения ВП и может служить прогностическим критерием в оценке ремиссии заболевания.

Механизм действия УФ-В излучения 311 нм до конца не ясен. Вследствие ограниченного проникновения в кожу прямые эффекты УФ-В излучения 311 нм ограничены, главным образом, клетками эпидермиса и сосочкового слоя дермы и связаны с эпидермальным уменьшением количества клеток Лангерганса и Т-лимфоцитов [5]. В эпидермисе и дерме снижается уровень CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, сокращается экспрессия маркеров пролиферации кератиноцитов Ki-67, циклина А и В, нормализуется экспрессия супрабазального кератина 16 и филаггрина [1, 6]. М.М. Бутарева [2] констатировала после успешной УФ-В, 311 нм терапии ВП тенденцию к нормализации повышенных показателей эпидермального фактора роста и снижения трансформирующегося фактора роста 3, а также уменьшение экспрессии маркера пролиферации Ki-67.

Приведенные данные литературы согласуются с нашими результатами, полученными при УФ-В, 311 нм терапии больных ВП. УФ-В, 311 нм излучение оказывает положительное действие на рост и дифференцировку кератиноцитов, на воспалительные изменения в коже, приводит к супрессии активированных Т-лимфоцитов.

В эпидермисе уменьшился паракератоз и акантоз, восстановилась нормальная толщина в роговом и зернистом слое. Индекс клеточной пролиферации кератиноцитов (количество Ki-67+ клеток) уменьшился в 2,9 раза, нормализовалась апоптотическая активность кератиноцитов и лимфоцитов, уменьшился эпидермальный экзоцитоз лимфоцитов, снизилась интенсивность клеточных воспалительных инфильтратов, в том числе и периваскулярных в дерме. Уменьшилось содержание активированных Т-лимфоцитов: в эпидермисе на 91%, в дерме – на 62%.

Антипролиферативное и противовоспалительное действие УФ-В, 311 нм терапии на кожу больных ВП позволяют расценивать ее как эффективный патогенетический способ лечения. Установлено повышенное содержание CD4+ и CD8+ лимфоцитов в коже больных ВП. Одни ав-

торы отмечают преобладание CD4+ лимфоцитов, другие CD8+. В нашем материале преобладают CD8+ Т-лимфоциты, что снижает индекс CD4/CD8. В свою очередь, УФ-В, 311 нм терапия снижает общий пул лимфоцитов в воспалительном инфильтрате, но по-прежнему сохраняется тенденция к преобладанию CD8+, при этом индекс CD4/CD8 после лечения существенно выше (0,62), чем до лечения (0,32), однако не достигает нормальных цифр (0,91).

Нами установлено существенное снижение количества макрофагов в клеточных инфильтратах до и после УФ-В, 311 нм терапии с $22,7 \pm 2,6$ до $11,4 \pm 3,6$, что также рассматривается как один из независимых прогностических факторов течения псориаза.

Таким образом, УФ-В, 311 нм терапия, уменьшая количество Т-лимфоцитов, преимущественно за счет CD8+, объясняет клинический эффект регресса псориаза за счет цитостатического эффекта на Т-клеточную пролиферацию.

УФ-В, 311 нм терапия оказывает положительное влияние как на эпидермальные, так и на дермальные нарушения в коже больных псориазом. После лечения в эпидермисе исчезают гиперкератоз, паракератоз, разрешаются акантоз и папилломатоз, восстанавливается зернистый слой эпидермиса, исчезают микроабсцессы Мунро. Наряду с нормализацией структуры эпидермиса происходит уменьшение воспалительных явлений в коже: уменьшаются экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис, снижается интенсивность клеточной инфильтрации.

УФ-В, 311 нм терапия приводит к стабилизации процессов пролиферативной активности кератиноцитов и восстановлению их дифференцировки.

Нормализация пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, а также уменьшение воспалительной реакции в коже, иммуносупрессия активированных Т-лимфоцитов развивается на фоне разрешения клинических симптомов заболевания.

Полученные данные свидетельствуют об антипролиферативном, противовоспалительном и иммуносупрессивном действии ультрафиолетовой средневолновой терапии узкого спектра (311нм) на кожу больных псориазом, а также о способности оказывать нормализующее влияние на процессы дифференцировки кератиноцитов и позволяют расценивать ее как эффективный патогенетический метод лечения.

Изучение фенотипа клеточного инфильтрата, динамики его изменений под действием разной терапии, определение иммуногистохимических прогностических критериев у пациентов с псориазом, позволит в дальнейших исследованиях выяснить роль и других клеток инфильтрата, а именно В-лимфоцитов, НК-клеток в развитии и поддержании хронизации заболевания.

K.V. Romanenko, I.O. Zhdanova, N.V. Ermilova,
A.A. Amelkovych, V.V. Lyubomishchenko

PATHOMORPHOSIS OF THE SKIN OF PATIENTS WITH VULGAR PSORIASIS USING NARROWBAND (311 NM) UV-B THERAPY

Abstract. Skin samples for histological studies and investigation of Ki-67 and filaggrin expression in epidermis were obtained from 14 patients with vulgar psoriasis before and after narrowband UV-B, 311 nm therapy. Prior to therapy, epidermis exhibited signs of acanthosis, papillomatosis, hyperkeratosis, parakeratosis, Munro microabscess and lymphocytic exocytosis; the granular layer was either present in the form of small islets or absent. Derma underwent perivascular histiolympocytic infiltration and contained winding vessel. The number of Ki-67+ cells in psoriatic foci was 5 times as much as in the skin of healthy volunteers ($p < 0.001$). The course of narrowband UV-B, 311 nm therapy resulted in epidermal thinning, resolving of hyperkeratosis and parakeratosis, restoration of the granular layer, decrease of epidermal exocytosis and inflammatory infiltrates in the derma. Narrowband UV-B, 311 nm therapy had led to a 66% decrease of Ki-67-positive keratinocytes ($p < 0.002$), amount of T-lymphocytes on account of CD8+ lymphocytes decrease. Acquired data allows to consider an CD4/CD8 0.60-0.62 ratio an objective efficacy indicator and immunohistochemical threshold for treatment estimation. It is concluded that narrowband UV-B, 311 nm therapy have beneficial effect on histological skin picture, proliferative activity and differentiation of keratinocytes.

Key words: psoriasis, narrowband UV-B, 311 nm therapy, Ki-67, filaggrin, CD4+, CD8+.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабанин В.А. Супрессивный эффект узкополосной ультрафиолет В (311нм) терапии на лимфоцитарную инфильтрацию в очаге воспаления при бляшечном псориазе // Укр. мед. альманах. – 2012. – Т.15, №6. – С. 10-14.
2. Бутарева М.М. Опыт применения узкополосной средневолновой УФ-терапии с длиной волны 311 нм в лечении больных распространенным псориазом // Вестн. дерматол. венерол. – 2006. – №4. – С. 40-42.
3. Владимиров В.В., Меньшикова Л.В., Черемухина И.Г. и др. Лечение больных псориазом ультрафиолетовой средневолновой фототерапией узкого спектра 311нм // Вестн. дерматол. венерол. – 2004. – №4. – С. 29-32.
4. Жданова И.О. Комплексное лечение больных псориазом с использованием узкополосной (311нм) УФ-В фототерапии: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд.мед.н.: спец. 14.01.10 – кожные и венерические болезни. – Донецк, 2017. – 22 с.
5. Олисова О.Ю., Талыбова А.М., Владимирова Е.В. и др. Влияние узкополосной (311 нм) фототерапии на показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных псориазом // Вестн. дерматол. венерол. – 2011. – №1. – С. 80-82.
6. Пинсон И.Я. Эффективность фототерапии УФ-В лучами узкого спектра эксимерного лазера при лечении различных клинических форм псориаза // Рос. журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – №1. – С. 19-21
7. Романенко К.В. Комплексне імуномодуюче та геліомедикаментозне лікування хворих на поширений велико-бляшковий псориаз з втратою сезонності перебігу: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. н.: спец. 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби. – Харків, 2004. – 19 с.
8. Хайрутдинов В.Р., Михайличенко А.Ф., Мухина М.С. и др. Роль Т-регуляторных клеток в патогенезе псориаза // Вестн. дерматол. венерол. – 2011. – №5 – С. 78-86.
9. Cabrijan L., Lipozencic T., Batinac T. et al. The role of CD4+ and CD8+ lymphocytes and macrophages in psoriasis // Acta Dermato-Venereology. – 2009. – Vol.17. – P. 162-165.
10. Cozzi R., Denter B., Tranchese S. et al. Aspetti immunologici della psoriasis // Chron. Dermatol. – 1985. – Vol.16. – P. 33-38.
11. Ferahbas A. A., Donmez-Altuntas H., Hamurcu Z. Micronucleus evaluation in mitogen-stimulated lymphocytes of narrowband (311nm TL-01) UVB-treated patients // Photodermatol., Photoimmunol., Photomed. – 2004. – Vol.20. – P. 81-85.
12. Lehmann B., Knuschke P., Meurer M. The UVB-induced synthesis of vitamin D3 and 1α, 25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) in organotypic cultures of keratinocytes:

- Effectiveness of the narrowband Phillips TL-01 fluorescent lamp (311nm) // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2006. – Vol.16. – P. 84-90.
13. *Schon M.P., Henning W., Boehncke W.H.* Medical Progress. Psoriasis // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol.352. – P. 1899-1912.
14. *Valdimarsson H., Thorleifsdottir R.H., Sigurdardottir S.L. et al.* Psoriasis – as an autoimmune disease caused by molecular mimicry // Trends. Immunol. – 2009 – Vol.30. – P. 494-501.
15. *Yun W.J., Lee D.W., Chang S.E. et al.* Role of CD4CD25FOXP3 regulatory T-cells in psoriasis // Ann. Dermatol. – 2010. – Vol.22. – P. 397-403.

В.В. Попович, Д.О. Ластков, О.Д. Грицай

АТРОФИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА У НАСЕЛЕНИЯ ДОНБАССА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ: ВОЗРАСТНОЙ И ГЕНДЕРНЫЙ АСПЕКТЫ

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

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

Реферат. Цель работы состояла в оценке возрастного и гендерного факторов на заболеваемость и распространенность атрофии зрительного нерва у населения техногенного региона при влиянии тяжелых металлов и последствий военного и эпидемического дистресса. Максимальные уровни заболеваемости и распространенности нозологии во всех группах отмечаются в загрязненных районах, минимальные – в контрольном. У подростков наблюдается общая тенденция к росту показателей, у взрослого населения – к снижению. Уровни атрофии зрительного нерва преобладают у юношей и мужчин. Последствия стресс-индуцированных состояний усугубили неблагоприятное действие тяжелых металлов на показатели патологии у всех групп населения.

Ключевые слова: заболеваемость, распространенность атрофии зрительного нерва, подростки, взрослое население, тяжелые металлы.

При незначительном удельном весе в структуре патологии органа зрения атрофия зрительного нерва (АЗН) относится к ведущим причинам слепоты. В научной литературе освещены различные факторы риска данной нозологии: наследственность, вредные и тяжелые условия труда, возрастные изменения органа зрения, осложнения после вирусных инфекций, нерациональное питание и др. Однако недостаточно внимания в развитии АЗН уделено экологическим факторам и последствиям стресс-индуцированных состояний [6, 10]. Особого внимания заслуживают тяжелые металлы (ТМ) и металлоиды, период полувыведения которых из почвы составляет от десятков до тысяч лет [7, 9].

Цель работы состояла в оценке возрастного и гендерного факторов на заболеваемость и распространенность атрофии зрительного нерва у населения Донбасса при влиянии тяжелых металлов и 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 ТМ и металлоидов: свинец, цинк, кадмий, медь, марганец, фосфор, мышьяк, таллий, барий, ртуть, алюминий, стронций [4]. При улучшении в Донецкой Народной Республике качества атмосферного воздуха и ухудшении показателей питьевой воды, почва является наименее мигрирующим объектом. По данным Всемирной Организации Здравоохранения до 95% ТМ поступают в организм по трофическим цепочкам из почвы с растительной пищей и продуктами животного происхождения [4, 5].

Выполнены расчет официально статистических данных Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора Государственной санитарно-эпидемиологической службы ДНР и анализ уровней заболеваемости и распространенности катаракты среди основных групп населения (подростки и взрослое население, в т.ч. лица пенсионного возраста) с учетом возрастных и гендерных различий по самым «загрязненному» (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 населения, которые обслуживались учреждениями здравоохранения по районам.

Статистическая обработка проведена общепринятыми методами с помощью лицензионного пакета прикладных про-

© В.В. Попович, Д.О. Ластков, О.Д. Грицай
© Архив клинической и
экспериментальной медицины, 2024

грамм MedStat [8]. Рассчитывали среднее арифметическое ($\bar{X}$) и ошибку среднего (m). Различия между показателями довоенного и военных периодов, возрастными и гендерными группами, городскими районами оценивались методом множественных сравнений Шеффе. Рассчитаны коэффициенты корреляции ($p < 0,05$) между максимальной кратностью превышения концентрации ТМ в почве каждого района и показателями состояния здоровья населения.

Результаты и обсуждение

В работах ряда авторов [1-3] экологические факторы заняли 7-е ранговое место по значимости в развитии патологии зрения. В наших исследованиях наибольшие показатели распространенности АЗН в анализируемых возрастных группах отмечались среди взрослого населения, причем уровни по городу и всем районам (за исключением района Б.) у лиц пенсионного возраста были в первые два периода достоверно выше, чем в остальных группах (табл.). Эта же тенденция сохранилась в дальнейшем, однако в пострадавших районах П. в III периоде и К. в IV периоде указанные различия исчезли, в районе П. в период пандемии показатели взрослого населения в целом значимо превысили таковые у пенсионеров, что, по-видимому, обусловлено миграционными процессами. Следует отметить, что в течение всех четырех периодов уровни распространенности у подростков отмечались только в загрязненных районах. Обращает на себя внимание общая тенденция динамики структуры населения г. Донецка, которая состоит в увеличении доли взрослого населения, в первую очередь, за счет лиц пенсионного возраста и мужчин, при снижении численности подростков (в основном девушек). При этом достоверных отличий между районами не установлено.

Удельный вес распространенности АЗН среди всей патологии органа зрения подростков г. Донецка стабильно был в пределах 0,3%, а заболеваемости колебался от 0% до 0,1% с минимумом во II и IV периоды. Случаи заболевания данной нозологией зафиксированы по городу в I и III периодах (с ростом уровней) и в районе Б. в III периоде. На протяжении всего анализируемого периода патология не определялась в контрольном районе. Для межрайонных отличий в уровнях распространенности АЗН у подростков (см. табл.) характерны следующие закономерности:

в довоенном периоде максимальные показатели отмечались в загрязненном районе К., во II периоде – в загрязненном районе П. (при росте в районах П. и Б.), в III-IV периодах – в наиболее загрязненном районе Б. при росте во всех районах, причем во все периоды наибольшие уровни превышали среднегородские. Следует отметить, что нозология у девушек встречалась только в районах К. (I период) и Б. (IV период). Полученные данные подтверждают действие ТМ в загрязненных районах и усиление эффекта под влиянием военного дистресса.

Гендерные различия характеризуются общей тенденцией к превалированию показателей распространенности у юношей над девушками: достоверно в районе К. в течение II-IV периодов, а в городе и районе Б. в III периоде.

Довоенные уровни распространенности в районе К. во всех группах значимо превышают показатели II периода, а у девушек – и III-IV периодов. Общая тенденция заключается в росте уровней III-IV периодов: достоверно у подростков и юношей города (III > II) и района К. (III > II, IV > II). Выполненный анализ свидетельствует об отягощающем воздействии последствий стресс-индуцированных состояний на развитие АЗН у подростков экокризисного региона.

Поскольку показатели заболеваемости у подростков и юношей в III периоде, а также распространенности у девушек в IV периоде отмечались только в районе Б., корреляция с содержанием в почве меди не имеет большой информативности; это же относится и к связи распространенности нозологии у девушек с концентрацией таллия в I периоде. Четкие корреляции показателей распространенности патологии среди подростков и юношей с содержанием таллия в I периоде (соответственно, $R=0,797$, $p < 0,003$ и $R=0,779$, $p < 0,02$) и мышьяка во II периоде ($R=0,776$, $p < 0,03$ и $R=0,775$, $p < 0,03$) отражают влияние окраинных районов. В III периоде сильная связь установлена между распространенностью в тех же группах и концентрацией алюминия ($R=0,800$, $p < 0,001$ и $R=0,799$, $p < 0,001$). В период пандемии отмечена корреляция распространенности атрофии зрительного нерва у подростков с содержанием в почве свинца ($R=0,759$, $p < 0,04$) и стронция ($R=0,766$, $p < 0,04$). Полученные результаты свидетельствуют об отягощающем воздействии последствий стресс-индуцированных состояний на распространенность нозологии у подростков индустриального региона.

Таблица.

Распространенность атрофии зрительного нерва среди подросткового и взрослого населения районов г. Донецка, о/ооо

Период	Район	Подростки – 1	Взрослое население – 2	В т.ч. лица пенсионного возраста – 3
I	Г	4,26±0,46 ^{*B}	12,02±0,04 ^{*1,III,IV}	18,42±5,22
	Б	2,00±2,00	19,22±0,14 ^{*1,Г,В,К,III,IV}	9,5±7,1
	В	0,0±0,0	10,11±0,66 ^{**1,II*III,IV}	24,21±2,09 ^{*1,2**IV}
	К	8,19±1,81 ^{*B**II}	9,78±0,74	17,43±1,85 ^{**1,2,IV}
	П	1,60±1,60	17,46±0,39 ^{*1,Г,В,К,III,IV}	24,23±0,18 ^{*1,2,III,IV**K}
II	Г	4,14±0,21 ^{*B}	11,12±0,55 ^{*1,B**III,IV}	20,63±1,53 ^{*1,2**IV}
	Б	2,70±1,35	17,07±0,54 ^{*1,Г,В,К,III,IV}	19,88±5,13 ^{**1}
	В	0,0±0,0	6,34±0,52 ^{*1}	18,04±0,67 ^{*1,2}
	К	2,23±0,02 ^{*B}	10,56±0,29 ^{*1,B**IV}	20,16±1,88 ^{*1,2**IV}
	П	5,38±2,71	14,87±0,69 ^{*Г,В,К**1,III,IV}	21,14±1,04 ^{*1,2,III,IV}
III	Г	6,66±0,36 ^{*II}	8,83±0,37 ^{*1,B}	12,97±1,97 ^{**1}
	Б	8,91±2,13	12,07±0,33 ^{*Г,В,К}	13,74±0,83
	В	0,0±0,0	5,86±0,52 ^{*1}	14,32±3,98 ^{*1}
	К	6,09±0,60 ^{*II}	8,59±0,83	11,80±2,29
	П	5,93±3,03	12,17±0,44 ^{*Г,В,К}	12,04±1,55
IV	Г	5,68±1,09 ^{*B,П}	8,68±0,23 ^{*B**K}	10,10±0,46 ^{*B**1,K}
	Б	7,11±2,41	12,14±0,38 ^{*Г,В,К}	14,13±0,21 ^{*2,Г,В,К,П}
	В	0,0±0,0	4,27±0,38 ^{*1}	5,71±0,29 ^{*1}
	К	5,61±0,18 ^{*B,П,II}	6,62±0,21 ^{**B}	6,34±0,85
	П	0,0±0,0	11,53±0,03 ^{*1,3,Г,В,К}	9,47±0,05 ^{*1**B,K}

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

Удельный вес АЗН среди всей патологии органа зрения взрослого населения невысокий: по распространенности – 1,1-1,3%, по заболеваемости – 0,2-0,4%, у лиц пенсионного возраста – 0,9-1,4% и 0,2-0,3% соответственно. Для межрайонных различий в уровнях как заболеваемости, так и распространенности катаракты у взрослого населения характерны общие закономерности и особенности (см. табл.). Во все периоды максимальные показатели отмечаются в наиболее загрязненном районе Б. за исключением группы лиц пенсионного возраста, а также в районах К. (по заболеваемости) и П. (по распространенности). Соответственно, минимальные показатели распространенности все периоды – в районах В и К., заболеваемости – в районах В. и П. Различия с минимальными районными уровнями достоверны в течение всего анализируемого периода.

Гендерные различия характеризуются общей тенденцией к превалированию среди мужчин (достоверно по заболеваемости только по городу все четыре периода, по распространенности – по городу и району П. (I-IV периоды), району Б. (I-II), району

К. (II-IV). Противоположная тенденция распространенности нозологии в районе Б. в III-IV периодах также можно объяснить миграцией населения.

Возрастно-групповые различия по распространенности были неизменными все периоды в районах и городе в целом: уровни у лиц пенсионного возраста, как правило, достоверно превышали показатели остальных групп взрослого населения, что, очевидно, связано с возрастной зависимостью развития патологии. Исключение составили пострадавшие от боевых действий районы П. (III-IV периоды) и К. (IV), в которых уровни у мужчин были значимо больше, чем у пенсионеров. Минимальные уровни отмечены среди женского населения. По заболеваемости АЗН в военные периоды наблюдалась аналогичная тенденция с наибольшими показателями у лиц пенсионного возраста (достоверно по городу) и наименьшими у женщин, за исключением районов Б. (II), П. (III-IV) и В. (IV). В довоенный период общая тенденция была характерна только для города (значимо) и контрольного района В., в загрязненных районах максимальные уровни определя-

лись у мужского населения (достоверно в районе Б.), минимальные – у лиц пенсионного возраста.

Общая тенденция динамики распространенности атрофии зрительного нерва состояла в значимом снижении показателей от довоенного периода к военным: I>III-IV (по городу и всем районам кроме К. у взрослого населения и мужчин; по городу и району П. – у женщин; по району П. – у пенсионеров), I>IV (по району В. у женщин; по районам В. и К. – у пенсионеров). Уровни нозологии в период начала боевых действий также достоверно превышали таковые в последние периоды: II>III-IV (по городу и районам Б. и П. у взрослого населения и мужчин; по району П. – у пенсионеров), II>IV (по району К. во все группы; по городу – у пенсионеров). Заболеваемость женщин и лиц пенсионного возраста не имела различий по периодам. В районе В. значимо более высокие показатели по сравнению с периодом пандемии отмечены в I и III периоды среди взрослого населения в целом. Тенденция к росту уровней патологии наблюдалась по городу (достоверно IV>II у взрослого населения и IV>I-II у мужчин) и району К., тенденция к снижению – в районах Б. и П.

Корреляции уровней распространенности АЗН с максимальной кратностью превышения концентрации ТМ отмечались только в военные периоды в группах мужчин и лиц пенсионного возраста. Сильные связи выявлялись с содержанием в почве мышьяка у пенсионеров во II периоде ($R=0,795$, $p<0,005$), у мужчин в III ($R=0,756$, $p<0,05$) и IV ($R=0,772$, $p<0,03$) периодах. У пенсионеров также отмечены корреляции с марганцем в III ($R=0,779$, $p<0,03$) и кадмием в IV (слабая связь) периодах. Четкие связи заболеваемости нозологией наблюдались во всех группах на протяжении анализируемого периода. Так, в довоенный период определялись корреляции с концентрацией стронция у взрослого населения ($R=0,781$, $p<0,02$), мужчин (слабая связь) и женщин ($R=0,750$, $p<0,05$), с содержанием цинка у взрослого населения ($R=0,789$, $p<0,02$) и мужчин ($R=0,797$, $p<0,003$), свинца у взрослого населения ($R=0,786$, $p<0,02$) и женщин (слабая связь). В период начала военного конфликта сохранились связи с теми же ТМ: со стронцием у взрослого населения ($R=0,797$, $p<0,002$), мужчин (слабая связь) и женщин ($R=0,792$, $p<0,007$), с цинком у взрослого населения (слабая связь) и женщин ($R=0,776$, $p<0,03$), со свинцом у женщин ($R=0,795$, $p<0,005$). В III периоде отмечались корреляции с концентрацией стронция у взрослого населения ($R=0,760$, $p<0,04$), мужчин ($R=0,771$, $p<0,03$) и женщин (слабая связь).

В период пандемии сильные связи наблюдались с содержанием стронция и свинца у мужчин (соответственно, $R=0,761$, $p<0,04$ и $R=0,753$, $p<0,05$), женщин ($R=0,777$, $p<0,03$ и $R=0,771$, $p<0,03$) и пенсионеров ($R=0,800$, $p<0,001$ и $R=0,799$, $p<0,001$). Таким образом, в условиях промышленного региона последствия военного и эпидемического дистресса усугубили неблагоприятное действие ТМ.

Выявленные зависимости подтверждаются исследованиями содержания ТМ в биомаркерах (волосы) населения.

В условиях экокризисного региона последствия стресс-индуцированных состояний усугубили неблагоприятное действие тяжелых металлов на уровни распространенности атрофии зрительного нерва у подростков (Тl, As, Al, Pb, Sr + военный + эпидемический дистресс), показатели заболеваемости и распространенности среди взрослого населения (Sr, Zn, Pb, As, Mn, Cd + военный + эпидемический дистресс).

Максимальные показатели заболеваемости и распространенности атрофии зрительного нерва во всех возрастных группах отмечаются в загрязненных районах, минимальные – в контрольном.

У лиц пенсионного возраста уровни заболеваемости и распространенности, как правило, достоверно превышают показатели остальных групп населения, что связано с возрастной зависимостью развития нозологии.

Среди подросткового и взрослого населения гендерные различия носят аналогичный характер: уровни атрофии зрительного нерва преобладают у юношей и мужчин, в первую очередь, в загрязненных районах.

У подростков наблюдается общая тенденция к росту показателей нозологии, у взрослого населения – к снижению.

V.V. Popovich, D.O. Lastkov, O.D. Gritsay

OPTIC NERVE ATROPHY IN THE POPULATION OF DONBASS IN MODERN CONDITIONS: AGE AND GENDER ASPECTS

Abstract. The aim of research was consisted in assessment of age and gender factors on morbidity and prevalence of optic nerve atrophy in population of the technogenic region under heavy metals' influence and the consequences of military and epidemic distress. The maximum levels of nosology in all groups were observed in polluted areas, the minimum – in the control. There was a tendency

to increase indicators in adolescents, to decrease in adults. Levels of optic nerve atrophy were predominated in boys and men. The consequences of stress-induced states were aggravated the adverse effect of heavy metals on pathology indicators of all population groups.

Key words: morbidity, prevalence of optic nerve atrophy, adolescents, adult population, heavy metals.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грищенко С.В., Грищенко И.С., Костенко В.С., Басенко И.Н., Евтушенко О.В., Минаков Г.Р. Современные закономерности влияния тяжелых металлов – загрязнителей окружающей среды на здоровье населения Донбасса // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2016. – Т.20, №2. – С. 26-35.
2. Грищенко С.В., Грищенко И.С., Якимова К.А., Соловьев Е.Б., Басенко И.Н., Бурмак М.С., Евтушенко О.В. Гигиеническая оценка экологических факторов окружающей среды Донбасса и их влияние на здоровье студентов медиков / В кн.: Гигиенические аспекты охраны здоровья и обучения студентов-медиков в современных условиях Донбасса: монография / Гребняк Н.П., Агарков В.И., Грищенко С.В. и др. – Луганск: Ноулидж, 2018. – 203 с.
3. Губернский Ю.Д. и др. Гигиенические аспекты сенсibilизации человека при воздействии биологических факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2005. – №6. – С. 13-15.
4. Зинченко Р.А. Разнообразие наследственной патологии в чувашской популяции // Генетическая структура и наследственные болезни чувашской популяции / под ред. Е. К. Гинтера, Р. А. Зинченко. – Чебоксары, 2006. – С. 145-187.
5. Игнатенко Г.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения эко- кризисного региона в условиях военного и эпидемического дистресса: оценка, прогноз и управление рисками дисэлементоза: монография. – Донецк: ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, 2023. – С. 35-37.
6. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др. Медико-экологические аспекты здоровья человека // Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения: взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечно-сосудистой системы: монография / под редакцией С.Т. Кохана, Г.А. Игнатенко, А.В. Дубовой; Забайкальский государственный университет. – Чита: ЗабГУ, 2021. – С. 47-60.
7. Ластков Д.О., Гапонова О.В., Госман Д.А., Остренко В.В. Тяжелые металлы как загрязнители окружающей среды: оценка риска здоровью населения // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т.28, №2. – С. 180-183.
8. 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.
9. Попович В.В., Ластков Д.О. Анализ основных причин потери зрения у взрослого населения донбасса в современных условиях / Донецкие чтения 2023: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности: материалы VIII Международной научной конференции, г. Донецк, 25-27 октября 2023 г. – Донецк, 2023. – С. 252-255.
10. Попович В.В., Ластков Д.О. Закономерности и особенности патологии зрения у подростков техногенного региона в современных условиях // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2023. – Т.27, №1. – С. 18-23.

¹В.А. Бондаревский-Колотий, ¹Д.О. Ластков, ²М.П. Романченко, ²Л.В. Скрипка,
¹М.И. Ежелева

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, И КАЧЕСТВА ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ СРЕДЫ В ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКЕ

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

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

² ФГБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Донецкой Народной Республике», г. Донецк

Реферат. Дана сравнительная гигиеническая оценка динамики показателей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и качества внутрибольничной среды в Донецкой Народной Республике в довоенный и военный периоды. В период пандемии выявляется значимый рост инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи среди госпитализированных по сравнению с довоенным временем. Противоположная зависимость отмечается в отношении инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи среди прооперированных пациентов. С началом пандемии улучшилось качество внутрибольничной среды по бактериальной обсемененности смывов, но ухудшилось по показателю стерильности. Рассмотрены основные направления повышения эффективности мониторинга и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, стерильность, локальный военный конфликт.

Современное учреждение здравоохранения представляет собой особую внутрибольничную среду, состоящую из отделений различного профиля (хирургические, терапевтические, диагностические), в которой медицинский персонал контактирует с инфекционными больными, инфицированными материалами, антибиотиками и другими факторами.

Наиболее сложной и требующей комплексного подхода, с учетом множества факторов, является проблема профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Этиологическая структура ИСМП меняется в зависимости от профиля медицинского учреждения и контингента пациентов. Эти факторы влияют на состояние здоровья не только пациентов, но и персонала учреждения здравоохранения.

Ранее проведенные исследования свидетельствуют о росте заболеваемости медицинских работников после начала во-

енного конфликта и пандемии COVID-19 [3-5]. При этом не только патогенные, но и условно патогенные микроорганизмы могут вызывать заболевания у пациентов с ослабленным иммунитетом или после длительного приема лекарственных средств (кортикостероиды, антибиотики, цитостатики) [1].

В 2016 году на борьбу с ИСМП в США было потрачено около 15 миллиардов долларов США (Forrester J., 2022). Среди пациентов, поступивших с диагнозом ИСМП, наибольший долевого вклад имели: энтероколит, вызванный *Clostridium difficile* – 56%, инфекции, связанные с хирургическими вмешательствами – 31%, инфекции, связанные с инфузией, трансфузией и лечебной инъекцией – 7%, катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей – 4% и ИВЛ-ассоциированные пневмонии – 3% [9].

В РФ продолжается рост ИСМП. Для сравнения в 2019 г. зарегистрировано 25463 случаев ИСМП (в 2016 г. – 24771 случаев).

Наибольший удельный вес в структуре ИСМП составили инфекции нижних дыхательных путей и пневмонии – 31,1% (в 2019 г. – 24,1%), инфекции в области хирургического вмешательства – 23,6% (в 2019 г. – 22,7%). Резкий рост ИСМП в 2020 г. (130803 случаев) в медицинских организациях обусловлен новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Начиная с 2014 г. основная доля в общей заболеваемости ИСМП принадлежала хирургическим и прочим стационарам, и в 2022 г. составила 34,2% от всех случаев ИСМП.

Реальное количество случаев ИСМП в учреждениях здравоохранения намного больше, на что указывает тот факт, что в 2022 году в большом числе субъектов Рос-

© В.А. Бондаревский-Колотий, Д.О. Ластков, М.П. Романченко, Л.В. Скрипка, М.И. Ежелева

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

сийской Федерации ИСМП не регистрировались [7].

Проблему ИСМП усугубляет развитие антибиотикорезистентности и устойчивости к дезинфицирующим средствам. Распространение полирезистентных штаммов отягощает течение заболеваний, в т.ч. увеличивает число койко-дней и затраты на лечение и более чем в 13% случаев является сопутствующим фактором летальности пациентов с ИСМП [2, 8].

Цель исследований – сравнительная гигиеническая оценка динамики показателей ИСМП, и качества внутрибольничной среды в Донецкой Народной Республике (ДНР) в довоенный период и различные временные отрезки после начала локального военного конфликта для реализации эффективной системы мониторинга и профилактики ИСМП.

Методы исследования

Выполнен анализ следующих основных показателей ИСМП: по абсолютному числу случаев, с расчетом интенсивных показателей на 1000 госпитализированных и 1000 прооперированных пациентов, среди родильниц и новорожденных на 1000 родов, структуры ИСМП по нозологиям, доли внутрибольничных пневмоний в инфекциях органов дыхания.

Оценка качества внутрибольничной среды включала исследования качества текущей дезинфекции (по % отклонений), качества дезрастворов (по % нестандартных), обеспеченности дезсредствами (по % от потребности), бактериальной обсемененности смывов (на условно патогенную микрофлору и стафилококк), стерильности материалов, кожи, операционного поля и рук хирургов, проведенные по общепринятым методикам МУК 4.2.2942-11 [6] в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) ДНР. Материалы и кожа считались стерильными при отсутствии роста микрофлоры во всех посевах.

Анализ проведен в течение довоенного (2012-2013 гг. – I) и военного (2014-2023 гг.) периодов. Военный период, в свою очередь, включал период активных боевых действий – переходный (2014-2016 гг. – II), стабильный – (2017-2019 гг. – III), период пандемии (2020-2021 гг. – IV) и период специальной военной операции (СВО) (2022-2023 гг. – V).

Статистическая обработка проведена с помощью лицензионного пакета прикладных программ MedStat. Различия между изучаемыми показателями проб довоенного

и военных периодов оценивались методом множественных сравнений Шеффе. Значения представлены в виде $M \pm m$ (M – выборочное среднее, m – ошибка среднего).

Результаты и обсуждение

Очевидно, что рассчитанные показатели ИСМП (табл. 1) представляют собой «надводную часть айсберга», поскольку, согласно критериям ВОЗ, минимальные показатели выявления ИСМП составляют 3-5% от числа госпитализированных и могут достигать 14-21%. Это же относится к ИСМП среди прооперированных пациентов: среднемировые показатели частоты регистрации равны 10-12 на 100 операций, но не могут быть менее 1-2.

При этом наблюдается достоверное снижение числа случаев ИСМП после начала локального военного конфликта по сравнению с довоенным периодом. В период пандемии выявляется значимый рост ИСМП среди госпитализированных по сравнению с довоенным временем. Противоположная зависимость отмечается в отношении ИСМП среди прооперированных: довоенный уровень достоверно превышает таковые в III-V периодах, что связано с ужесточением соблюдения санитарно-эпидемиологического режима.

Наибольшую опасность, как источники ИСМП, представляют медработники из числа хронических носителей и больных стертыми формами, а также длительно находящиеся в стационаре больные, которые часто являются носителями госпитальных штаммов. При этом случаи острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) среди пациентов, находящихся на лечении в отделениях соматического профиля, комиссиями по инфекционному контролю (КИК) ЛПУ не расцениваются как внутрибольничные. Гемоконтактные вирусные гепатиты (В, С, D) в структуре ИСМП фактически не выявляются (единичные случаи – в г. Донецке), группу повышенного риска представляет многочисленный медицинский персонал, работа которого связана с выполнением хирургических вмешательств, инвазивных манипуляций и контактом с кровью (хирургические, анестезиологические, реанимационные, лабораторные, диализные, гинекологические, гематологические подразделения и пр.).

С началом пандемии улучшилось качество внутрибольничной среды по бактериальной обсемененности смывов (значимо в сравнении с первыми тремя периодами), но ухудшилось – по показа-

Таблица 1.

Динамика основных показателей ИСМП и качества внутрибольничной среды в лечебно-профилактических учреждениях ДНР, М±m

Период	ИСМП. абс.	ИСМП, на 1000 госпитализированных	+ пробы смывов на УПМФ и стафилококк, %	+ пробы на стерильность, %	ИСМП, на 1000 прооперированных
I – 2012-2013	412,5±34,5**II	0,50±0,10	0,95±0,15	0,35±0,05	1,50±0,20*III,IV**V
II – 2014-2016	197,7±25,3	0,53±0,13	0,93±0,12*IV	0,20±0,00	1,13±0,38
III – 2017-2019	272,0±50,4	0,60±0,11	0,93±0,09*IV	0,20±0,06	0,53±0,09
IV – 2020-2021	291,0±10,0	0,96±0,08*I	0,35±0,05	0,45±0,05*II,III**V	0,35±0,05
V – 2022-2023	348,5±73,5	0,77±0,13	0,55±0,05	0,10±0,00	0,20±0,00

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01.

телю стерильности (достоверно по отношению к остальным военным периодам). Следует отметить, что, по результатам исследований Республиканского центра санитарно-эпидемиологической служба в III периоде, процент проб с бактериальным загрязнением смывов и на стерильность оказался в 5 раз больше среднереспубликанского уровня.

В 2018 г. (III период) наблюдался 2-кратный рост числа случаев ИСМП за счет вспышек ОРВИ, кори и ветряной оспы, в последующем снизилась заболеваемость корью, но появились паразитарные инфекции. Так, невыполнение приказа МЗ ДНР №68 от 18.01.2018 г. «Об утверждении Плана мероприятий по предупреждению распространения кори на территории Донецкой Народной Республики на 2018-2020 гг.» привело к регистрации заболевания среди медработников (либо без сведений о прививках, либо не прошедших полный курс вакцинации) в ЛПУ, обслуживавших детское население.

Обращает на себя внимание распределение случаев ИСМП «медработник – пациент» в V периоде: в 2022 г. на медработников пришлось 270 из 422 случаев ИСМП:

82,2% обусловлены COVID-19, 16,7% – бактерионосительством (80% – стафилококка, 20% – *Escherichia coli*), 0,7% – туберкулезом и 0,4% – острой кишечной инфекцией (ОКИ), в 2023 г. – 32 случая из 275 (65,6% – COVID-19, 31,3% – бактерионосительство, 3,1% – вакциноуправляемые инфекции).

Доля инфекций органов дыхания (табл. 2), постоянно преобладающая в структуре ИСМП, выросла с началом пандемии (в IV периоде достоверно по сравнению с I-II даже без учета COVID-19), при этом уменьшился удельный вес инфекций, связанных с хирургическими вмешательствами, и группы «другие нозологии». В стабильный военный период (после окончания активных боевых действий) отмечались максимальные доли ОКИ и группы «другие нозологии». Следует отметить достоверное увеличение вклада других нозологий в период СВО по сравнению с IV периодом, обусловленное максимальным удельным весом инфекций органов дыхания в период пандемии.

Динамика показателей ИСМП и качества внутрибольничной среды в военные периоды представлена в таблице 3. Доля ИСМП новорожденных в общей структуре

Таблица 2.

Структура ИСМП в лечебно-профилактических учреждениях ДНР в военные периоды, М±m, %

Период	Инфекции органов дыхания	Инфекции вследствие хирургических вмешательств	Инфекции в перинатальном периоде	ОКИ	Другие нозологии
II – 2014-2016	61,3±4,1	26,5±4,5	3,5±0,5	0,0±0,0	8,0±0,5
III – 2017-2019	56,6±2,1	21,7±5,5	2,0±1,0	1,7±0,7	18,0±6,6
IV – 2020-2021	87,3±8,7*II,III/ 78,3±1,8*II,III	7,5±5,5/13,8±0,8	3,1±2,1	0,4±0,3	1,7±0,9
V – 2022-2023	72,8±8,1/70,8±6,1	6,7±2,4/10,4±1,3	2,1±0,3/3,2±1,4	0,50±0,05/1,5±1,1	13,5±1,5**IV/ 9,8±5,3

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01; в знаменателе – удельный вес нозологий без учета COVID-19.

Таблица 3.

Динамика показателей ИСМП и качества внутрибольничной среды в лечебно-профилактических учреждениях ДНР в военные периоды, $M \pm m$

Период	ИСМП среди родильниц и новорожденных, на 1000 родов	Доля внутрибольничных пневмоний в инфекциях органов дыхания, %	Качество текущей дезинфекции, % отклонений	Качество дезрастворов, % нестандартных	Обеспеченность дезсредствами, % от потребности
II – 2014-2016	0,50±0,25	22,0±4,0	3,2±2,7	8,7±1,1	67,5±4,5
III – 2017-2019	1,20±0,67	21,5±1,5	1,1±0,6	10,3±1,1 ^{*v}	71,5±4,5
IV – 2020-2021	1,45±0,05	30,3±3,3	0,80±0,05	7,8±0,4	93,7±3,2 ^{*I,II}
V – 2022-2023	1,95±0,45	46,4±12,3	0,6±0,1	3,2±1,0	91,7±1,6 ^{*I,II}

Примечание: * – $p < 0,05$.

всех пациентов составляла 4,0-6,8% в IV периоде и 4,3-6,6% в период СВО. В последние годы наблюдается рост удельного веса внутриутробных инфекций новорожденных, что может свидетельствовать о гипердиагностике или о возможном сокрытии случаев ИСМП у новорожденных под диагнозом «внутриутробная инфекция». С началом пандемии наблюдается рост числа случаев ИСМП среди родильниц и новорожденных, а также доли внутрибольничных пневмоний в структуре инфекций органов дыхания. Учитывая небольшой (менее четверти до IV периода) удельный вес пневмоний среди инфекций органов дыхания, можно говорить о недостаточном выявлении ИСМП, вызванных госпитальными штаммами.

По данным изучения резистентности основных возбудителей гнойно-воспалительных инфекций в 2021 г. выявляемость устойчивых штаммов микроорганизмов (стафилококк, стрептококк, энтерококк, клебсиелла, синегнойная палочка и др.) составила от 25,0 до 56,7%.

Исследования на носительство MRSA методом полимеразной цепной реакции показали наличие 20-25% таковых среди медработников.

Анализ материалов проверок ЛПУ свидетельствует, что при длительной эксплуатации стерилизационного оборудования объем бактериологического и химического контроля за качеством его работы недостаточен. Необходимо отметить негативную тенденцию к снижению количества заложенных бактериологических тестов при увеличении химических, поскольку только бактериологический контроль может дать достоверную информацию о соблюдении параметров стерилизации, контролем с химическими индикаторами этого достичь невозможно.

На этом фоне (изношенность оборудо-

вания, отсутствие бактериологического и химического контроля) количество проб на стерильность материалов и медицинского инструментария в учреждениях здравоохранения уменьшается. Также снижается количество исследований по контролю за качеством текущей дезинфекции. Недостаточны объемы исследований дезинфекционных растворов на соответствие нужной концентрации. Вместе с тем, последние годы возросло качество текущей дезинфекции: снизился процент отклонений и нестандартных концентраций дезрастворов (в V периоде достоверно по сравнению с III). Это обусловлено лучшей обеспеченностью ЛПУ дезсредствами – в IV-V периодах значимо выше, чем во II-III. Контаминация дезсредств и антисептиков на протяжении всех военных периодов колебалась в пределах 0,70-0,75%.

Для реализации эффективной системы мониторинга ИСМП, профилактических и противоэпидемических мероприятий следует устранить выявленные недостатки в работе КИК ЛПУ. Необходимо проводить оперативный и ретроспективный анализы ИСМП, рассчитывать фоновые показатели внутрибольничной заболеваемости, предусмотренные нормативными документами, поскольку недостаточное выявление ИСМП не позволяет изучить циркулирующие внутрибольничные штаммы, оценить формирование антибиотикорезистентности, что снижает качество оказания медицинской помощи, не позволяет проводить рациональную антибиотикотерапию. Комиссии должны включать в планы своей работы вопросы иммунопрофилактики, увеличить охват медицинских работников вакцинацией против кори, краснухи, дифтерии, столбняка, вирусного гепатита В, гриппа, контролировать своевременность проведения соответствующих ревакцинаций.

**DYNAMICS OF INDICATORS OF HEALTHCARE-
ASSOCIATED INFECTIONS AND QUALITY OF THE
HOSPITAL ENVIRONMENT IN THE DONETSK
PEOPLE'S REPUBLIC**

Abstract. *A comparative hygienic assessment of the dynamics of indicators of healthcare-associated infections and the quality of the hospital environment in the Donetsk People's Republic in the pre-war and wartime periods is given. During the pandemic period, a significant increase in healthcare-associated infections among hospitalized patients compared to the pre-war period is revealed. With the beginning of the pandemic, the quality of the hospital environment improved in terms of bacterial contamination of flushes, but deteriorated in terms of sterility. The main directions of improving the effectiveness of healthcare-associated infections monitoring and prevention are considered.*

Key words: *healthcare-associated infections, sterility, local military conflict.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Атакишизаде С.А., Караев З.О. Этиологические факторы внутрибольничных инфекций // Биомедицина. – 2015. – №4. – С. 8-11.
2. Белый Ю.Ф., Фиалкина С.В., Троицкий В.И. Роль токсинов в патогенности *Clostridium difficile* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №12(160). – С. 4-10.
3. Бондаревский-Колотий В.А. Особенности и закономерности заболеваемости медицинских работников, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т.31, №1. – С. 79-83.
4. Бондаревский-Колотий В.А., Ластков Д.О., Сихарулидзе А.Г., Щербина Ю.В. Динамика бактериального загрязнения воздушной среды многопрофильной больницы Донбасса в современных условиях // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2023. – Т.27, №4. – С. 254-256.
5. Ежелева М.И., Ластков Д.О. Анализ заболеваемости и условий труда медицинских сестер хирургического и терапевтического профиля // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2018. – Т.22, №2. – С. 8-13.
6. Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях: методические указания МУК 4.2.2942—11 / Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – Москва, 2011. – 12 с.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Москва, 2023. – 368 с.
8. Юдин С.М., Русаков Н.В., Грицюк О.В., Курбатова И.В., Федец З.Е. и др. Определение антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделенных при проведении производственного контроля в медицинских организациях стационарного типа / Сысинские чтения – 2020: материалы I Национального конгресса с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды : сборник тезисов, г. Москва, 19-20 ноября 2020 г. – Москва: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью», 2020. – С. 422-426.
9. Forrester J.D., Maggio P.M., Tennakoon L. Cost of Health Care-Associated Infections in the United States // Journal of Patient Safety. – 2022. – Vol.18, №2. – P. 477-479.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СОСУДОВ В ПРОЦЕССЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

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

Кафедра внутренних болезней №4

²Республиканский центр профпатологии и реабилитации МЗ ДНР

Реферат. Цель работы заключалась в анализе параметров эндотелиальной функции сосудов у гипертензивных пациентов молодого возраста на фоне проведения сеансов интервальной нормобарической гипокситерапии.

Пациенты были ознакомлены с целью и дизайном исследования и добровольно подписали информированное согласие на участие в проекте. Под наблюдением находились 84 человека на этапах формирования АГ в возрасте от 23 до 45 лет (в среднем $35,1 \pm 0,14$ лет). Контрольную группу составил 31 практически здоровый пациент. Группы больных и здоровых не различались между собой по возрасту и полу. Пациентам 2-ой группы наблюдения, кроме аналогичного медикаментозного лечения, проводили ежедневные 20-ти дневные сеансы интервальной нормобарической гипокситерапии по стандартной методике при помощи установки «Био-Нова 204AF» (производство научно-технического объединения «Био-Нова», Российская Федерация). При помощи иммуноферментного анализа изучали сывороточные уровни эндотелина 1, тромбксана A2, простагландина I2 и циклического гуанозинмонофосфата. Сеансы гипокситерапии проводили по общепринятой 15 дневной методике. Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа.

Нарушения эндотелиальной функции сосудов у больных молодого возраста с артериальной характеризуются достоверным повышением параметров в крови тромбксана A2 и угнетением секреции NO. Гипертромбксанемия является дополнительным фактором риска коронарного тромбоза. Гипокситерапия является одним из простых немедикаментозных методов, основывающимся на физиологической регуляции эндотелиальной функции сосудов. Ее применение на начальных этапах формирования гипертензивного синдрома позволяет проводить немедикаментозную коррекцию эндотелиальной функции сосудов.

Ключевые слова: эндотелиальная функция сосудов, интервальная нормобарическая гипокситерапия, гипертензивные пациенты молодого возраста.

В основе формирования артериальной гипертензии (АГ) у лиц молодого возраста лежит комплекс тесно переплетенных и взаимно усугубляющихся кардиоваскулярных расстройств, развивающийся в результате нарушений нейроэндокринной и сосудистой регуляции. Одним из важнейших этапов формирования гипертензивного синдрома у лиц молодого возраста является нарушение эндотелиальной функции сосудов (ЭФС), клиническими следствиями которого является доминирование спастических сосудистых реакций над процессами артериодилатации.

Нарушения реологических свойств крови закономерно участвуют в патогенетических построениях у больных с сердечно-сосудистой патологией, а вязкость крови самым тесным образом связана с ЭФС, процессами вазоконстрикции/вазодилатации [7].

Цель исследования заключалась в анализе параметров ЭФС у гипертензивных пациентов молодого возраста на фоне проведения сеансов интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ).

Методы исследования

Под наблюдением находились 84 человека на этапах формирования АГ в возрасте от 23 до 45 лет (в среднем $35,1 \pm 0,14$ лет). Контрольную группу составил 31 практически здоровый пациент. Группы больных и здоровых не различались между собой по возрасту и полу.

Гипертензивным пациентам проводили ежедневные 15-ти дневные сеансы ИН-

БГТ по стандартной методике при помощи установки «Био-Нова 204AF» (производство научно-технического объединения «Био-Нова», Российская Федерация).

Иммуноферментным методом в плазме крови изучали уровни эндотелина 1 (ET1), тромбосана A2 (TxA2), простагландин I2 (Pgl2) и циклического гуанозинмонофосфата (GMP) (райдер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur», Франция, наборы «ProCon», Россия и «Amercham pharmacia biotech», Великобритания).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США).

Результаты и обсуждение

В формировании гемодинамических нарушений при патологии сердца и сосудов значительную роль играют изменения микромеханических свойств эритроцитов и тромбоцитов, их адгезивной, деформационной и агрегационной способностей. При этом форма клеток, является ключевым моментом поддержания структуры движущейся крови, а нарушение этих параметров приводит к повышению вискозных свойств данной биологической жидкости, формированию микроциркуляторного блока, депонированию и шунтированию крови, развитию тканевой гипоксии [1]. В местах поврежденной стенки сосудов происходит адгезия тромбоцитов путем взаимодействия коллагена, фактора Виллебранда и фибронектина с рецепторами на тромбоцитах. Активированные тромбоциты высвобождают аденозиндифосфат, тромбоцитарный фактор роста, фибриноген, TxA2, вазоактивные амины и эндопероксидазы, стимулирующие спазм коронарных и периферических сосудов [9].

Поражение артерий всегда взаимосвязано с ЭДС в виде своеобразного дисбаланса между вазоконстрикторными и вазодилаторными системами [8]. В последние годы проблема ЭДС в патогенезе заболеваний сердца и сосудов приобретает особую актуальность, а нарушения функции эндотелия являются первым шагом, предшествующим появлению структурных изменений в сосудистой стенке. Структурные и функциональные свойства эндотелия реагируют на различные локальные и системные стимулы, осуществляя барьерную,

гемостатическую, реологическую, транспортную и репаративную функции [4].

Нарушения ЭФС у больных проявляются достоверным по сравнению со здоровыми, повышением параметров в крови ET1, TxA2 и снижением уровней Pgl2 и оксида азота (NO). Содержание в сыворотке крови GMP у больных было идентичным здоровым ($p>0,05$) (табл.).

Таблица.

Показатели ЭФС у больных до и после ИНБГТ, и у здоровых ($M\pm m$)

Показатели	Группы обследованных		Этапы обследования
	здоровые (n=31)	больные (n=84)	
ET1, пг/мл	4,00±0,12	4,80±0,05 ¹	I
		4,30±0,03 ²	II
TxA2, нг/мл	7,80±0,51	11,70±0,83 ¹	I
		11,00±0,12 ¹	II
Pgl2, нг/мл	72,10±3,55	60,00±3,45 ¹	I
		60,4±2,1 ¹	II
NO, ммоль/л	5,10±0,07	3,60±0,04 ¹	I
		4,90±0,02 ²	II
GMP, пмоль/мл	11,10±0,23	11,60±0,18	I
		11,00±0,13	II

Примечание: 1. Этапы обследования: I – исходно, II – через 15 дней; 2.1 – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны; 2 – различия между аналогичными показателями до и после лечения статистически достоверны.

По результатам ANOVA/MANOVA, на интегральное состояние ЭФС оказывают достоверное влияние возраст больных ($WR=1,29$, $p=0,023$), дисгормональный вариант и тип гипертензивного синдрома (соответственно $WR=2,37$, $p=0,029$ и $WR=12,49$, $p<0,001$).

Выполненный ANOVA свидетельствует о том, что показатели в сыворотке крови NO и GMP мало определяются отдельными клиническими проявлениями гипертензивного синдрома. В свою очередь, уровень ET1 зависит от характера АГ ($D=8,69$, $p<0,001$) и значений систолического артериального давления (сАД) ($D=7,65$, $p<0,001$), содержание TxA2 – от наличия неврологической симптоматики (агрессивность, тревожность, страх) ($D=1,70$, $p=0,042$), сАД ($D=3,82$, $p<0,001$), квадратического вегетативного индекса Кердо (КВИК) ($D=1,73$, $p=0,037$) и степени вегетативных расстройств ($D=2,97$, $p<0,001$), концентрация Pgl2 – от преобладания дисгормональных механизмов формирования гипертензивного синдрома (соответ-

ственно $D=1,69$, $p=0,038$ и $D=2,05$, $p=0,008$), тяжести эндотелиальной дисфункции (ТЭДС) – от наличия астено-невротического синдрома ($D=2,77$, $p=0,046$). Интегральный эндотелиальный показатель (ИЭП) тесно связан с КВИК ($D=2,10$, $p=0,020$), который отражает не направленность, а выраженность вегетативной вазотонии (дистонии). По нашему мнению, параметры КВИК >1000 у.е. свидетельствуют о выраженной ЭДС у лиц молодого возраста с гипертензивным синдромом. Как демонстрирует корреляционный анализ, с возрастом больных уменьшаются значения в крови ET1 ($r=-0,259$, $p=0,012$) и Pgl2 ($r=-0,249$, $p=0,016$). Показатели САД прямо коррелируют с уровнем ET1 ($r=+0,553$, $p<0,001$) и ТЭДС ($r=+0,260$, $p=0,011$), РАД – с ET1 ($r=+0,282$, $p=0,006$) и TxA2 ($r=+0,273$, $p=0,008$), Pgl2 и GMP – обратно с КВИК (соответственно $r=-0,276$, $p=0,007$ и $r=-0,245$, $p=0,017$) и степенью вегетативных расстройств ($r=-0,304$, $p=0,003$ и $r=-0,258$, $p=0,014$). В этой связи присутствие и тяжесть вегетативных расстройств отражают параметры Pgl2 <15 нг/мл и GMP <10 пмоль/мл.

Тип и тяжесть течения гипертензивного синдрома определяют показатели в крови простациклинемии (соответственно $D=6,16$, $p=0,015$ и $D=3,71$, $p=0,028$), уровни САД и периферического сосудистого сопротивления (ПСС) – значения нитритемии ($D=2,98$, $p=0,001$; $D=2,50$, $p=0,001$; $D=8,98$, $p=0,004$), вариант вазотонии и развитие диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) – концентрация GMP ($D=3,27$, $p=0,043$ и $D=7,93$, $p=0,006$), изменения аортального и митрального сердечных клапанов – параметры тромбоксанемии (соответственно $D=8,07$, $p=0,006$ и $D=5,09$, $p=0,026$). Содержание ET1 в сыворотке крови участвует в патогенетических построениях АГ у молодых, способствуя нарушениям возбудимости миокарда ($D=9,70$, $p=0,003$), появлению наджелудочковой экстрасистолической аритмии ($D=5,80$, $p=0,018$), увеличению размеров камер сердца ($D=9,53$, $p=0,003$), в первую очередь полости левого предсердия, гипертрофии миокарда левого желудочка и левого предсердия (соответственно $D=10,44$, $p=0,002$ и $D=4,62$, $p=0,034$). В этой связи необходимо дать некоторые комментарии.

Экспрессия препро-ЕТ и усиление высвобождения активного пептида стимулируют синтез и высвобождение ангиотензина-2, провоспалительных цитокинов, катехоламинов, вазопрессина, тромбина, L-аргинина, а также иных гуморальных

факторов и механизмов, принимающих непосредственное либо опосредованное участие в формировании гипертензивного синдрома на ранних этапах его развития у лиц молодого возраста.

При низких концентрациях ET1 оказывает вазодилатирующее влияние, а в высоких – вазоконстрикторное. Эффекты ET1 реализуются посредством двух типов рецепторов – ETA и ETB, причем первые способствуют сужению сосудов, тогда как стимуляция вторых приводит к высвобождению NO и вазодилатации [2]. ET1 способен повышать синтез альдостерона и вазопрессина, индуцировать временную вазодилатацию, связанную с повышением высвобождения NO из эндотелиальных клеток.

Вазоактивные гормоны противоположной направленности (вазодилататоры NO и Pgl2) опосредуют контроль тонуса артериол и капилляров. Гиперкальциемия при кардиальной патологии может способствовать активации внутриклеточного кальция (в цитозоле), что является важным звеном в сосудосуживающем действии TxA2 через усиление гормональной стимуляции синтеза данного эйкозаноида ET1 на фоне угнетения активности Pgl2-синтетазы.

В организме человека существуют множественные механизмы регуляции гемодинамического гомеостаза за счет прессорно-депрессорных систем, которые обеспечивают постоянство и пластичность САД и периферического сосудистого сопротивления [5]. Под влиянием дисбаланса воздействия Pgl2 и TxA2 это динамическое равновесие начинает видоизменяться, сдвигаясь в сторону превалирования гипертромбоксанемии и определяя в последующем повышение артериального давления. Изменение равновесия между синтезируемым сосудистой стенкой Pgl2 и тромбоцитами TxA2 в сторону последнего способствует агрегации тромбоцитов и тромбообразованию [6]. Дисбаланс в продукции вазодилататора простациклина и вазоконстриктора тромбксана может возникать вследствие как повреждения, так и дисфункции почечных эндотелиоцитов [7].

NO является физиологическим антагонистом ET1, который оказывает на гладкомышечные клетки сосудистой стенки антипролиферативное действие, выступает как антиатерогенный и антитромботический фактор. Отсутствие вазоконстрикторного влияния ET1 является фактором продукции NO, а потенцирование синтеза

NO ослабляет тонические влияния ET1 вследствие снижения его концентрации в крови [8]. Доказано, что NO подавляет адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов, осуществляет угнетение экспрессии рецепторов FcR1 и FcRII IgG на их поверхности, стимулирует выделение первичных цитокинов из эндотелия [9].

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

Механизмы адаптации к гипоксии включают активацию легочной и особенно альвеолярной вентиляции, перестройку легочного и системного кровообращения, ресинтез гемоглобина, активизацию тканевых механизмов утилизации кислорода и антиоксидантных систем [1].

Снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе влияет на сосудистую стенку, вызывая расширение периферических сосудов, преимущественно среднего калибра и артериол [2]. Выявлен рост капилляризации тканей и увеличение капиллярной сети (неоангиогенез) у экспериментальных животных и людей при длительном проживании в атмосфере с пониженным парциальным давлением кислорода [3].

Гипокситерапия сопровождается специфическими приспособленными изменениями в организме человека (повышением неспецифической резистентности, переносимости тканевой гипоксии, улучшением регуляции системной и регионарной гемодинамики и микроциркуляции, оптимизацией состояния нейроэндокринной системы, газотранспортной функции крови) [4]. При этом повышается общая резистентность и защитные реакции организма; улучшается нервно-рефлекторная регуляция сосудистого тонуса; активизируется коллатеральное кровообращение; изменяются реологические свойства крови; снижается и стабилизируется как внутричерепное, так и системное артериальное давление; устраняются застойные явления в системе кровообращения головного мозга; облегчается работа сердечной мышцы; интенсифицируется периферическое кровообращение; поддерживается объемный кровоток в конечностях на максимально возможном уровне; повышается

эффективность доставки кислорода на периферию в результате адаптивных сдвигов в системе микроциркуляции [5].

Активность компенсаторных механизмов в условиях гипоксии направлена на: активацию легочной и альвеолярной вентиляции (увеличение дыхательного объема, частоты дыхания, легочного и миокардиального неоангиогенеза) уменьшение артериальной гипоксемии; поддержку скорости транспорта кислорода и кислородной емкости для обеспечения адекватного кислородного запроса тканей; оптимизацию функционирования симпатoadrenalовой системы; увеличение мощности системы транспорта, захват и утилизации кислорода и субстратов энергообеспечения; изменение метаболизма липидов и липопротеидов [1].

При адаптации к гипоксии происходит снижение синтеза инсулина и уменьшение инсулиновой реакции на введение глюкозы за счет активации синтеза инсулиновых рецепторов и повышение чувствительности тканей к инсулину, что очень важно у лиц с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и нарушением толерантности к углеводам. За счет снижения синтеза ренина достигается некоторое понижение АД.

При адаптации к гипоксии, увеличение васкуляризации обусловлено не только «раскрытием» ранее не функционирующих микрососудов, но и их новообразованием. Формирование новых капилляров и снижение сопротивления сосудистого русла наблюдается уже через две недели прерывистой адаптации к барокамерной гипоксии [2]. При капиллярскопии отмечается уменьшение периваскулярной отеки, увеличение плотности капилляров, уменьшение сладж-феномена, поскольку данный механизм противодействует формированию прежде всего микроваскулярных осложнений [6]. Микроциркуляторные изменения на фоне ИНБГТ являются наиболее устойчивыми и наблюдаются даже через три месяца после окончания гипокситерапии [8].

По мере развития адаптации, в кровеносных сосудах увеличивается экспрессия гена NO-синтазы, что делает адаптацию долгосрочной [3]. Именно этот механизм лежит в основе отсроченного эффекта гипокситерапии после ее прекращения.

Показано, что периодическая гипоксия способствует превращению латентной формы трансформирующего фактора *fi* в активную. Активация его является условием увеличения концентрации фактора роста

эндотелия и, соответственно, восстановления его функции и стимуляции ангиогенеза [5]. Исследованиями последних лет показано, что вазодилатация и увеличение капиллярного кровотока на фоне гипоксии также способствуют физиологическому ангиогенезу [4]. В результате, капиллярная васкуляризация некоторых органов может увеличиться в несколько раз.

У больных АГ с гиперкинетическим типом кровообращения на фоне ИНБГТ снижение АД происходит преимущественно за счет уменьшения сердечного выброса, а у больных с гипокинетическим типом – преимущественно за счет снижения периферического сосудистого сопротивления [4]. У пациентов с эукинетическим типом кровообращения оба механизма представлены примерно в равной степени [6].

Таким образом, нарушения ЭФС у больных молодого возраста с АГ характеризуются достоверным повышением параметров в крови ТхА2 и угнетением NO. Гипертромбоксанемия является дополнительным фактором риска коронарного тромбоза. ИНБГТ является одним из простых немедикаментозных методов, основывающимся на физиологической регуляции эндотелиальной функции сосудов. Ее применение на начальных этапах формирования гипертензивного синдрома позволяет проводить немедикаментозную коррекцию ЭДС.

I.V. Mukhin, E.N. Kosheleva, L.A. Vasyakina

CHANGES IN VASCULAR ENDOTHELIAL FUNCTION DURING INTERVAL NORMOBARIC HYPOXYTHERAPY IN YOUNG HYPERTENSIVE PATIENTS

Abstract. The aim of the paper was to analyze the parameters of vascular endothelial function in young hypertensive patients during interval normobaric hypoxic therapy sessions.

The patients were familiarized with the purpose and design of the study and voluntarily signed informed consent to participate in the project. We observed 84 people at the stages of hypertension formation aged 23 to 45 years (average 35.1 ± 0.14 years). The control group consisted of 31 practically healthy patients. The groups of patients and healthy people did not differ in age and gender. In addition to similar drug treatment, patients of the 2nd observation group underwent daily 20-day sessions of interval normobaric hypoxic therapy according to the standard method using the Bio-Nova 204AF device (manufactured by the Bio-Nova Scientific and Technical Association, Russian Federation). Using enzyme immunoassay, serum levels of endothelin 1, thromboxane A2, prostaglandin I2 and cyclic guanosine monophosphate were studied.

Hypoxotherapy sessions were conducted according to the generally accepted 15-day method. Statistical processing of the obtained research results was carried out using computer variational, correlation, nonparametric, one- (ANOVA) and multifactorial (ANOVA/MANOVA) analysis of variance.

Disorders of vascular endothelial function in young patients with arterial hypertension are characterized by a significant increase in thromboxane A2 parameters in the blood and inhibition of NO secretion. Hyperthromboxanemia is an additional risk factor for coronary thrombosis. Hypoxotherapy is one of the simple non-drug methods based on the physiological regulation of vascular endothelial function. Its use at the initial stages of hypertensive syndrome formation allows for non-drug correction of vascular endothelial function.

Key words: vascular endothelial function, interval normobaric hypoxic therapy, young hypertensive patients.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения: взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечно-сосудистой системы // Забайкальский государственный университет. – Чита, 2021. – С. 231-231.
2. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – №4. – С. 73-80.
3. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др. Медико-экологические аспекты здоровья // Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. – 2021. – №2(22). – С. 18-38.
4. Мухин И.В., Николенко В.Ю., Игнатенко Г.А. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита (обзор литературы) // Нефрология. – 2003. – №1. – С. 41-45.
5. Филиппов А.Е., Ханджян А.М., Солодухин К.А. Дисфункция эндотелия и факторы риска при ишемической болезни сердца // Клин. мед. – 2006. – №2. – С. 28-32.
6. Dunor P., To F., Alm R., Gonyalves I. Gonyalves Immune responses against fibronectin modified by lipoprotein oxidation and their association with cardiovascular disease // J. Intern. Med. – 2016. – Vol.5. – P. 593-603.
7. Filep J.G. Endogenous endothelin modulates blood pressure, plasma volume,

- and albumin escape after systemic nitric oxide blockade // Hypertension. – 2007. – Vol.30. – P. 22-28.
8. *Heitzer T.* Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity // Atherosclerosis. – 2009. – Vol.1. – P. 177-180.
9. *Luscher T.F., Barton M.* Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs // Circulation. – 2007. – Vol.102. – P. 2434-2440.

А.В. Дубовая, Ю.В. Науменко, Ю.В. Каменева, Э.С. кызы Махмудова, С.С. Шлыкова

ГИПОКСИТЕРАПИЯ КАК МЕТОД УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ЛАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

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

Кафедра педиатрии №3

Реферат. Цель работы – улучшение качества жизни подростков с эссенциальной лабильной артериальной гипертензией путем включения в комплекс немедикаментозных мероприятий интервальной нормобарической гипокситерапии. Проведена оценка качества жизни 44 подростков (21 пациент в подгруппе 1, 23 чел. – в подгруппе 2) с эссенциальной лабильной артериальной гипертензией до начала лечения и 45 здоровых сверстников с использованием международного валидизированного опросника Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL 4.0). Пациенты подгруппы 1 получали немедикаментозные методы коррекции артериальной гипертензии наряду с 10-дневным курсом интервальной нормобарической гипокситерапии. Подростки из подгруппы 2 получали только немедикаментозную коррекцию артериальной гипертензии.

До начала реабилитации у подростков обеих подгрупп выявлено статистически значимое снижение физического, психоэмоционального и общего компонентов качества жизни ($p < 0,0001$) в сравнении с контрольной группой. После немедикаментозного лечения и 10-дневного курса нормобарической гипокситерапии у подгруппы 1 выявлены более высокие статистически значимые ($p < 0,0001$), чем у пациентов из подгруппы 2, показатели качества жизни. У пациентов основной группы, получавшей курс нормобарической гипокситерапии, отмечено статистически значимое повышение всех исследуемых компонентов качества жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, качество жизни, интервальная нормобарическая гипокситерапия, подростки.

Учитывая рост распространенности повышенного артериального давления (АД) среди детей и подростков во всем мире, изучение методов немедикаментозной коррекции артериальной гипертензии (АГ), к которым относится интервальная нормобарическая гипокситерапия (ИНГТ), является первостепенным, своевременным и актуальным. В структуре сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) лиц подросткового возраста лидирующую позицию занимает именно АГ, распростра-

ненность которой по данным Всемирной организации здравоохранения достигает 18-20% [1]. Несмотря на многочисленные достижения современной кардиологии, в настоящее время не удается достичь снижения уровней заболеваемости, инвалидизации и смертности от ССЗ. Профилактика возникновения, раннее выявление АГ, рациональное использование немедикаментозных и медикаментозных методов лечения, устранение факторов риска, коррекция дисэлементоза играют важную роль в решении важной проблемы здравоохранения – улучшении качества жизни (КЖ) подростков [6].

Основной целью лечения АГ у подростков является устойчивое снижение АД с целью предупреждения ранних и поздних кардиоваскулярных осложнений, обеспечения лучшего КЖ пациента, а также профилактики гипертонических кризов и поражения органов-мишеней или обратного развития уже имеющихся изменений [4]. Параллельной задачей, решаемой в ходе лечения АГ, является коррекция других кардиоваскулярных факторов риска (ожирения, дислипидемии, курения, гиподинамии) и сопутствующих состояний (метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета (СД)), способствующих поддержанию повышенного АД [3, 7].

Так как АГ у подростков носит преимущественно лабильный характер, изменения органов-мишеней обратимы, а симпатoadреналовая система играет важную роль в ее развитии, основным принципом ведения пациентов является максимальное использование немедикаментозных методов лечения [5]. При наличии повышенного давления у подростка медикаментозная терапия не рекомендуется. При наличии гипертензии 1-й степени и отсутствии дополнительных факторов риска рекомендуется преимущественное использование немедикаментозных методов

© А.В. Дубовая, Ю.В. Науменко, Ю.В. Каменева,
Э.С. кызы Махмудова, С.С. Шлыкова

© Архив клинической и
экспериментальной медицины, 2024

коррекции, и лишь при их неэффективности в течение 6-12 месяцев назначается фармакологическая терапия.

При выявлении у подростка стабильной АГ 1-й степени и трех или более факторов риска ССЗ (гиподинамии, ожирения, дислипидемии, курения), признаков поражения органов-мишеней, АГ 2-й степени немедикаментозные методы лечения назначаются совместно с медикаментозной терапией.

Резкий рост распространенности АГ во всем мире связан с прогрессирующим увеличением числа подростков с избыточной массой тела и ожирением. Индекс массы тела является важным фактором, который определяет значение уровня АД. Изменение образа жизни подростка (диетотерапия, физические упражнения, снижение уровня стресса) приводит как к снижению массы тела, так и к обратному развитию кардиометаболических нарушений (инсулинорезистентность, дислипидемия), снижению уровня АД [10].

В связи с отрицательной динамикой инвалидизации и смертности от ССЗ, расширяется интерес к альтернативным лечебным и профилактическим подходам, одним из которых является ИНГТ [2, 8]. За несколько десятилетий был накоплен обширный объем информации, который доказывает ряд положительных эффектов ИНГТ, которые уменьшают выраженность клинических проявлений ССЗ и улучшают прогноз ССЗ [9].

Изменения сердечно-сосудистой системы при гипоксии обусловлены активацией симпатической нервной системы и включают увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышение сердечного выброса, усиление эндотелий-зависимой и опосредованной оксидом азота (NO) периферической вазодилатации, улучшение функции эндотелия, уменьшение вязкости крови, снижение АД, увеличение сродства гемоглобина к кислороду [6].

Цель исследования – улучшение качества жизни подростков с эссенциальной лабильной артериальной гипертензией путем включения в комплекс немедикаментозных мероприятий интервальной нормобарической гипокситерапии.

Методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 89 подростков (36 мальчиков и 53 девочки) в возрасте от 12 до 17 лет с впервые выявленной эссенциальной лабильной АГ. Средний возраст подростков составил

14,00±0,37 лет.

У подростков, находившихся под нашим наблюдением, был исключен вторичный генез АГ, а также поражение органов-мишеней по совокупности клинико-лабораторных данных. Пациентам с диагнозом эссенциальная (первичная) лабильная АГ не проводилась антигипертензивная терапия, применялись только методы немедикаментозной коррекции.

В основную группу исследования вошли 44 подростка (20 мальчиков и 24 девочки), в контрольную группу вошли 45 здоровых сверстников (23 мальчика и 22 девочки). Основная группа была разделена на 2 подгруппы: подгруппа 1 (n=21) и подгруппа 2 (n=23). Подгруппа 1 получила 10-дневный курс ИНГТ в комплексе немедикаментозных методов лечения: модификация образа жизни (рациональный режим дня с достаточным ночным сном (8-10 часов) и обязательным дневным отдыхом, ограничение работы за компьютером, ежедневные прогулки на свежем воздухе), диетотерапия, ограничение употребления поваренной соли до 6 г в сутки, как минимум получасовые динамические (аэробные) нагрузки умеренной интенсивности 3-5 раз в неделю. Всем пациентам с эссенциальной лабильной АГ было проведено психологическое консультирование, даны рекомендации по снижению уровня стресса. Подросткам с избыточной массой тела была обеспечена консультация эндокринолога, подобран комплекс мер по ее снижению. Подгруппа 2 (n=23) получала только немедикаментозную терапию АГ, без проведения курса ИНГТ.

До начала лечения подростков с АГ и после его завершения проведена оценка КЖ с использованием русскоязычной версии международного общего опросника PedsQL™ 4.0 Generic Core для детей 8-12 лет и 13-18 лет. Статистическая обработка материалов проведена с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Поскольку проверка выборки на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка показала, что распределение признаков отличалось от нормального, для дальнейшей работы с полученными данными использовали непараметрические методы. Количественные данные описаны в виде значений средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), а также медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Анализ результатов исследования выполнен с помощью пакета программного обеспечения Microsoft

Excel из комплекса программного обеспечения пакета Microsoft Office и программного пакета для статистического анализа STATISTICA.

Согласно опроснику, проводилось изучение физического, эмоционального, социального и ролевого функционирования. Опросник состоял из 23 вопросов, которые были объединены в следующие шкалы: физическое функционирование (8 вопросов), эмоциональное функционирование (5 вопросов), социальное функционирование (5 вопросов), ролевое-школьное функционирование (5 вопросов). Общее количество баллов для всех модулей рассчитывалось по 100-балльной шкале после процедуры шкалирования: чем выше итоговая величина, тем лучше качество жизни ребенка.

Родители (официальные представители) пациентов получили полную информацию о характере исследования и дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Им были предоставлены исчерпывающие ответы на все возникающие вопросы.

Результаты и обсуждение

Качество жизни подростков с АГ подгруппы 1 до начала лечения, согласно опросу пациентов, было ниже по всем изучаемым параметрам, чем контрольной: физический компонент составил 68,2 (8,2) б., психосоциальный компонент – 68,3 (9,8) б., общий уровень КЖ – 68,2 (8,3) б. Качество жизни пациентов подгруппы 2 до начала лечения также было статистически ниже, чем контрольной: физический компонент – 72,2 (10,4) б., психосоциальный компонент – 71,5 (8,5) б., общий балл – 72,1 (8,0) б. Дети из группы контроля, в отличие от пациентов с АГ, имели статистически зна-

чительно ($p < 0,0001$) более высокие показатели КЖ: физический компонент составил 83,1 (3,9) б., психосоциальный компонент – 76,5 (3,5) б., общий уровень – 78,8 (2,7) б. (табл. 1).

После немедикаментозного лечения и 10-дневного курса ИНГТ у подгруппы 1 выявлены более высокие статистически значимые ($p < 0,0001$), чем у пациентов из подгруппы 2 (только немедикаментозное лечение, без курса ИНГТ), показатели физического компонента (83,2 (3,6) б. и 72,4 (5,1) б. соответственно), психосоциального компонента (75,9 (3,4) б. и 72,5 (2,9) б.) и общего уровня КЖ (78,4 (2,3) б. и 72,4 (2,7) б.).

После немедикаментозного лечения и 10-дневного курса ИНГТ физический компонент качества жизни подростков вырос на 21,9% и достиг уровня контрольной группы (83,2 (3,6) б. и 83,1 (3,9) б.). Общий психосоциальный компонент подгруппы 1 вырос на 11,1%, в основном за счет показателя качества жизни по шкале «Ролевое-школьное функционирование» (на 16,9%). Общий балл КЖ подгруппы 1 вырос на 14,9%.

Все подростки после проведения 10 сеансов ИНГТ отмечали нормализацию эмоционального фона в виде снижения уровня тревожности, улучшения сна, настроения, увеличения двигательной активности, улучшения школьной успеваемости. Неприятных ощущений при применении ИНГТ не выявлено.

Таким образом, у пациентов с эссенциальной лабильной АГ отмечается снижение уровня КЖ, в том числе его физического, психосоциального и общего компонентов, в сравнении со здоровыми сверстниками. Показана эффективность применения ИНГТ у подростков с эссен-

Таблица.

Динамика показателей качества жизни детей с АГ по оценке самих пациентов (М (SD))

Качество жизни по опроснику PedsQL™ 4.0 Generic Core	Основная группа (n=44)				Контрольная группа (n=45)
	подгруппа 1 (n=21)		подгруппа 2 (n=23)		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Физическое функци- онирование	68,2 (8,2) [68,8; 65,6; 71,1]	83,2 (3,6) [81,3; 81,3; 84;4]	72,2 (10,4) [68,8; 65,6; 80,3]	72,4 (5,1) [71,9; 68,8; 75,0]	83,1 (3,9) [81,3; 81,3; 87,5]
Эмоциональное функционирование	68,4 (18,1) [75,0; 66,3; 78,8]	76,0 (6,0) [75,0; 70,0; 80,0]	72,6 (10,0) [70,0; 70,0; 80,0]	74,1 (6,2) [75,0; 70,0; 75,0]	76,6 (7,3) [75,0; 75,0; 80,0]
Социальное функци- онирование	73,9 (12,1) [75,0; 70,0; 80,0]	78,6 (6,5) [80,0; 75,0; 80,0]	76,1 (10,9) [80,0; 70,0; 85,0]	75,9 (6,5) [75,0; 70,0; 80,0]	77,6 (7,2) [80,0; 70,0; 80,0]
Ролевое – школьное функционирование	62,5 (9,4) [65,0; 60,0; 70,0]	73,1 (4,0) [75,0; 70,0; 75,0]	65,9 (13,3) [70,0; 60,0; 70,0]	67,4 (6,4) [65,0; 65,0; 70,0]	75,4 (5,9) [75,0; 70,0; 80,0]
Психосоциальный компонент	68,3 (9,8) [70,0; 66,7; 72,9]	75,9 (3,4) [76,7; 73,3; 78,3]	71,5 (8,5) [71,7; 68,3; 76,7]	72,5 (2,9) [71,7; 70,8; 73,3]	76,5 (3,5) [76,7; 75,0; 78,3]
Общий балл	68,2 (8,3) [70,1; 65,5; 71,7]	78,4 (2,3) [78,3; 77,2; 79,3]	72,1 (8,0) [70,7; 67,4; 77,7]	72,4 (2,7) [72,8; 71,7; 73,9]	78,8 (2,7) [79,3; 77,2; 80,4]

циальной лабильной АГ: нормализация эмоционального фона и увеличение двигательной активности после проведения 10 сеансов интервальной нормобарической гипокситерапии. У пациентов основной группы, получавшей курс ИНГТ, отмечено статистически значимое повышение всех исследуемых компонентов КЖ (физического, психосоциального, общего уровня), что свидетельствует о положительном влиянии гипокситерапии в комплексе с другими проводимыми методами немедикаментозной коррекции АГ.

A.V. Dubovaya, Yu.V. Naumenko, Yu.V. Kameneva,
E.S. Makhmudova, S.S. Shlykova

HYPOXYTHERAPY AS A METHOD OF IMPROVING THE QUALITY OF LIFE OF ADOLESCENTS WITH ESSENTIAL LABILE ARTERIAL HYPERTENSION

Abstract. The aim of the work is to improving the quality of life of adolescents with essential labile arterial hypertension by including interval normobaric hypoxotherapy in a complex of non-drug measures. The quality of life of 44 adolescents (21 patients in subgroup 1, 23 in subgroup 2) with essential labile hypertension before treatment and 45 healthy peers was assessed using the international validated Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL 4.0) questionnaire. Patients in subgroup 1 received non-drug methods of hypertension correction along with a 10-day course of normobaric hypoxotherapy. Adolescents from subgroup 2 received only non-drug correction of arterial hypertension. Before the start of rehabilitation, adolescents of both subgroups showed a statistically significant decrease in the physical, psycho-emotional and general components of quality of life ($p < 0.0001$) in comparison with the control group. After non-drug treatment and a 10-day course of normobaric hypoxotherapy, subgroup 1 showed higher statistically significant ($p < 0.0001$) indicators of quality of life than in patients from subgroup 2. In patients of the main group who received a course of normobaric hypoxotherapy, a statistically significant increase in all studied components of quality of life was noted.

Key words: arterial hypertension, quality of life, interval normobaric hypoxotherapy, adolescents.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапитов Л.И., Черепнин И.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у детей и подростков в свете новых клинических рекомендаций Американской академии педиатрии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т.64, №4. – С.114-127.
2. Адамян Н.Ю., Карапетян М.А. Гипокситерапия – лечение кислородной недостаточностью // *Հայաստանի բժշկագիտական*. – 2018. – Т.58, №3. – С. 42-49.
3. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков // Системные гипертензии. – 2020. – Т.17. №2. – С. 7-35.
4. Бекезин В.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков (лекция) // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – №3. – С. 192-209.
5. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Т.6, №4. – С. 73-80.
6. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др. 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. – Чита: Забайкальский государственный университет. – 2021. – 231 с.
7. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т.23, №1. – С. 133-139.
8. Игнатенко, Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипокситерапии в терапевтической и педиатрической практиках // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т.67, №6. – С. 46-53.
9. Каладзе Н.Н., Ревенко Н.А., Кулик Е.И. Физиотерапия артериальной гипертензии у детей // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2015. – Т.23, №3. – С.74–81.
10. Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27, №7. – С. 5155.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФКафедра пропедевтики внутренних болезней
с лабораторией адаптационной медицины

Реферат. Целью исследования явилось изучение клиничко-лабораторной эффективности использования интервальной гипоксической терапии у женщин с постменопаузальным остеопорозом. В исследовании приняло участие 62 женщины в постменопаузальном периоде с доказанным диагнозом остеопороза. Из них 35 пациентов (группа сравнения) в течение 12 месяцев получали стандартную терапию остеопороза (ибандронат, витамин D и кальций). Остальным 27 женщинам (основная группа) помимо вышеуказанных препаратов были назначены курсы интервальной гипоксической терапии. 12 месячный курс лечения обусловил хороший прирост ($p < 0,001$) минеральной плотности поясничных позвонков L1-L4 – 4,49% [1,71; 6,46] в группе сравнения и 4,84% [1,79; 6,72] в основной группе. Различий между группами по приросту минеральной плотности обнаружено не было ($p > 0,05$). В отличие от женщин группы сравнения у пациентов, получавших в комплексе с традиционной схемой интервальную гипоксическую терапию, установлено снижение концентраций остеокластогенного цитокина RANKL (4,3 [2,80; 7,31] пг/мл до лечения и 3,3 [1,37; 4,92] пг/мл после; $p = 0,015$) и существенное увеличение индекса OPG/RANKL (23,0 [10,5; 44,2] до лечения и 27,9 [18,8; 71,9] после; $p = 0,022$). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований роли интервальной гипоксической терапии при лечении пациентов с остеопорозом как на клиническом, так и молекулярном уровне.

Ключевые слова: остеопороз, интервальная гипоксическая терапия, постменопауза, женщины.

Остеопороз (ОП) – широко распространенное хроническое заболевание скелета, которое в структуре заболеваемости по социально-экономической и медицинской значимости является ведущей патологией костно-мышечной системы [9]. Подавляющее число случаев ОП (до 80-85%) приходится на женщин постменопаузального возраста [6].

ОП поражает от трети до половины

женщин в постменопаузальный период. Популяционные исследования, выполненные в России, показали, что ОП имеет каждая третья женщина (33,8%) в возрасте 50 лет и старше [7].

Наиболее частые осложнения ОП у женщин в постменопаузе – переломы тел позвонков, бедренной кости, дистальных отделов лучевой кости. Начиная с возраста 50 лет, в течение последующей жизни имеют вероятность сломать бедренную кость 7% российских женщин [8]. Остеопоротические переломы существенно снижают качество жизни пациентов, а также увеличивают показатели смертности.

Крайне высокая заболеваемость ОП и частота связанных с ним низкоэнергетических переломов у женщин в постменопаузальном возрасте свидетельствует о необходимости совершенствования имеющихся средств и методов лечения, разработки новых подходов в терапии остеопороза.

Одним из возможных методов, которые способны улучшить метаболизм костной ткани и достичь эффекта в лечении ОП, может быть такой метод немедикаментозного лечения как интервальная гипоксическая терапия (ИГТ). Этот метод предполагает лечение кислородной недостаточностью. Гипокситерапия показала хорошие результаты в лечении детей и взрослых с различной патологией, в том числе лиц, имеющих сердечно-сосудистые, гормональные и метаболические нарушения, анемию, хронические обструктивные заболевания легких, гинекологическую патологию и т.д. [1-3, 20].

Предполагается, что ИГТ может быть средством как профилактики, так и лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом. Подтверждением этому служат полученные обнадеживающие результаты в ряде выполненных к настоящему вре-

© В.А. Толстой, А.В. Белоброва, М.В. Мойш

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

мени работ [18, 19, 21], в которых демонстрируется способность гипокситерапии снижать риск развития ОП, улучшать метаболизм костной ткани, восстанавливать микроархитектонику кости. Однако необходимо отметить, что роль ИГТ в лечении ОП изучена мало и это не дает возможность сделать научно обоснованные выводы.

Цель работы – исследовать клинико-лабораторную эффективность использования ИГТ у женщин с постменопаузальным остеопорозом.

Методы исследования

Проведено открытое проспективное неконтролируемое исследование, в котором приняло участие 62 женщины в постменопаузальном периоде (средний возраст $60,2 \pm 1,3$ лет).

У всех женщин при клинико-инструментальном обследовании был установлен диагноз ОП. Объективным критерием для диагноза являлся результат остеоденситометрии костной ткани методом DEXA. Для этого использовали денситометр «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США). Рентгенологическое исследование проводили на уровне поясничных позвонков (L1-L4), проксимального отдела левой бедренной кости (Total Hip) и шейки левого бедра (Neck). Значения T-критерия $-2,5$ стандартных отклонений и ниже в одном из участков денситометрии соответствовали диагнозу ОП.

Женщины случайным образом были распределены в 2 группы. В первую группу (группа сравнения) вошли 35 пациенток, которым была назначена стандартная терапия ОП в течение 12 месяцев. Схема лечения включала использование ибандроната (по 150,0 мг 1 раз в месяц), препаратов витамина D и кальция (соответственно по 800 МЕ и 1000 мг в сутки). Женщинам второй группы (основная группа, $n=27$) помимо вышеуказанных препаратов были назначены курсы ИГТ.

Процедуру гипокситерапии проводили пациентам каждые 3 месяца по 10 дней. Для этого использовали установку для гипокситерапии четырехместную с индивидуальным заданием и индикацией программ дыхания «БИО-НОВА-204» (РФ). Среди отобранных для исследования женщин противопоказаний к проведению ИГТ зарегистрировано не было. Перед началом процедуры гипокситерапии проводили пробу Штанге.

Лечебные сеансы ИГТ выполняли в

циклично-фракционированном режиме. Оптимальный режим гипоксической стимуляции базировался на формуле 5-5-5 – продолжительность гипоксической экспозиции 5 минут, пауза нормобарической респирации – 5 минут, количество повторных серий в одном сеансе 5 раз.

После 12-тимесячного курса терапии все женщины были обследованы повторно. Проводили анализ изменений минеральной плотности костной ткани (МПК) в зоне поясничных позвонков L1-L4. Для этого рассчитывали показатель прироста МПК в течение 12 месяцев (Δ МПК), который выражали в процентах. Кроме того, оценивали динамику (до инициации лечения и спустя 12 месяцев) таких цитокинов как лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL) и остеопротегерин (OPG). Концентрации цитокинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реактивов производства «Biomedica Medizinprodukte» (Австрия).

При выполнении описательной статистики использовали непараметрические методы. Полученные результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Для сравнения центральных тенденций двух не связанных выборок (между группами) применяли U-тест Манна-Уитни, а двух связанных (в динамике лечения) – T-критерий Вилкоксона. Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Выполненные исследования показали хорошие результаты проведенного лечения в обеих анализируемых группах женщин с постменопаузальным ОП (табл. 1). Как в группе сравнения, так и в основной группе спустя 12 месяцев терапии прирост показателей МПК в поясничных позвонках L1-L4 составил более 4% ($p < 0,001$). Причем прирост минеральной плотности был одинаков в анализируемых группах женщин ($p = 0,116$). Вместе с этим следует отметить близкую к статистической значимости тенденцию к более высоким значениям МПК после лечения у женщин, получивших наряду со стандартным лечением сеансы гипокситерапии ($p = 0,096$).

В таблице 2 представлены результаты исследования сывороточных уровней RANKL и OPG у женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения. Необходимо отметить, что в группе сравнения

Таблица 1.

Минеральная плотность костной ткани поясничных позвонков L1-L4 у женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения

Показатель	Группа сравнения (n=35)	Основная группа (n=27)	Р между группами
МПК до лечения	0,711 [0,647; 0,752]	0,713 [0,651; 0,771]	0,482
МПК через 12 месяцев лечения	0,730 [0,684; 0,781]	0,756 [0,697; 0,804]	0,096
Прирост МПК (ΔМПК, %)	4,49 [1,71; 6,46]	4,84 [1,79; 6,72]	0,116
Р в динамике лечения	<0,001	<0,001	-

изменений концентраций двух вышеуказанных цитокинов, а также соотношения OPG/RANKL зарегистрировано не было ($p>0,05$).

В основной же группе была отмечена достоверная динамика снижения концентраций остеокластогенного цитокина RANKL ($p=0,015$). Это обусловило более низкие в основной группе значения вышеуказанного медиатора после лечения, чем в группе сравнения ($p=0,046$).

Кроме того, снижение уровней RANKL в основной группе вызвало и существенное увеличение у женщин, получавших ИГТ, индекса OPG/RANKL ($p=0,022$). В группе же пациентов, получавших только стандартную антиостеопоротическую терапию, аналогичных изменений установлено не было ($p>0,05$).

Таким образом, применение ИГТ в комплексе со стандартной схемой лечения ОП у женщин постменопаузального возраста, включающей ибандроновую кислоту, кальций и витамин D, обуславливает близкую к статистической значимости тенденцию к более высоким значениям МПК поясничных позвонков L1-L4 после лечения ($p=0,096$). Кроме того, только в группе женщин, получавших ИГТ, обнаружено

снижение показателей сывороточного RANKL и увеличение индекса OPG/RANKL ($p<0,05$).

Костная ткань находится в динамическом балансе между образованием кости, которое обеспечивается остеобластами, и резорбцией кости, которая опосредуется остеокластами. Устойчивость баланса между функцией остеобластов и остеокластов во многом обеспечиваются генетическими факторами [11], а реализация генетической предрасположенности зависит от триггерных воздействий. К последним относят пожилой и старческий возраст, гиподинамию, гипострогенемия, курение, алкоголь, дефицит витамина D и кальция и т.д. [13, 14, 17].

В случае преобладания функции остеокластов происходит нарушение процессов физиологического ремоделирования кости. В этом существенную роль играет цитокиновая система RANK-RANKL-OPG [4, 5, 10, 12, 15, 16].

Эта система участвует в активации NF-κB-сигнального пути и является решающей в остеокластогенезе. Соединение лиганда RANKL с рецептором RANK на поверхности предшественников и зрелых остеокластов приводит к усилению их дифференцировки и созревания, подавляет их апоптоз. Поэтому увеличение продукции RANKL сопряжено с нарастанием активности и продолжительности жизни остеокластов, что неизбежно ведет к нарушению ремоделирования кости в сторону усиления ее резорбции и, в конечном итоге, к формированию остеопороза. Важным компонентом цитокиновой системы RANK-RANKL-OPG является остеопротегерин. OPG – это растворимый «рецептор-ловушка» для RANKL. Блокируя молекулы RANKL, остеопротегерин ингибирует дифференцировку предшественников остеокластов в зрелые клетки и снижает их функциональную активность, вследствие чего предотвращается формирование остеопоротических нарушений.

В нашем исследовании мы не обнару-

Таблица 2.

Содержание цитокинов RANKL и OPG в сыворотке крови женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения

Показатели	Группа сравнения (n=35)		Основная группа (n=27)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
OPG, пг/мл	81, [44,0; 147,4]	77,0 [47,7; 111,0]	80,3 [52,2; 131,2]	76,1 [40,2; 114,3]
RANKL, пг/мл	4,4 [3,03; 7,24]	4,1 [2,05; 6,55]	4,3 [2,80; 7,31]	3,3*# [1,37; 4,92]
OPG/RANKL	22,6 [9,7; 37,5]	24,0 [12,0; 69,4]	23,0 [10,5; 44,2]	27,9* [18,8; 71,9]

Примечание: * – $p<0,05$ при сравнении показателей в динамике лечения; # – $p<0,05$ при сравнении показателей между группами после лечения.

жили достоверного влияния гипокситерапии на прирост показателей МПК поясничных позвонков при лечении женщин с постменопаузальным остеопорозом. Вместе с тем мы установили, что применение гипокситерапии обуславливает благоприятные эффекты на молекулярном уровне в системе RANK-RANKL-OPG – приводит к снижению продукции RANKL и увеличению индекса OPG/RANKL.

Это свидетельствует о необходимости дальнейших исследований роли интервальной гипоксической терапии при лечении пациентов с ОП как на клиническом, так и молекулярном уровне.

Исследование 62 женщин с постменопаузальным остеопорозом показало отсутствие влияния интервальной гипоксической терапии, назначенной в комплексе с бисфосфонатом, витамином D и кальцием, на минеральную плотность поясничных позвонков L1-L4 ($p>0,05$). Наряду с этим применение вышеуказанного немедикаментозного метода лечения обуславливает благоприятные изменения в цитокиновой системе RANK-RANKL-OPG. Только для женщин, прошедших курс гипокситерапии, характерно снижение концентраций в сыворотке крови RANKL и увеличение индекса OPG/RANKL спустя 12 месяцев комплексного лечения ($p<0,05$).

V.A. Tolstoy, A.V. Belobrova, M.V. Moish

CLINICAL AND LABORATORY EFFICIENCY OF INTERVAL HYPOXIC THERAPY IN THE TREATMENT OF WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Abstract. The aim of the study was to investigate the clinical and laboratory effectiveness of interval hypoxic therapy in women with postmenopausal osteoporosis. The study involved 62 postmenopausal women with a proven diagnosis of osteoporosis. Of these, 35 patients (the comparison group) received standard osteoporosis therapy (ibandronate, vitamin D and calcium) for 12 months. The remaining 27 women (the main group) were prescribed courses of interval hypoxic therapy in addition to the above drugs. The 12-month course of treatment resulted in a good increase ($p<0.001$) in the mineral density of the lumbar vertebrae L1-L4 – 4.49% [1.71; 6.46] in the comparison group and 4.84% [1.79; 6.72] in the main group. No differences in mineral density increase were found between the groups ($p>0.05$). In contrast to women in the comparison group, patients who received interval hypoxic therapy in combination with the traditional regimen showed a decrease in the concentrations of the osteoclastogenic cytokine RANKL (4.3 [2.80; 7.31] pg/ml before treatment and 3.3 [1.37; 4.92]

pg/ml after; $p=0.015$) and a significant increase in the OPG/RANKL index (23.0 [10.5; 44.2] before treatment and 27.9 [18.8; 71.9] after; $p=0.022$). The obtained results indicate the need for further research into the role of interval hypoxic therapy in the treatment of patients with osteoporosis, both at the clinical and molecular levels.

Key words: osteoporosis, interval hypoxic therapy, postmenopause, women.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергуенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Т.6, №4. – С. 73-80.
2. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипокситерапии в терапевтической и педиатрической практиках // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т.67, №6. – С. 46-53.
3. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др. 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. – Чита: Забайкальский государственный университет, 2021. – 231 с.
4. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г. и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т.23, №1. – С. 133-139.
5. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д. и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т.11, №2. – С. 6-18.
6. Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Флегонтова В.В. Инволюционный остеоартроз и остеопороз. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2011. – 724 с.
7. Лесняк О.М. Международные научные проекты в области остеопороза: общие усилия, одна цель // Российский семейный врач. – 2016. – Т.20, №2. – С. 43-46.
8. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // Травматология и

- ортопедия России. – 2018. – Т.24, №1. – С. 155-168.
9. Майлян Э.А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза // Проблемы остеологии. – 2015. – Т.18, №2. – С. 3-11.
 10. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе // Медико-социальные проблемы семьи. – 2018. – Т.23, №1. – С. 41-48.
 11. Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – №1. – С. 33-40.
 12. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т.8, №1. – С. 36-42.
 13. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Ассоциации генетических полиморфизмов генов системы витамина D с некоторыми заболеваниями человека // Вятский медицинский вестник. – 2017. – Т.54, №2. – С. 30-40.
 14. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Современные представления о механизмах прямой регуляции эстрогенами процессов ремоделирования костной ткани // Проблемы остеологии. – 2013. – Т.16, №4. – С. 19-23.
 15. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. – №3. – С. 21-26.
 16. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Роль иммунных факторов в патогенезе постменопаузального остеопороза // Проблемы остеологии. – 2013. – Т.16, №3. – С. 3-7.
 17. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Регуляция эстрогенами ремоделирования костной ткани // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – №1. – С. 14-18.
 18. Imerb N., Thonusin C., Pratchayasakul W. et al. Hyperbaric oxygen therapy improves age induced bone dyshomeostasis in non-obese and obese conditions // Life Sci. – 2022. – Vol.15, №295. – P. 120406.
 19. Imerb N., Thonusin C., Pratchayasakul W. Hyperbaric oxygen therapy exerts anti-osteoporotic effects in obese and lean D-galactose-induced aged rats // FASEB J. – 2023. – Vol.37, №11. – e23262.
 20. Mukhin I.V., Ignatenko G.A., Nikolenko V.Y. Dyshormonal disorders in gout: Experimental and clinical studies // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2002. – Vol.133, №5. – P. 491-493.
 21. Wang J., Zhao B., Che J., Shang P. Hypoxia Pathway in Osteoporosis: Laboratory Data for Clinical Prospects // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2023 – Vol.20, №4. – P. 3129.

УДК 616.9:578.834.1]-06-053.6 :159.922:316.61

¹Р.Ф. Махмутов, ²О.А. Лихобаба, ³Ю.В. Пошехонова

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

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

¹Кафедра педиатрии №2

²Кафедра общественного здоровья, здравоохранения, экономики здравоохранения

³Кафедра пропедевтики педиатрии

Реферат. Постковидный синдром представляет собой возрастающую проблему в современной педиатрической практике, поскольку может затрагивать практически все системы детского организма, оказывая влияние на дальнейшее качество жизни. Среди проявлений постковидного синдрома в детском возрасте, на первый план выходят неврологические, преимущественно в виде астенического синдрома, вегетативных нарушений, расстройств психической и когнитивной сферы. В статье представлены два клинических наблюдения, описывающие астено-вегетативные, психо-эмоциональные и когнитивные нарушения у подростков с оценкой их качества жизни по собственной разработанной методике.

Ключевые слова: постковидный синдром, качество жизни, астено-вегетативные, психо-эмоциональные, когнитивные нарушения, подростки.

Постковидный синдром (ПКС), представляет собой серьезную, возрастающую проблему в современной педиатрической практике, поскольку может затрагивать все системы детского организма, оказывая влияние на дальнейшее качество их жизни (КЖ) [6, 10, 12-14]. Среди проявлений ПКС на первый план, согласно достаточно многочисленным аналитическим данным, у взрослых пациентов выходят неврологические и психиатрические нарушения [3-5, 8, 15-17] и аналогичные проявления ПКС, преимущественно в виде астенического синдрома, вегетативных нарушений, расстройств психической и когнитивной сферы, которые наблюдаются у детей и подростков [3, 6, 7, 10-13]. Актуальность проблемы ПКС у детей и подростков обуславливает еще и тот факт, что, не смотря существующие методические рекомендации, клинические протоколы, посвященные диагностике, ведению, профилактике и реабилитации COVID-19 у детей [7, 9, 11], утвержденные в них инструкции по клиническим и лабораторно-инструмен-

тальным обследованиям зачастую не позволяют оценить КЖ [1, 2, 10] ребенка и индивидуализировать терапевтических подход [3, 8].

Цель исследования – оценить проявления постковидного синдрома и качества жизни у подростков.

Методы исследования

В статье нами представлены два клинических наблюдения, описывающие астено-вегетативные, психо-эмоциональные и когнитивные нарушения у детей с оценкой КЖ (в первом случае возникшие после перенесенной COVID-19 инфекции, во втором – при отсутствии ее в анамнезе).

Оценка КЖ [1, 2, 10] при ПКС в детском возрасте проводилась по специальному опроснику, разработанному по собственной методике – «Качество жизни детей с постковидным синдромом» (свидетельство о рационализаторском предложении выдано ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, 01.06.2023, №6632) (табл.).

Согласно данным таблицы 1, анализ заполненной анкеты начинали с оценки жизнеугрожающих симптомов, отраженных в вопросах 1.1 – 1.4, 2.1 – 2.4, 4, 5.1 – 5.2, 6. Баллы за эти симптомы умножали на 2. Затем суммировали все баллы и согласно шкалы, представленной в таблице 2, и оценивали КЖ детей с ПКС.

При уровне показателя до 15 баллов КЖ ребенка с ПКС оценивается как «отличное», в диапазоне 16-29 баллов – как «хорошее», в диапазоне 30-45 баллов – как «удовлетворительное», более 46 баллов – как «неудовлетворительное».

Родители пациентов и сами подростки, были информированы о цели исследова-

© Р.Ф. Махмутов, О.А. Лихобаба,

Ю.В. Пошехонова

© Архив клинической и

экспериментальной медицины, 2024

Таблица.

Специальный опросник «Качество жизни детей с постковидным синдромом»

Вопросы	Баллы			
1. Мешает ли тебе жить головная боль? (укажи ее локализацию):				
1.1 височные области;				
1.2 затылочная;				
1.3 теменные;				
1.4 лобная.				
2. Когда возникает головная боль?				
2.1 после физической нагрузки;				
2.2 после умственной нагрузки, уроков;				
2.3 в душном помещении, транспорте;				
2.4 при перемене погоды.				
3. Беспокоят ли тебя головокружения?				
4. Чувствуешь ли ты перебои в работе сердца?				
5. Возникает ли у тебя боль в области сердца? Если да, то какого характера?				
5.1 колющая;				
5.2 давящая.				
6. Беспокоят ли тебя боль или стеснение в груди?				
7. Чувствуешь ли ты ежедневное повышение температуры?				
8. Беспокоят ли тебя боли в мышцах и/или суставах?				
9. Беспокоят ли тебя изменения обоняния и вкуса?				
10. Беспокоят ли тебя боль в животе, нарушения стула, потеря аппетита?				
11. Беспокоит ли тебя ухудшение (нарушение) сна?				
12. Тебя беспокоит быстрая утомляемость, общая слабость?				
13. Возникает ли у тебя одышка во время физической нагрузки?				
14. Чувствуешь ли ты себя сильным?				
15. Возникает ли у тебя плохое настроение?				
16. Тяжело тебе выполнять физические нагрузки?				
17. Тебе тяжело сосредоточиться на выполнении уроков?				
18. Бывают у тебя раздражительность, злость, обида?				
19. Стало ли тебе трудно запоминать учебный материал?				

Примечание – 0 – никогда, 1 – иногда, 2 – часто, 3 – постоянно.

ния и дали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Результаты и обсуждение

Клинический случай №1. В начале исследования пациент жаловался на частые головные боли 1 раз в неделю в лобно-височной области, усиливающиеся после эмоциональной и физической нагрузки, сменой погодных условий и сопровождающиеся тошнотой, слабостью, повышением АД (160/90 мм рт. ст.), одышку после незначительной физической нагрузки, ортостатические головокружения, эмоциональная

лабильность и впечатлительность. Описанные жалобы подросток связывает с перенесенной COVID-19 инфекцией в легкой форме (подтверждена полимеразно-цепной реакцией (ПЦР)) они сохранялись на протяжении года, (ухудшение наблюдалось в течение последних 2-х месяцев). КЖ у подростка, по нашей методике, имело удовлетворительную степень – 47 баллов.

При поступлении в стационар температура тела 36,6°C, частота дыхания (ЧД) 16/мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) 90/мин, артериальное давление диастолическое (АДd) 100/70 мм рт. ст., АД систолическое (АДs) 120/70 мм рт. ст. Фи-

зическое развитие (рост 164 см, вес 57 кг, окружность грудной клетки 83 см) – выше среднего гармоничное, индекс массы тела Кетле в норме. Данные объективного обследования по классической схеме соответствовали возрастной норме. При неврологическом обследовании выявлены умеренно выраженный гипермобильный суставной синдром, дистальный гипергидроз.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни и данных объективного обследования выставлен предварительный диагноз: Вегето-сосудистая дисфункция с лабильным АД, вазомоторные цефалгии, астеноневротический синдром на фоне постковидного синдрома.

Для верификации диагноза было проведено дополнительное обследование. Клинический анализ крови и клинический анализ мочи соответствовали возрастной норме. Биохимический анализ крови: билирубин общий 13,4 мкмоль/л, билирубин непрямой 0 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) 10,0 ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 15,0 ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 169,31 ед/л, глюкоза 4,5 ммоль/л, холестерин 4,7 ммоль/л, α -амилаза 80,6 ед/л, креатинин 45,1 ммоль/л, мочевины 3,4 ммоль/л, общий белок 60,2 г/л, кальций 2,11 ммоль/л, натрий 135,5 ммоль/л, калий 4,47 ммоль/л. С-реактивный белок (СРБ) (–), прокальцитонин 0,04 нг/мл, ферритин 23,6 нг/мл, интерлейкин-6 (ИЛ-6) <2 нг/мл. Коагулограмма: D-димер 94 нг/мл, фибриноген 2,41 г/л, протромбиновое время 16,0 с, тромбиновое время 12,9 с, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 34,5 с, международное нормализованное отношение (МНО) 1,42. ПЦР на COVID-19 отрицательный результат. SARS-CoV-2 антитела IgG количественные к RBD домену S-белка 68,0 BAU/мл, что свидетельствовало о низкой вируснейтрализующей активности. SARS-CoV-2 антитела IgM – 0 S/CO. Электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиограмма (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, УЗИ внутренних органов, электроэнцефалограмма (ЭЭГ), соответствовали возрастной норме. При УЗИ транскраниальное дуплексное сканирование (ТДС) сосудов основания мозга и шеи в дополнение к данным возрастной нормы выявлена непрямолинейность хода левой позвоночной артерии. При рентгенографии позвоночника с функциональными пробами зафиксирована нестабильность в отделах С2-3, С3-4, С4-5.

Таким образом, в процессе дополнительного лабораторно-инструментального обследования были выявлены изменения хода левой позвоночной артерии по данным УЗИ (ТДС) сосудов шеи на фоне нестабильности шейного отдела позвоночника. Вероятно, в данном клиническом случае, вирус SARS-CoV-2, обладающий нейротропностью, спровоцировал возникновение неврологических расстройств, тем самым значительно ухудшив КЖ подростка.

Исходный вегетативный тонус (методика Вейна А.М. в модификации Болоконь Н.А., 1987) характеризовался ваготонией с гиперсимпатикотоническим показателем индекса Кердо. Вегетативная обеспеченность (метод клиноортостатической пробы) имела гиперсимпатикотонический вариант. Таким образом, у ребенка наблюдался смешанный вариант вегетативной дисфункции.

Способность запоминания (методика Лурия А.Р.) характеризовалась хорошей степенью активного внимания (4 балла), тогда как устойчивость внимания и динамика работоспособности (таблица Шульте) с вычислением эффективности работы, степени вработываемости и психической устойчивости (методика Козыревой А.Ю., 1995) выявило снижение психической устойчивости внимания с увеличением времени для подготовки к выполнению заданий. Результаты исследования шкалы самооценки уровня тревожности (методика Спилберга-Ханина, 1976) показали умеренные уровни ситуативной и личностной тревожности. Эмоциональный статус ребенка (методика Люшера) был неудовлетворительным при первом выборе, и удовлетворительным при втором выборе, что вероятно, свидетельствовало о выраженной эмоциональной лабильности.

Таким образом, у подростка, вероятно на фоне ПКС, развились вегетативные, психоэмоциональные и некоторые когнитивные нарушения, которые вызывали существенный дискомфорт в повседневной жизни и сохранялись на протяжении значительного времени.

На фоне проведенного лечения наблюдалась положительная динамика в виде снижения частоты и интенсивности головных болей, повышения субъективного ощущения физической выносливости, улучшения общего настроения, подтверждаемое снижением уровня ситуативной тревожности с умеренного до легкого и удовлетворительным эмоциональным состоянием. КЖ у подростка, по

нашей методике, имело удовлетворительную степень – 41 балл.

Клинический случай №2. В начале исследования пациент жаловался на ежедневные постоянные цефалгии в лобно-височной области, возникающие после умственной нагрузки, головокружения, перепады АД, снижение физической выносливости, боли в поясничной области. С 2016 года состоит на диспансерном учете у врача-невролога по поводу вегето-сосудистой дисфункции по гипотензивному типу, цефалгии, вестибулопатии. В 2018 году находился на стационарном лечении по поводу травмы позвоночника – неосложнённого перелома левой боковой дужки С6 позвонка, растяжение связочного аппарата шейного отдела позвоночника. По данным МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: начальные дегенеративные изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника, остеохондроз сегментов L4/5, L5/S1, спондилез, спондилоартроз; арахноидальные корешковые кисты на уровне S1/2. Предъявляемые подростком жалобы существенно снижали КЖ – 48 баллов (в соответствии с оцениванием по нашей методике).

При поступлении в стационар температура тела 36,6°C, ЧД 16/мин, ЧСС 96/мин, АДd 130/70 мм рт. ст., АДs 135/70 мм рт. ст. Физическое развитие (рост 183 см, вес 75 кг, окружность грудной клетки 95 см) выше среднего гармоничное, индекс массы тела Кетле в норме. Данные объективного обследования по классической схеме соответствовали возрастной норме. При неврологическом обследовании выявлена умеренная болезненность при пальпации поясничной области.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни и данных объективного обследования выставлен предварительный диагноз: Вегето-сосудистая дисфункция с лабильным АД, вестибулопатией на фоне изменений в шейном отделе позвоночника. Хроническая вертеброгенно-дискогенная люмбо-ишиалгия с умеренно выраженным болевым и мышечно-тоническим синдромом на фоне остеохондроза сегментов L4/5, L5/S1, спондилеза, спондилоартроза.

Для верификации диагноза было проведено дополнительное обследование. Клинический анализ крови и клинический анализ мочи соответствовали возрастной норме. Биохимический анализ крови: билирубин общий 13,8 мкмоль/л, билирубин непрямо 0 мкмоль/л, АСТ 21,6 ед/л, АЛТ 24,8 ед/л, ЛДГ 148,88 ед/л, глюкоза 5,0

ммоль/л, холестерин 4,5 ммоль/л, α -амилаза 80,6 ед/л, креатинин 75,0 ммоль/л, мочевины 3,8 ммоль/л, общий белок 69,0 г/л, Са 1,8 ммоль/л, Na 136,6 ммоль/л, К 5,3 ммоль/л. СРБ (–), ревмофактор (–), антистрептолизин-О (–), прокальцитонин 0,03 нг/мл, ферритин 13,41 нг/мл, ИЛ-6 2,74 нг/мл. Коагулограмма: D-димер 48,3 нг/мл, фибриноген 3,0 г/л, протромбиновое время 12,1 с, тромбиновое время 11,9 с, АЧТВ 36,4 с, МНО 1,15. ПЦР на COVID-19 отрицательный результат. ЭКГ, УЗИ щитовидной железы, УЗИ внутренних органов, УЗИ (ТДС) сосудов основания мозга и шеи соответствовали возрастной норме. При ЭхоКГ выявлена поперечная трабекула в полости левого желудочка. При ЭЭГ зафиксированы умеренные неспецифические диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга.

Исходный вегетативный тонус характеризовался повышением тонуса симпатического и парасимпатического отделов, с превалированием симпатикотонии на фоне гиперсимпатикотонического показателя индекса Кердо. Вегетативная обеспеченность имела асимпатикотонический вариант. Таким образом, у ребенка наблюдался смешанный вариант вегетативной дисрегуляции с симпатикотонической направленностью.

Способность запоминания была на среднем уровне (3 балла), исследование устойчивости внимания и динамики работоспособности выявило значительное снижение психической устойчивости внимания с увеличением времени для подготовки к выполнению заданий. Результаты исследования шкалы самооценки уровня тревожности показали средний уровень личностной и низкий уровень ситуативной тревожности. Эмоциональное состояние подростка было удовлетворительным при первом, и при втором выборе.

На фоне проведенного лечения наблюдалась положительная динамика в виде снижения частоты и интенсивности головных болей, снижение показателей АД. Повторно проведенные психологические тесты показали некоторую положительную динамику в виде снижения уровня личностной тревожности с высокого до умеренного и тенденцией эмоционального состояния к удовлетворительному. Также была отмечена тенденция к улучшению КЖ, которая по результатам повторного исследования (наша методика) хотя и оставалась неудовлетворительной, но составляла уже – 46 баллов.

Таким образом, представленное срав-

нение клинических случаев демонстрирует способность COVID-19 инфекции провоцировать, даже при легком или бессимптомном течении, поражение нервной системы в виде нарушений функционирования вегетативной нервной системы, повышения уровня тревожности и эмоциональной лабильности, изменения когнитивной сферы при отсутствии патологических изменений в дополнительных лабораторно-инструментальных исследованиях, но отрицательно влияющее на КЖ детей.

Предложенная методика оценки КЖ у детей с ПКС позволит дополнительно персонифицировать терапевтическую и профилактическую тактику ведения данных пациентов, позволяющих объяснить клинические проявления ПКС.

R.F. Makhmutov, O.A. Likhobabina, J.V. Poshekhonova

QUALITY OF LIFE OF ADOLESCENTS IN THE POSTCOID PERIOD

Abstract. *Postcoid syndrome is an increasing problem in modern pediatric practice, since it can affect almost all systems of the child's body, affecting the further quality of life. Among the manifestations of postcoid syndrome in childhood, neurological ones come to the fore, mainly in the form of asthenic syndrome, autonomic disorders, mental and cognitive disorders. The article presents two clinical observations describing astheno-autonomic, psycho-emotional and cognitive impairments in adolescents with an assessment of their quality of life using the developed methodology itself.*

Key words: *postcoid syndrome, the quality of life, astheno-vegetative, psycho-emotional, cognitive disorders, adolescents.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Валиуллина С.А., Винярская И.В. Изучение качества жизни детей – важнейшая задача современно педиатрии // Российский педиатрический журнал. – 2005. – №5. – С. 30-33.
2. Бахадова Е.В. Новый подход к определению здоровья детей с применением методики оценки качества жизни // Социальные аспекты здоровья населения. – 2008. – №4. – С. 1-14.
3. Бобровицкая А.И., Лихобаба О.А., Махмутов Р.Ф., Пошехонова Ю.В., Сухорукова Л.А. Трудности диагностики внебольничных пневмоний в условиях пандемии у детей // Журнал инфектологии. – 2023. – №15(2 (Приложение 1)). – С. 33-35.

4. Гехт А.Б., Акжигитов Р.Г., Зинчук М.С., Ридер Ф.К., Кустов Г.В., Тумуров Д.А. Влияние COVID-19 на мозг: психические и неврологические аспекты // Московская медицина. – 2021. – №43(3). – С. 82-89.
5. Захаров В.В. Постковидный синдром глазами невролога // Поведенческая неврология. – 2021. – №2. – С. 14-22.
6. Исаева Е.П., Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Муртазаева О.А., Зайцева С.В., Сирота Н.А. и др. Качество жизни детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции // Медицинский Совет. – 2023. – №1. – С. 198-204.
7. Иванова И.Е., Родионов В.А., Бурцев К.Д., Бурцева Е.В., Васильева А.П., Петрова А.Ю. и др. Анализ течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей // Здравоохранение Чувашии. – 2021. – №3. – С. 34-44.
8. Махмутов Р.Ф., Лихобаба О.А., Налетов А.В. Современный взгляд на роль витамина D в патогенезе развития заболеваний у детей (обзор литературы) // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – №27(3). – С. 117-123.
9. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2 Клинические рекомендации. – Москва, 2020. – 74 с.
10. Пошехонова Ю.В., Лихобаба О.А., Махмутов Р.Ф., Бобровицкая А.И. Некоторые нейровегетативные проявления постковидного синдрома у детей (клинический случай) // Медико-социальные проблемы семьи. – 2023. – №28(1). – С. 104-108.
11. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях / Под ред. проф. Воробьева П.А. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. – №7-8. – С. 3-96.
12. Русинова Д.С., Никонов Е.Л., Намазова-Баранова Л.С., Глазкова Г.П., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В. и др. Первые результаты наблюдения за детьми, переболевшими COVID-19 в Москве // Педиатрическая фармакология. – 2020. – №17(2). – С. 95-102.
13. Соколовская Т.А. Постковидный синдром у детей: аналитический обзор // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. – 2023. – DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-6-2
14. Brackel C.L.H., Lap C.R., Buddingh E.P.,

- van Houten M.A., van der Sande L.J.T.M., Langereis E.J. et al.* Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? // *Pediatr. Pulmonol.* – 2021. Vol.56(8). – P. 2495-2502.
15. *Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S., Fridman C.B., Perlis R.H., Gunning F.M.* Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19 // *Neuropsychopharmacology.* – 2021. – Vol.46(13). – P. 2235-2240.
 16. *Stephenson T., Pinto Pereira S.M., Shafran R., de Stavola B.L., Rojas N., McOwat K. et al.* Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLOcK): a national matched cohort study // *Lancet Child Adolesc. Health.* – 2022. – Vol.6(4). – P. 230-239.
 17. *Taquet M., Geddes J.R., Husain M., Luciano S., Harrison P.J.* 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records // *Lancet Psychiatry.* – 2021. – Vol.8. – P. 416-427.

Ю.Г. Луценко, И.С. Карабак, К.С. Карабак

**РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОМИЕЛИТА ПЯТОЧНОЙ КОСТИ
У БОЛЬНОГО С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ

Кафедра хирургии ФНМФО

Реферат. В статье описан клинический случай хирургического лечения больного с остеомиелитом пяточной кости при нейропатической форме синдрома диабетической стопы. Оперативное лечение в объёме краевой резекции пяточной кости с очагом остеомиелита в пределах здоровых тканей, и последующее применение современных перевязочных материалов «Бранолинд Н» у больного с нейропатической формой синдрома диабетической стопы позволило эффективно и в относительно краткие сроки остановить прогрессирование остеомиелита и подготовить раневой дефект к пластическому закрытию.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, остеомиелит, хирургическое лечение, резекция пяточной кости.

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, с 1980 по 2014 год число взрослых пациентов с сахарным диабетом (СД) возросло с 108 миллионов до 422 миллионов, что означает, что в настоящее время данное заболевание диагностировано у каждого одиннадцатого взрослого жителя Земли. Из-за многочисленных тяжелых осложнений СД входит в десятку основных причин смерти во всем мире [9]. Одним из главных осложнений СД является синдром диабетической стопы (СДС), который становится основной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей. Согласно метаанализу, проведенному в 2017 году, СДС развивается у 6,3% от общего числа пациентов с СД [17]. Возрастает число ампутаций вызванных хирургической инфекцией мягких тканей и костей стопы на фоне диабетической нейропатии и остеоартропатии [1, 4, 13, 14, 16]. Согласно определенной статистике, остеомиелит (ОМ) возникает в 15% случаев у пациентов с диабетическими трофическими язвами. В 15% из этих случаев развивается инфекция костной ткани, требующая ампутации [12]. Из других источников следует, что ОМ является самым распространенным осложнением СДС, встречаясь в 50-60% случаев в виде серьезной инфекции, что сопровождается

ся высоким риском ампутации [8]. Однако, существует значительная проблема в диагностике, вызванная разнообразием определений частоты остеомиелита, неопределенностью в выборе предпочтительной лечебной стратегии и неоднозначностью в оценке результатов лечения из-за отсутствия четких критериев для диагноза «остеомиелит». Многие современные исследователи отмечают, что данное состояние часто диагностируется слишком поздно, что приводит к серьезным осложнениям и повышенному риску ампутации конечности [7, 11]. Несмотря на наличие широкого арсенала современных и информативных диагностических тестов, до сих пор не существует четкого алгоритма для диагностики ОМ [7]. Основные трудности возникают из-за сложности выявления изменений в костной ткани на ранних стадиях инфекции. Позднее, когда проявляется деструкция костной ткани в результате визуализирующего исследования, часто бывает затруднительно отличить изменения, вызванные инфекцией, от проявлений диабетической нейроостеоартропатии (ДНОАП) [2, 3]. Очевидно, что существует недостаток клинических исследований в данной области. ОМ при СДС часто требует хирургического и/или длительного антибактериального лечения. Несмотря на наличие клинического опыта, лечение такого типа ОМ продолжает вызывать дискуссии [5, 6, 10, 15]. В частности, не установлены определенные критерии для проведения определенного вида резекционного хирургического вмешательства на стопе, а также отсутствуют четкие критерии для определения возможности сохранения стопы или проведения высокой ампутации конечности. Таким образом, до сих пор остаются нерешенными некоторые важные вопросы, которые представляют собой значительный научный и практический интерес.

Приводим клинический пример лече-

© Ю.Г. Луценко, И.С. Карабак, К.С. Карабак

© Архив клинической и
экспериментальной медицины, 2024

ния больного П., 59 лет, который поступил спустя 4 месяца от начала заболевания с диагнозом: СД 2 типа, без инсулина, осложнение: СДС, нейропатическая форма, ст. 0 по Wagner слева, ст. III справа; хронический ОМ пяточной кости справа; гнойный ахиллит справа. Из анамнеза известно, что страдает СД около 15 лет, принимает пероральные гипогликемические препараты (Метформин), контроль гликемии проводится нерегулярно, последние 2 года беспокоят парестезии в обеих нижних конечностях. 2 месяца назад перенёс следующие операции: ампутация I-V пальцев правой стопы, вскрытие флегмоны правой стопы. При поступлении предъявляет жалобы на длительно незаживающую рану правой стопы, боли в области раны, зловонный запах от раны. Общее состояние больного средней степени тяжести, артериальное давление 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 76 уд/мин, частота дыхательных движений 18/мин, температура тела 36,7°C. Дуплексное сканирование магистральных сосудов н/конечностей: кровоток магистральный, ускорен на берцовом уровне справа. Локально: на правой стопе п/о шрам после удаления всех пальцев, по подошвенной части до пяточной области поверхностная гранулирующая рана неправильной формы. В пяточной области справа обширный язвенный дефект диаметром около 10 см, края раны изменены по типу влажного некроза, дно раны представлено пяточной костью, рана покрыта гнойно-фибринозным отделяемым со зловонным запахом, грануляции вялые. Пульсация артерий бедра: справа – сохранена, слева – сохранена; подколенных артерий: справа – сохранена, слева – сохранена; тыльные артерии стоп: справа – ослаблена, слева – ослаблена. Все виды чувствительности снижены на обеих стопах. При рентгенографии пяточной кости справа – выраженный остеопороз, краевая деструкция бугра пяточной кости, кальциноз сосудов, заключение: остеомиелит пяточной кости (рис. 1).

При лабораторном исследовании гликемия: 6,0 – 5,0 – 3,1 – 4,0 – 5,2 – 4,2 ммоль/л, протеинурия. Больному при поступлении проведена некрэктомия под местной анестезией, состояние раны после операции на рисунке 2.

После операции пациенту назначена медикаментозная терапия, включающая следующие компоненты: антибактериальная терапия (Мепенем, Линкомицин, Левофлоксацин), нейропротекторы и антиоксиданты (витамин Е, С, Липотиак-



Рис. 1. Рентгенография с остеомиелитом пяточной кости справа.



Рис. 2. Состояние раны после некрэктомии.

сон), инфузионная терапия, анальгетики, коррекция гликемии (инсулинотерапия). На 7 сутки после госпитализации, больному выполнена операция – краевая резекция пяточного бугра справа. Была удалена часть кости содержащая остеомиелитическое поражение в пределах

здоровых тканей, уровень резекции определялся, учитывая данные рентгенографии правой пяточной кости. В послеоперационном периоде для местного лечения раны первые двое суток применяли Хлоргексидин, затем повязки Бранолинд Н. На 20 сутки пребывания в ста-

ционаре состояние раны с положительной динамикой: раневой дефект представлен обширной очищенной гранулирующей п/о раной неправильной формы, дно представлено опилом пяточной кости (рис. 3.).



Рис. 3. Состояние раны на 13 сутки после краевой резекции пяточного бугра справа.

При повторной рентгенографии правой пяточной кости в этот же день данных за остеомиелит не обнаружено. На 21 сутки пребывания в стационаре пациент был выписан из отделения для дальнейшего пластического закрытия раневого дефекта в ожоговый центр.

Таким образом, оперативное лечение в объеме краевой резекции пяточной кости с очагом остеомиелита, выполненной в пределах здоровых тканей, и последующее применение современных перевязочных материалов «Бранолинд Н» у больного с нейропатической формой синдрома диабетической стопы позволило эффективно и в относительно краткие сроки остановить прогрессирование остеомиелита и подготовить раневой дефект к пластическому закрытию.

Yu.G. Lutsenko, I.S. Karabak, K.S. Karabak

THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF OSTEOMYELITIS OF THE CALCANEUS IN A PATIENT WITH DIABETIC FOOT SYNDROME

Abstract. *The article describes a clinical case of surgical treatment of a patient with osteomyelitis of the calcaneus in the neuropathic form of diabetic foot syndrome. Surgical treatment in the volume of marginal resection of the calcaneus with a focus of osteomyelitis within healthy tissues, and the subsequent use of modern Branolind N dressings in a patient with a neuropathic form of diabetic foot syndrome made it possible to effectively and*

in a relatively short time to stop the progression of osteomyelitis and prepare the wound defect for plastic closure.

Key words: *diabetic foot syndrome, osteomyelitis, surgical treatment, calcaneal bone resection.*

ЛИТЕРАТУРА

1. *Apelqvist J., Bakker K., van Houtum W.H., Nabuurs-Franssen M.H., Schaper N.C.* International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot // International Working Group on the Diabetic Foot. – 2000. – Vol.16, Suppl.1. – S. 84-92.
2. *Berendt A.R., Peters E.J., Bakker K., Embil J.M., Eneroth M., Hinchliffe R.J., Jeffcoate W.J., Lipsky B.A., Senneville E., Teh J., Valk J.D.* Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and systematic review of treatment // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2008. – Vol.24, Suppl.1. – P. 145-161.
3. *Game F.L.* Osteomyelitis in the diabetic foot: diagnosis and management // Med. Clin. North. – 2013. – Vol.97(5). – P. 947-956.
4. *Hinchliffe R.J., Andros G., Apelqvist J., Bakker K., Boyko E., Mills J.L., Reekers J., Shearman C.P., Zierler R.E., Schaper N.C.* Effectiveness of Revascularisation of the Ulcerated Foot in Patients with Diabetes and Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2016. – Vol.32, Suppl.1. – P. 119-127.
5. *Jeffcoate W.J., Lipsky B.A., Berendt A.R., Cavanagh P.R., Bus S.A., Peters E.J. et al.* Unresolved issues in the management of ulcers of the foot in diabetes // Diabet Med. – 2008. – Vol.25. – P. 1380-1389.
6. *Jeffcoate W.J., Lipsky B.A.* Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol.39 (Suppl.2). – S115-S122.
7. *Lauri C., Leone A., Cavallini M., Signore A., Giurato L., Uccioli L.* Diabetic Foot Infections: The Diagnostic Challenges // J. Clin. Med. – 2020. – Vol.9(6). – P. 1779.
8. *Lázaro Martínez J.L., García Álvarez Y., Tardáguila-García A., García Morales E.* Optimal management of diabetic foot osteomyelitis: challenges and solutions // Diabetes Metab. Syndr. Obes. – 2019. – Vol.12. – P. 947-959.
9. *Lin X., Xu Y., Pan X. et al.* Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025 // Sci. Rep. – 2020. – Vol.10. – P. 14790.
10. *Lipsky B.A., Berendt A.R., Deery H.G. et al.* Infectious Diseases Society of America:

- diagnosis and treatment of diabetic foot infections // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol.39. – P. 885-910.
11. *Malhotra R., Chan C.S.Y., Nather A.* Osteomyelitis in the diabetic foot // Diabetic Foot & Ankle. – 2014. – Vol.5. DOI: 10.3402/dfa.v5.244451.
 12. *Murphy-Lavoie H.M., Ramsey A., Nguyen M., Singh S.* Diabetic Foot Infections / In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. PMID: 28722943.
 13. *Pecoraro R.E., Reiber G.E., Burgess E.M.* Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention // Diabetes Care. – 1990. – Vol.13. – P. 513-521.
 14. *Reiber G.E., Pecoraro R.E., Koepsell T.D.* Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. A case-control study // Ann. Intern. Med. – 1992. – Vol.117. – P. 97-105.
 15. *Snyder R.J., Cohen M.M., Sun C., Livingston J.* Osteomyelitis in the diabetic patient: diagnosis and treatment. Part 2: medical, surgical, and alternative treatments // Ostomy Wound Manage. – 2001. – Vol.47. – P. 24-30.
 16. *Walsh J.W., Hoffstad O.J., Sullivan M.O., Margolis D.J.* Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom // Diabet Med. – 2016. – Vol.33(11). – P. 1493-1498.
 17. *Zhang P., Lu J., Jing Y., Tang S., Zhu D., Bi Y.* Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis // Ann. Med. – 2017. – Vol.49(2). – P. 106-116.

УДК 577.334.+572.021:66.094.1

¹Ю.Г. Выхованец, ²Е.В. Пшеничная, ¹С.М. Тетюра, ³Т.А. Выхованец

ПРИМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ НА ЧЕЛОВЕКА

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

¹Кафедра медицинской физики, математики и информатики

²Кафедра педиатрии №1

³Кафедра гигиены и экологии им. проф. О.А. Ласткова

Реферат. Проведенный анализ научной литературы показал, что ферменты креатинкиназа и лактатдегидрогеназа могут использоваться в качестве показателей свободнорадикального и перекисного окислительных процессов при проведении оценки неблагоприятного воздействия физических и химических средовых факторов на организм человека. Увеличение содержания этих ферментов в крови может свидетельствовать об интенсификации процессов оксидативного стресса при воздействии физических нагрузок на организм. Снижение концентраций витаминов и микроэлементов в организме человека, ассоциируется с повышением уровня креатинкиназы в сыворотке крови при длительном проживании в условиях низких температур, что обеспечивает поддержание гомеостаза у пришлых жителей в экстремальных условиях Севера. Неблагоприятные факторы окружающей среды могут оказывать существенное влияние на функциональную активность этих ферментов.

Ключевые слова: ферменты, креатинкиназа, лактатдегидрогеназа, факторы окружающей среды.

Различные физические, химические, биологические, социальные и другие факторы способны оказывать отрицательное влияние на функционирование организма человека [7, 15]. При проведении научных исследований очень часто, в качестве индикаторов неблагоприятного воздействия условий среды на организм, используются показатели заболеваемости человека [15, 17]. Вместе с тем известно, что показатели заболеваемости не всегда отражают влияние на человека физических, химических и других специфических загрязнителей окружающей среды. С этой точки зрения актуальной задачей является поиск более эффективных маркеров для оценки влияния различных средовых факторов на ор-

ганизм человека. Немаловажное значение в этих исследованиях отводится вопросам применения показателей свободнорадикального и перекисного окислительных процессов для решения этой сложной задачи [6, 12]. По данным научной литературы оценка состояния клеточного энергетического обмена в организме человека в некоторых случаях может проводиться на основе изучения концентраций в крови таких ферментов, как креатинфосфокиназа (КФК) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) [16]. Изучение возможности применения этих ферментов в качестве маркеров состояния человека, формирующегося под влиянием физических факторов окружающей среды (метеорологических, электромагнитных полей, геомагнитных бурь и др.), а также загрязнения атмосферного воздуха, воды, почвы химическими веществами, представляет актуальную задачу.

Цель проведенных исследований заключалась в изучении информативности ферментов КФК и ЛДГ в качестве показателей свободнорадикального и перекисного окислительных процессов при воздействии различных факторов окружающей среды на организм человека.

В научной литературе фермент креатинкиназа позиционируется как вещество, которое катализирует реакцию переноса фосфорильного остатка с аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) на креатин с образованием креатинфосфата и аденозиндифосфорной кислоты (АДФ). Реакция, катализируемая КФК, обеспечивает энергией мышечные сокращения. Различают КФК, содержащуюся в митохондриях и цитоплазме клеток. В организме чело-

© Ю.Г. Выхованец, Е.В. Пшеничная, С.М. Тетюра, Т.А. Выхованец

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

века КФК присутствует в виде изомеров, содержащихся в мышцах (ММ), миокарде (МВ) и головном мозге (ВВ). Изомер КФК-МВ является высокоспецифичным и чувствительным индикатором повреждения миокарда [18, 28]. Тест на концентрацию КФК-МВ чаще всего используют при остром инфаркте миокарда (ИМ) [23, 31]. В крови человека, переживающего острый ИМ, активность этого фермента может быть повышена в течение 4-8 часов после возникновения симптомов заболевания, пик приходится на 24-48-й час, а к норме показатель обычно возвращается к 3-м суткам [28]. Это позволяет использовать этот фермент для диагностики не только первичного, но и рецидивирующего ИМ [4]. По данным научной литературы изменение концентраций этого фермента в крови может служить маркером влияния различных факторов окружающей среды на организм человека [19-21, 25].

Одним из важных энзимов анаэробного обмена веществ является ЛДГ, которая относится к первому классу ферментов оксидоредуктаз. Этот фермент участвует во многих биохимических процессах, в том числе у растений и животных. Данный фермент является катализатором белковой природы, локализованный практически во всех органах и тканях организма, так как имеет несколько своих изомеров [22]. При патологических заболеваниях печени, железодефицитной анемии, инфаркте миокарда, костных переломах, мышечных травмах, опухолях, инфекционных болезнях, таких как энцефалит, менингит, ВИЧ, в крови может значительно повышаться уровень ЛДГ [24, 26, 29, 30, 32]. Кроме вышеперечисленных функций этот ЛДГ является неспецифическим маркером регенерации тканей, где уже проходит нормальный метаболический процесс. Значительное снижение или увеличение концентрации данного фермента в крови может свидетельствовать о начале развития патофизиологических процессов, возникающих в организме человека в ответ на воздействие повреждающих факторов окружающей среды [14, 27].

В исследовании проводилась оценка показателей свободнорадикального и перекисного окислительных процессов у высококвалифицированных спортсменов при анаэробной интервальной физической нагрузке [8]. В эксперименте принимали участие 23 представителя циклических видов спорта (легкая атлетика, плавание), имеющих спортивное звание мастера спорта России или спортивный разряд кандидата

в мастера спорта. Средний возраст спортсменов составлял $18,7 \pm 0,6$ лет. По данным авторов, физическая нагрузка способствовала увеличению активности КФК и ЛДГ в крови спортсменов. Активность КФК и ЛДГ до физической нагрузки составляла $71,08 \pm 5,23$ отн.ед. и $390,29 \pm 23,64$ отн.ед., а после физической нагрузки увеличивалась и составляла $78,23 \pm 3,94$ отн.ед. и $553,19 \pm 25,73$ отн.ед. соответственно ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют об интенсификации развития оксидативного стресса при выполнении интервальной физической нагрузки.

По данным некоторых исследований при выборе спортивной нагрузки важно учитывать состояние анаэробной системы организма человека, которое может оцениваться на основе показателей концентрации молочной кислоты и активности ЛДГ. О повышении возможностей гликолитического энергетического образования у спортсменов свидетельствует более высокий уровень молочной кислоты при максимальных нагрузках. У высококвалифицированных спортсменов, специализирующихся в скоростных видах спорта, количество молочной кислоты в крови при интенсивных физических нагрузках может увеличиваться до 26 ммоль/л и более. В организме нетренированных людей максимально переносимое количество молочной кислоты составляет 5-6 ммоль/л. Авторами проведенных исследований была установлена взаимосвязь между уровнем активности ЛДГ и работоспособностью организма. В контрольную группу вошли нетренированные лица, а опытную группу составили студенты-легкоатлеты. Активность ЛДГ в сыворотке крови испытуемых после физической нагрузки в контрольной группе составила $530 \pm 5,3$ МЕ/л, а в опытной группе $635 \pm 6,1$ МЕ/л. Результаты анализа по критерию Манна-Уитни позволили доказать, что в группе студентов-легкоатлетов активность ЛДГ после нагрузки была достоверно выше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе. По мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют о том, что в процессе тренировки в организме спортсмена происходит увеличение содержания ферментов, необходимых для повышения выработки необходимой энергии. Спортсмены, занимающиеся скоростными видами спорта, при которых основным механизмом получения энергии является анаэробный гликолиз, имеют большую емкость запаса ЛДГ, обеспечивающий оптимальный уровень функционирования организма при физических на-

грузках [1].

Проблема профессионального стресса у спортсменов связана с риском перенапряжения систем регуляции в условиях интенсивных нагрузок и возникновением внезапных, угрожающих жизни состояний. Для оценки профессиональных рисков и создания профилактических и лечебно-диагностических программ необходима разработка эффективных методов физиолого-гигиенического мониторинга функционального состояния (ФС) спортсменов с использованием современных информационных технологий. Также была проведена оценка динамики психофизиологических и биохимических показателей стресса при физических и эмоциональных нагрузках у спортсменов. В исследовании приняли участие 37 спортсменов академической гребли (19 девушек и 18 юношей), в возрасте $16,84 \pm 0,26$ года. Проводилась регистрация показателей variability сердечного ритма в процессе тренировки, расчет индекса стрессовой нагрузки, определялось содержание в крови биохимических маркеров повреждения кардиомиоцитов и клеток скелетной мускулатуры. На основе этих показателей была проведена оценка эффективности процесса восстановления с учетом стадийности развития стресса в условиях интенсивных физических и эмоциональных нагрузок у испытуемых. У спортсменов с выявленными признаками стресса по показателям латерометрии и кампиметрии в крови было зарегистрировано повышенное содержание аланинаминотрансферазы ($18,9 \pm 6,9$ МЕ/л против группы «норма» $14,3 \pm 3,4$ МЕ/л, $p=0,01$), мочевой кислоты ($0,326 \pm 0,05$ ммоль/л против $0,256 \pm 0,06$ ммоль/л, $p=0,02$), креатинкиназы фракции MB ($42 \pm 17,5$ МЕ/л против $16 \pm 3,5$ МЕ/л, $p=0,02$) и малонового диальдегида ($2,1 \pm 1,1$ мкМ/л против $0,96 \pm 0,4$ мкМ/л, $p=0,02$). В результате проведенных исследований авторы делают заключение о том, что использование комплекса биохимических маркеров и показателей кампиметрии и латерометрии имеют критериальную значимость для объективной оценки ФС состояния спортсменов с учетом динамики развития стресса при физических и эмоциональных нагрузках [13].

Результаты научных исследований показывают, что наблюдается определенная закономерность в изменении активности ЛДГ и ее изоферментов в крови у детей и подростков под влиянием сезонных колебаний метеорологических факторов окружающей среды. В исследованиях была

проведена оценка изменений активности общей ЛДГ в крови у детей в возрасте от 7 до 17 лет, проживающих в условиях равнины Дагестана. Было установлено, что у детей в возрасте 10 лет активность ЛДГ в осенний период года была на уровне $125 \pm 2,3$ МЕ/л, а в осенний период – уменьшалась и составляла $120 \pm 2,4$ МЕ/л. У детей в возрасте 12 лет было зафиксировано заметное увеличение, по сравнению с предыдущей возрастной группой, величины ЛДГ в весенний и осенний периоды года. У подростков в возрасте 14 лет величина ЛДГ в крови в осенний период года составляла $170 \pm 2,6$ МЕ/л, а в весенний период она была на уровне $160 \pm 2,9$ МЕ/л. Выявленные закономерности изменения активности ЛДГ и ее изомеров в зависимости от сезонных колебаний климатических факторов были выявлены и в других возрастных группах детей и подростков. По мнению авторов проведенных исследований, полученные результаты активности ЛДГ в крови у детей в разные периоды года позволяют получить новую информацию о количественных изменениях процессов адаптации в процессе роста и развития организма в зависимости от природных и климатических условий проживания [10].

При изучении адаптивных реакций у коренных и приезжих жителей Якутии была проведена оценка ряда биохимических показателей в сыворотке крови [9]. Исследованиями было установлено, что у коренных жителей Якутии активность ЛДГ была выше, чем у пришлых жителей, которая составляла соответственно $366,39 \pm 95,14$ МЕ/л и $352,10 \pm 82,45$ МЕ/л ($p=0,004$). По мнению авторов, высокая активность ЛДГ не только отражает скорость анаэробного гликолиза, но и указывает на приспособленность организма к гипоксии у коренных жителей Якутии. Активность КФК у коренных жителей составляла $103,46 \pm 80,65$ МЕ/л, а у пришлых жителей – $115,04 \pm 63,7865$ МЕ/л ($p=0,001$). Авторы исследований считают, что повышенная активность КФК у пришлых жителей связана с повышенными затратами АТФ, стимулирующей окислительное фосфорилирование в митохондриях. Усиление креатинфосфокиназного механизма образования энергии у пришлых жителей обусловлено срочной адаптацией организма и необходимостью образования богатых энергией фосфатных связей путем субстратного фосфорилирования. Таким образом, повышенная активность этих ферментов необходима для поддержания гомеостаза у пришлых жителей в экстре-

мальных условиях Севера. В заключении авторы указывают, что усиление активности ферментов может свидетельствовать о различной интенсивности метаболических процессов, происходящих в организме у коренных и пришлых жителей при проживании в условиях высоких широт.

Исследованиями было установлено, что экстремальные климатические факторы в Арктике могут оказывать провоцирующее влияние на раннюю инициацию процессов атерогенеза и развитие нейроэндокринных нарушений метаболизма у лиц молодого возраста [11]. В работе авторы делают вывод о существовании взаимосвязи между факторами патогенеза метаболического и циркуляторного синдромов. В частности, показатели антропометрии и биоимпеданса, характеризующие формирование избыточной массы тела, были ассоциированы с нарушениями метаболизма глюкозы (концентрации глюкозы, инсулина, индекс НОМА) и липидного профиля (холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности), с дефицитами витамина D и железа. Недостаточность железа в крови была обусловлена низкими уровнями эритроцитов ($p < 0,001$), гемоглобина ($p < 0,001$), повышенными уровнями КФК ($p = 0,028$) и паратгормона ($p = 0,031$), снижением антиоксидантного ресурса крови (показатель ImAnOx , $p = 0,034$) и снижением уровнями лактата в крови ($p = 0,035$). Авторы предполагают, что недостаточность витамина D и железа в организме молодых людей являются патогенетическим фактором метаболического и циркуляторного синдромов у населения при проживании в условиях Арктики.

Было проведено исследование по изучению влияния токсических доз нитритов (7,00 мМ), окислительного действия умеренных доз (10 кДж/м²) ультрафиолетового облучения (УФ) и воздействия электрического поля высокого напряжения (ЭПВН) (24 кВ/м) на функциональную стабильность ЛДГ [3]. Авторы приводят данные о том, что после 20-ти часовой экспозиции плазмы крови и суспензии эритроцитов у практически здоровых доноров под воздействием ЭПВН отмечалось значительное снижение активности этого фермента по сравнению с контролем. Функциональная активность ЛДГ в плазме крови доноров после 20-ти часовой выдержки под воздействием ЭПВН снижалась в 2 раза, а в лизате эритроцитов – в 1,2 раза по сравнению с контролем соответственно. Также были проведены исследования по оценке токсических доз нитритов, вызывающих

угнетение функциональной активности фермента ЛДГ. Было установлено, что при инкубации в течении 30 мин при 37°C плазмы и суспензии эритроцитов с раствором нитрита натрия в конечной концентрации 7,0 мМ/мл, активность фермента существенно снижалась. Это выражалось в снижении активности ЛДГ в плазме в 2,4 раза, а в лизате эритроцитов – в 1,4 раза по сравнению с контролем. В опытах с индуцированием УФ-окислительных процессов в плазме и суспензии эритроцитов было установлено, что после облучения организма УФ (10 кДж/м²) активность ЛДГ снижалась в 2,1 и 1,1 раза соответственно. Причем в плазме крови эта разница была более значительной, чем в лизате эритроцитов. Авторы исследований связывают выявленные закономерности с антиоксидительной активностью липидной фракции мембран эритроцитов, защищающих от окисления мембраносвязанные белки. В заключении, авторы публикации делают заключение о том, что неблагоприятные факторы окружающей среды могут оказывать существенное влияние на функциональную активность ЛДГ.

Выявление негативных эффектов со стороны жизненно важных органов и систем в качестве ответных реакций организма на долговременную хроническую экспозицию химических факторов риска является актуальным для решения гигиенических проблем, связанных с установлением причин и условий возникновения и распространения нарушений состояния здоровья человека. Для решения этой задачи была проведена оценка изменений некоторых биохимических показателей у детей 3-6 лет, посещающих детские дошкольные образовательные организации, расположенные на расстоянии 1,4-2,7 км от промышленной площадки размещения ликвидированного крупного химического предприятия. Проводилась оценка биохимических и общеклинических показателей у детей группы наблюдения и группы сравнения. Установлено развитие большого количества негативных эффектов под влиянием химических веществ, о чём свидетельствуют изменения биохимических показателей, отражающих выраженное развитие местной, специфической сенсibilизации и чувствительности верхних и нижних отделов дыхательных путей к химическим веществам, снижение фильтрующей способности почек, усиление функциональных обменных процессов гепатобилиарного тракта, появление нейромедиаторного дисбаланса

и нарушения нейроэндокринной регуляции. Исследованиями было установлено, что концентрация ферментов КФК и ЛДГ в сыворотке крови у детей в группе наблюдения составила $56,01 \pm 1,28$ мкмоль/дм³ и $482,55 \pm 9,7$ Е/дм³, а в группе контроля $45,40 \pm 2,13$ мкмоль/дм³ и 440 Е/дм³ соответственно ($p < 0,001$). Загрязнение окружающей среды химическими веществами, их поступление и накопление в организме детей приводит к увеличению активности ферментов КФК и ЛДГ. По мнению авторов исследований, полученные результаты свидетельствуют о возможном развитии функциональных нарушений в печени, ассоциированных с повышенным содержанием марганца, меди и никеля в крови детского организма ($R^2 = 0,28 - 0,74$; $-2,28 \leq b_0 \leq -2,98$; $3,93 \leq b_1 \leq 485,54$; $p = 0,0001$) [5].

В научном исследовании, проведенном в Республике Саха (Якутия), изучалась взаимосвязь между загрязнением питьевой воды химическими веществами и биохимическими параметрами крови трудоспособного населения в районах, ранжированных по индексу напряжения различных экологических факторов (ИНФ). Данный показатель отражает комплексную оценку состояния окружающей среды с учетом влияния численности населения, техногенных нарушений окружающей среды (горная масса, извлекаемая из недр земли, выбросы загрязняющих веществ в атмосферу, сбросы сточных вод) и загрязненности питьевой воды. Проводился корреляционный анализ между значениями индекса ИНФ, концентрациями различных химических веществ в водоемах и биохимическими параметрами крови у лиц в возрасте от 18 до 55 лет. В результате проведенного анализа, были выявлены значимые прямые корреляционные связи между концентрациями меди в источниках водоснабжения и уровнями щелочной фосфатазы ($r = 0,365$; $p = 0,000$), лактатдегидрогеназы ($r = 0,148$; $p = 0,000$), аланинтрансферазы ($r = 0,182$; $p = 0,000$), мочевой кислоты ($r = 0,162$; $p = 0,000$) и другими биохимическими показателями. По мнению авторов исследований, выявленные взаимосвязи свидетельствуют о том, что избыточное содержание меди в источниках водоснабжения приводит к активации выработки щелочной фосфатазы. В результате повышения активности этого фермента увеличивается концентрация в крови фосфатов, расходуемых в дальнейшем на синтез различных макроэргических соединений. Авторы исследований делают вывод, о том,

что изменения активности КФК и ЛДГ и других биохимических параметров отражают негативное влияние загрязнения питьевой воды химическими веществами на состояние здоровья трудоспособного населения республики [2].

Анализ научной литературы позволяет сделать вывод о том, что ферменты КФК и ЛДГ могут эффективно применяться в качестве показателей свободнорадикального и перекисного окислительных процессов в организме человека, реагирующих в ответ на воздействие физической нагрузки, а также различных физических и химических факторов окружающей среды. Фермент КФК является высокоспецифичным и чувствительным индикатором повреждения миокарда, а ЛДГ потенцируется как маркер травматизации клеток при повреждении тканей внутренних органов человека. Увеличение активности КФК и ЛДГ свидетельствуют об интенсификации развития оксидативного стресса при выполнении физической нагрузки. Снижение концентраций витаминов и микроэлементов в результате нарастания метаболического и циркуляторного синдромов у жителей, при длительном проживании в условиях низких температур, ассоциируется с повышением уровня КФК в сыворотке крови. Это еще раз подтверждает неблагоприятное влияние различных физических и химических факторов окружающей среды на функциональную активность ЛДГ.

*Yu.G. Vykhovanets, Ye.V. Pshenichnaya, S.M. Tetyura,
T.A. Vykhovanets*

APPLICATION OF INDICATORS OF FREE RADICAL AND PEROXIDATIVE PROCESSES TO ASSESS THE INFLUENCE OF VARIOUS ENVIRONMENTAL FACTORS ON HUMANS

Abstract. *The analysis of the scientific literature showed that the enzymes creatine kinase and lactate dehydrogenase can be used as indicators of free radical and peroxide oxidative processes when assessing the adverse effects of physical and chemical environmental factors on the human body. An increase in the content of these enzymes in the blood may indicate an intensification of oxidative stress processes when exposed to physical stress on the body. A decrease in the concentrations of vitamins and microelements in the human body is associated with an increase in the level of creatine kinase in the blood serum during prolonged living in low temperatures, which ensures the maintenance of homeostasis among newcomers in the extreme conditions of the North. Unfavorable environmental factors can have a significant impact on the functional activity of these enzymes.*

Key words: *enzymes, creatine kinase, lactate dehydrogenase, environmental factors.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганеева Л.А., Скрипова В.С., Касатова Л.В. и др. Оценка некоторых биохимических параметров энергетического обмена у студентов-легкоатлетов после продолжительной нагрузки // Ученые записки казанского университета. – 2013, Т.155, кн. 1. – С. 40-49.
2. Гольдерова А.С., Ефремова С.Д., Николаев И.Н. и др. Взаимосвязь факторов загрязнения окружающей среды и биохимических показателей крови // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. – 2019. – №5(73). – С. 5-13.
3. Джафарова С.А., Джафар Н.А., Мамедзаде Ч.С. и др. Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды на изменение активности лактатдегидрогеназы / Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем. К 100-летию белорусской академической науки: Тезисы докладов международной научной конференции, Пятнадцатого съезда Белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков, Минск, 15–17 июня 2022 года / Редколлегия: И.Д. Волотовский (гл. ред.) и др. – Минск: Белорусский государственный университет. – 2022. – С. 87.
4. Жданова Д.Р., Рубизова А.А. Определение креатинина и креатинфосфокиназы для диагностики заболеваний // Лучшая студенческая статья 2018: сборник статей XV Международного научно-исследовательского конкурса, Пенза, 25 мая 2018 года / Ответственный редактор Гуляев Герман Юрьевич. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение», 2018. – С. 301-304.
5. Землянова М.А., Зайцева Н.В., Кольдибекова Ю.В. Изменения биохимических показателей у детей, подвергающихся воздействию объектов накопленного вреда окружающей среде // Гигиена и санитария. – 2022. – Т.101, №6. – С. 675-682.
6. Калинин Д.Е., Тахауов Р.М., Карпов А.Б. и др. Факторы влияния на состояние здоровья взрослого населения, проживающего в зоне действия предприятия атомной индустрии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2020. – Т.65, №4. – С. 5-11.
7. Каримов Д.Д., Эрдман В.В. и др. Профессиональные факторы риска и старение человека (обзор литературы) // Гигиена и санитария. – 2022. – Т.101, №4. – С. 375-381.
8. Конторщикова К.Н. и др. Использование показателей свободнорадикального окисления в ротовой жидкости в качестве маркеров функционального состояния спортсменов // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т.9, №3. – С. 82-86.
9. Кривошапкина З.Н., Миронова Г.Е., Семенова Е.И. и др. Биохимический спектр сыворотки крови как показатель адаптированности жителей Якутии к северным условиям // Экология человека. – 2015. – №11. – С. 19-24.
10. Магомедова М.А., Газимагомедова М.М., Капланова З.А. и др. Изменение активности лактатдегидрогеназы и ее изоферментов в крови у детей и подростков, проживающих в условиях равнины (Дагестан) // Вестник Пермского университета. – 2018. – Вып. 2. – С. 223-227.
11. Малявская С.И., Лебедев А.В., Кострова Г.Н. и др. Взаимосвязь патогенетических факторов метаболического и циркуляторного синдромов у молодежи Арктики // Экология человека. – 2021. – №2. – С. 47-56.
12. Мусихина Е.А., Смелышева Л.Н., Кузнецов Г.А. и др. Стресс-индуцированные особенности энергетического обмена у девушек с различным индексом массы тела / Физиология экстремальных состояний: Сборник тезисов национальной конференции имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора биологических наук, профессора А.П. Кузнецова, Курган, 10 февраля 2023 года. – Курган: Курганский государственный университет, 2023. – С. 190-193.
13. Некрасова М.М., Черникова Е.Ф., Зуев А.В. и др. Применение информационных технологий для оценки профессионального стресса у спортсменов // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т.59, №10. – С. 871-876.
14. Никитина В.В., Минеева С.Н. Сезонные изменения активности тканевых ферментов // Фундаментальные исследования. – 2014. – №10-3. – С. 542-548.
15. Халфиев И.Н., Пузырев В.Г., Музаффарова М.Ш. и др. Влияние факторов техногенеза на формирование показателей заболеваемости городского населения // Медицина и организация здравоохранения. – 2022. – Т.7, №1. – С. 51-59.
16. Чаулин А.М. Основные сывороточные

- биомаркеры инфаркта миокарда // StudNet. – 2021. – Т.4, №7. – С. 12.
17. Шургая М.А., Меметов С.С., Иванова Т.А. и др. Медико-социальные аспекты демографической ситуации в России // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2017. – Т.20, №4. – С. 214-220.
 18. Arif T., Bicker W., Pöchacker S. et al. Colchicum autumnale intoxications: experience of the Poisons Information Centre, Austria 2002-2018 // Clin. Toxicol. (Phila). – 2023. – Vol. 61, №9. – P. 687-692.
 19. Battazza R.A., Kalytczak M.M., Rica R.L. et al. Effect of Sodium Bicarbonate Supplementation on Muscle Performance and Muscle Damage: A Double Blind, Randomized Crossover Study // J. Diet Suppl. – 2023. – Vol.20, №5. – P. 689-705.
 20. Borkowski J., Stefaniak T. Changes in Skeletal Muscle Troponin T and Vitamin D Binding Protein (DBP) Concentrations in the Blood of Male Amateur Athletes Participating in a Marathon and 100 km Adventure Race // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2023. – Vol.20, №9. – P. 5692.
 21. Gast L.V., Baier L.M., Meixner C.R. et al. MRI of Potassium and Sodium Enables Comprehensive Analysis of Ion Perturbations in Skeletal Muscle Tissue After Eccentric Exercise // Invest. Radiol. – 2023. – Vol.58, №4. – P. 265-272.
 22. Holmes R.S., Goldberg E. Computational analyses of mammalian lactate dehydrogenases: human, mouse, opossum and platypus LDHs // Comput. Biol. Chem. – 2009. – Vol.33, №5. – P. 379-385.
 23. Ji Y., Yao J., Zhao Y. et al. Extracellular ubiquitin levels are increased in coronary heart disease and associated with the severity of the disease // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2020. – Vol.80, №3. – P. 256-264.
 24. Li R.F., Gui F., Yu C. et al. Protective role of muscenes on astrocytes under a mechanical-chemical damage model // Ann. Transl. Med. – 2022. – Vol.10, №17. – P. 927.
 25. Malta E.S., Lopes V.F., Esco M.R. et al. Repeated cold-water immersion improves autonomic cardiac modulation following five sessions of high-intensity interval exercise // J. Appl. Physiol. – 2023. – Vol.123, №9. – P. 1939-1948.
 26. Ostadi F., Anzali B.C., Mehryar H.R. Relationship between serum lactate dehydrogenase levels and prognosis in patients infected with omicron and delta variants of COVID-19: A cross-sectional study // Toxicol. Rep. – 2023. – Vol.11. – P. 368-373.
 27. Saita Y., Hattori K., Hokari A. et al. Plasma myoglobin indicates muscle damage associated with acceleration/deceleration during football // J. Sports Med. Phys. Fitness. – 2023. – Vol.63, №12. – P. 1337-1342.
 28. Solati Z., Surendran A., Aukema H.M. et al. Impact of Reperfusion on Plasma Oxylipins in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // Metabolites. – 2023. – Vol.14, №1. – P. 19.
 29. Wang Q., Kohls W., Wills M. et al. A novel stroke rehabilitation strategy and underlying stress granule regulations through inhibition of NLRP3 inflammasome activation // CNS Neurosci. Ther. – 2024. – Vol.30, №1. – P. 14405.
 30. Xiao Y., He S., Cheng X. et al. Elevated lactate dehydrogenase predicts pneumonia in spontaneous intracerebral hemorrhage // Heliyon. – 2024. – Vol.10, №4. – P. 26109.
 31. Xu S., Jiang J., Zhang Y. et al. Discovery of potential plasma protein biomarkers for acute myocardial infarction via proteomics // J. Thorac. Dis. – 2019. – Vol.11, №9. – P. 3962-3972.
 32. Zhang H., Kang K., Chen S. et al. High serum lactate dehydrogenase as a predictor of cardiac insufficiency at follow-up in elderly patients with acute myocardial infarction // Arch. Geronto. Geriatr. – 2024. – Vol.117. – P.105253.

ТЕРАГЕРЦОВОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ – ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ XXI ВЕКА

ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Кафедра внутренних болезней

Реферат. Терагерцовое излучение – одна из новых, интенсивно исследуемых междисциплинарных областей научных знаний, включающая в себя медицину. В этой статье изложены базовые положения о терагерцовом излучении, его основные параметры и свойства; рассматриваются современные терагерцовые технологии биофотоники, применяемые в биологии и медицине: ТГц-рефлектометрия, методы ТГц-спектроскопии. В наше время терагерцовые аппараты с безвредным электромагнитным излучением уже входят в практику медицинской диагностики и в будущем смогут заменить в ряде случаев рентгеновские аппараты. Но самые большие надежды медицинских специалистов относительно терагерцового излучения связаны с лечением онкологических больных. Поскольку ТГц-волны лучше всего проникают в верхние слои кожи (вплоть до мышечных тканей), появляется возможность контролировать развитие злокачественных процессов на самых начальных стадиях болезни.

Ключевые слова: терагерцовое излучение, оптическое стимулирование биохимических реакций, квазиоптический мезоразмерный волновод.

К одной из новых технологий, имеющих потенциал как средство диагностики и лечения, но мало известных основному медицинскому сообществу, относится терагерцовое (ТГц) излучение (ТГцИ). В настоящее время область ТГц-диапазона определяется между инфракрасным и высокочастотным микроволновыми диапазонами и имеет в более широкой интерпретации диапазон частот 0.1-10 ТГц или длин волн 3 мм - 30 мкм [21]. Но согласно ГОСТ 24375–80 и рекомендациям Международного союза электросвязи ТГцИ находится в диапазоне частот 0,3-3 ТГц или длин волн 1-0,1 мм, а по стандартам Международной организации по стандартизации – 0,3-6 ТГц [3].

Впервые ТГц-излучение, как средство диагностики, было описано в 1995 году в работе Ну В. и соавторов, где его использовали для визуализации мягких тканей. Но интерес к технологии появился только около 2003 года (увеличение количества работ по данным Scopus и Web of Science)

[18, 22]. В отличие от рентгеновских лучей, ТГц не приводит к ионизации биологических молекул, в связи с малой энергией фотонов (около 0,04-0,004 мэВ), и, следовательно, не вызывает их диссоциации [10, 30]. Также технологии на основе ТГц-излучения имеют большое разрешение (0,3 мм для 1 ТГц); обладают большей проникающей способностью через диэлектрические материалы; имеют тропность к полярным веществам (молекулы воды) [13].

В большом количестве научных работ продемонстрированы возможности использования ТГц-технологий в диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований различной нозологии и локализации, выявлении гликированных тканей и определении концентрации глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, определении тяжести травматических повреждений, а также степени гидратации и жизнеспособности тканей. Помимо этого, технология может быть использована, как средство терапии за счет нетермической регуляции экспрессии генов онкологических и воспалительных заболеваний. Тем не менее, в настоящее время ТГц-технология находится на раннем этапе своего развития [1, 4, 5, 9, 14, 16, 17, 19, 20, 23, 24, 26, 27, 29, 31, 34-38].

Дозиметрия ТГцИ и его эффекты

Не смотря на уже изученные положительные эффекты воздействия ТГцИ на организм человека, отсутствие достоверных данных о рисках, связанных с этим типом излучения, служит поводом для торможения внедрения технологии в рутинную клиническую практику. В связи с этим необходимо ответить на вопросы о физических характеристиках ТГцИ и оценке границ безопасности его применения. В настоящий момент в существующих санитарных нормах предельно допустимые уровни ограничены диапазоном частот 30

© В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова,
К.А. Дурноглазова, В.В. Скворцов
© Архив клинической и
экспериментальной медицины, 2024

кГц-300 ГГц. Для электромагнитного излучения с частотой <300 ГГц безопасный уровень плотности потока энергии составляет 18 мкВт/см², а максимально допустимым 100018 мкВт/см² за час облучения на рабочем месте и 10 мкВт/см² в жилых, общественных помещениях при круглосуточном облучении [8]. Для частот >300 ГГц установленных ограничений для общего облучения населения не существует, за исключением лазерного излучения, где пределы безопасности находятся в диапазоне 1-100 мВ/см² в зависимости от типа излучения лазера [25].

В работе Минина И.В. и Минина О.В. установлено, что облучение животных в условиях острого и длительного стрессов ТГц-волнами на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц в течение 30 минут приводит к полной нормализации функциональной активности щитовидной железы и концентрации ТТГ в гипофизе. Биологические эффекты ТГцИ регистрируются при плотности потока мощности излучения значительно ниже 10-3 Вт/см². При такой низкой интенсивности излучения интегральный нагрев облучаемых объектов в эксперименте не превышает 0,1°С [7].

Для выявления предельно допустимой дозировки для ТГцИ необходимо знать механизмы его воздействия на биологические объекты. В настоящее время на первый план выдвинуты две гипотезы:

1. Тепловое воздействие: при непрерывном контакте ТГцИ с биологическим объектом происходит его нагрев вследствие высокой тропности к молекулам воды.

2. Нетепловое воздействие: основано на резонансном, линейном/нелинейном взаимодействии ТГцИ с молекулами ДНК. Несмотря на то, что данный вид излучения имеет низкую энергию и, как следствие, низкий потенциал для разрыва химических связей, мощное импульсное воздействие может привести к изменению экспрессии генетического материала вследствие формирования локальных разрывов водородных связей в цепях ДНК. Для прохождения через цитоплазматическую и ядерную мембраны достаточно средней мощности (~1 мВ) [11, 12, 32, 33].

Имеются сведения о влиянии ТГцИ на все уровни организации биологической материи: от влияния на конформацию белков и ДНК до общего воздействия на весь организм. Например, в исследовании Бондарь Н.П. и соавторов проводилось воздействие на мышью лазером с частотой 3,68 ТГц с интенсивностью 40 мВ/см² в те-

чении 30 минут; по результатам чего зарегистрированы неблагоприятные эффекты, не исчезающие по истечении суток после воздействия ТГцИ: изменение поведения, смещение двигательной активности и появление состояния тревожности. [15].

В одной из первых работ, посвященных этой проблеме, был предсказан ТГц-клеточный резонанс [2]. Обширные исследования в этой области проводились и в России [2, 5]. Поскольку в белках и олигонуклеотидах обнаружены резонансные моды, предполагается воздействие ТГцИ на клеточные и субклеточные процессы. При ТГц-облучении на резонансных частотах возможны изменения молекулярной или кристаллической структуры вещества, следовательно, могут создаваться материалы с новыми свойствами [1, 2].

Эксперименты по воздействию ТГцИ на клетки крови демонстрируют увеличение проницаемости клеточной мембраны; влияние на морфологию, пролиферацию и агрегацию клеток; гено- и цитотоксические эффекты. Данные по воздействию на клетки кожи показали, что однозначной зависимости эффектов ТГцИ от его интенсивности не наблюдается [2]. При изучении эффектов ТГцИ на нервные клетки установлена селективность. Например, при облучении на низких частотах непрерывным источником ТГцИ наблюдается изменение адгезивных свойств мембран и развитие апоптоза, а при облучении с частотой 3,68 ТГц наблюдается образование новой нервной сети [1, 4].

ТГцИ может приводить либо к обратной проницаемости мембран, при облучении на частоте 2,3 ТГц, либо к гибели клеток, при облучении с частотой 2 ТГц [2]. Проводятся исследования [5] по применению ТГцИ для распознавания белковых структурных состояний, мониторинга рецепторных связей, выполнению безмаркерного секвенирования ДНК, визуализации и каталогизации поглощения и контрастного механизма в тканях, исследования радиационных эффектов в биопроцессах и образцах.

Области применения ТГцИ

Биомедицинские приложения ТГцИ в большей степени развиваются в направлениях неинвазивной, малоинвазивной и интраоперационной визуализации различных типов рака. В сравнении с рентгеновским излучением ТГцИ позволяет визуализировать не кальцифицированные опухоли, расположенные как на поверхно-

сти, так и в мягких тканях. Наличие рака часто вызывает повышенное кровоснабжение пораженных тканей и локальное увеличение содержания воды в тканях. На этом основан механизм ТГц-визуализации рака по контрасту получаемого терагерцового изображения [1, 2]. По сравнению со здоровыми тканями такие клетки содержат больше воды, которая интенсивно поглощает излучение в диапазоне частот от 100 ГГц до 3 ТГц [28]. Глубина проникновения волн зависит от количества жировой ткани и степени гидратации тканей на пути ТГцИ и может варьироваться в диапазоне от нескольких микрон до нескольких сантиметров [13]. В исследовании Cheon H. и соавторов было отмечено, что частота колебания молекул раковых клеток составляет 1,65 ТГц. Это явление регистрируется в связи с химическими и структурными перестройками в ДНК клеток, в основе которых лежит метилирование нуклеозидов. Сигналы резонанса, полученные в ходе исследования, могут быть оценены количественно, что позволит идентифицировать типы раковых клеток по определенной степени метилирования ДНК [16]. Таким образом, по ТГцИ можно построить полную карту зоны опухолевого поражения.

Рак молочной железы – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в РФ. В 2018 году зарегистрировано 70682 новых случая, что составляет 20,9% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин; у мужчин составляет менее 1% опухолей этой локализации, занимая 0,3% в структуре заболеваемости [6]. Fitzgerald A.J. был первым исследователем, который использовал ТГцИ для определения локализации и формы опухоли. Технология обладает потенциалом как средство дифференцировки раковых клеток (как инвазивной карциномы молочной железы, так и протоковой карциномы *in situ*) от нормальных тканей молочной железы [14, 20]. В настоящее время ТГцИ может быть использовано для определения объема резекции опухоли и метастазов, что будет способствовать уменьшению количества повторных операций. При раке кожи также важно определить границу между опухолевыми и здоровыми тканями, чтобы провести соответствующее иссечение при хирургическом вмешательстве. Границы опухоли определяются на основе гидратации тканей или изменения толщины рогового слоя как *in vitro*, так и *in vivo* [34]. В работе Nakeem и Hassoun в 2020 году для обнаружения рака кожи применили обработку

изображений при помощи искусственных нейронных сетей, которые классифицировали клетки на нормальные и аномальные и отражали полученные данные на диаграмме. Точность алгоритма составила 94,117% [24].

Yeо W.G. и соавторами был исследован потенциал технологии для визуализации рака тонкого кишечника и легких. Несмотря на то, что в эксперименте использовались образцы, фиксированные в формалине и парафине, коэффициент поглощения играл наибольшую роль в создании контраста между клетками. В результате на основе разницы в морфологии и гидратации тканей можно обнаружить пораженную ткань толстого кишечника или легкого в том числе *in situ* [36].

На основе разности соотношения липидных и белковых молекул (раковые опухоли имеют более высокий уровень белка и более низкий уровень липидов, чем здоровые ткани) можно определить границы патологического процесса. Несмотря на существование других, не менее эффективных методов, при некоторых видах рака головного мозга, таких как глиома, эта граница ими практически не обнаруживается, в отличие от ТГцИ [38].

Описано применение ТГцИ для оценки степени повреждения тканей при ожогах, контроля заживления и рубцевания ран без снятия гипса и бинтов, обнаружения кариеса, неинвазивной диагностики диабета. Таким образом, морфологические изменения в ране в процессе заживления, а также поражения, которые не обнаруживаются в видимом свете, возможно визуализировать при помощи ТГцИ. Изображения в данном случае получают исходя из разницы коэффициентов поглощения и отражения здоровых и поврежденных тканей [19].

Пациенты с сахарным диабетом нуждаются в перманентном мониторинге уровня глюкозы в крови. Из числа работ, проблемно-ориентированных на исследование содержания глюкозы в крови человека, укажем на исследования Черкасова О.П. [9]. В этой работе методом импульсной терагерцовой спектроскопии в диапазоне частот 0,05-2,5 ТГц проведены исследования плазмы крови лабораторных животных – здоровых и с диабетом. Другая его работа интересна в том отношении, что в ней описана реалистичная система непрерывного неинвазивного мониторинга содержания глюкозы в крови с помощью ТГцИ [17].

В настоящее время ведется активная разработка методов выявления бактери-

альной инфекции при помощи ТГцИ, например, в одной из таких работ удалось успешно идентифицировать и определить титр *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Ранняя диагностика бактериальной инфекции играет решающую роль в эффективности лечения и предотвращении распространения микроорганизмов. Однако обнаружение рутинными способами отнимает много времени и трудозатратно, что может быть ликвидировано при помощи ТГц технологии [27].

Прогнозируется, что методы ТГц-диагностики уменьшат число ненужных хирургических биопсий и ускорят постановку диагноза до нескольких минут. Развитие нанотехнологий стимулирует расширение областей применения ТГцИ, создания наноконтрастных агентов для ТГц-видения. Наноконтрастные агенты служат для повышения контрастности изображения здоровых и патологических областей ткани или молекул. В их качестве могут применяться сферические частицы, углеродные нанотрубки, фуллерены, квантовые точки, наностержни, нанооболочки (nanoshells), наноклетки (nanocages), нанопроволоки, различные металлические и оксидные наночастицы [28].

На основе ТГцИ предложен ряд новых методов лечения: NO-терапия, молекулярная ТГц-акустотерапия, ТГц-аэротерапия, ингаляционная ТГц-акустотерапия, термическая деструкция биотканей [28]. В одном исследовании проводилось лечение стенокардии при помощи NO-ТГц терапии, где была отмечена положительная динамика на основе клинической картины и показателей свертываемости крови, так как ТГцИ способствует активации антикоагулянтной системы крови, что препятствует окклюзии сосудов сердца [29]. Li Y. и соавторы в своей работе отметили эффективность метода при дефиците ионов кальция, возникающего в результате дисфункции потенциалзависимых кальциевых каналов и приводящего к развитию ряда заболеваний таких, как эпилепсия, гипокалиемический периодический паралич, эпизодическая атаксия и т.д. Увеличение кальциевых потоков происходило при частоте 42,55 ТГц [26]. Hu Z.H. с соавторами в своем исследовании наблюдали аналогичный эффект при воздействии на калиевые каналы [23].

ТГц-волны привлекают все больше внимания из-за их растущего применения в терапии патологии нервной системы. Большинство исследований продемонстрировали, что ТГцИ оказывает положи-

тельное влияние на нейроны, стимулируя рост ганглиозных отростков и высвобождение нейротрансмиттеров [31]. В исследовании Xu D. и соавторов после воздействия ТГцИ на поврежденный спинной мозг у мышей отмечались снижение выраженности воспалительной реакции, стабилизация поведенческой функции и ускорение процессов репарации, что указывает на то, что ТГц-облучение может эффективно способствовать восстановлению спинного мозга [35]. Имеются данные, что лечение ТГц волнами значительно улучшает когнитивные нарушения, а, следовательно, и течение болезни Альцгеймера, снижая отложение β -амилоида и гиперфосфорилирование tau-белка у мышей, а также ослабляя митохондриальные нарушения, нейровоспаление и потерю нейронов в мозге [37].

ТГц-терапия оказывает благоприятное влияние на клинико-функциональное состояние пациентов разного профиля, биохимические данные, гемодинамические показатели и их восстановление после различных повреждений в ранний период заболевания. Полученные согласно данным пилотных исследований качественные характеристики и количественные данные свидетельствуют о стимулирующем воздействии ТГцИ малой интенсивности на нервные клетки. Обнаружено, что стимулирующий эффект максимально проявляется при сравнительно малой плотности мощности излучения (5 мкВт/см^2), а сам эффект является дозозависимым. С другой стороны, изменение проницаемости мембраны влечет за собой изменение ионных токов, что можно использовать для усиления клеточного метаболизма. Вследствие отсутствия разрушающей силы при подборе правильного режима облучения появляется возможность потенциального контроля нейронного ответа, что в дальнейшем должно привести к созданию новых методов терапии [4].

Научно-практические исследования с использованием излучения ТГц-диапазона, экспериментально проводимые на доклиническом этапе, сегодня немногочисленны, и степень готовности метода к использованию в практических устройствах не так близка, даже без учёта медико-экономической рентабельности применения последних. В то же время общая совокупность результатов научно-исследовательских работ, имеющихся в открытой литературе, определяет перспективность нового многообещающего направления – изучения и применения ТГцИ в клинической практи-

ке, разработку диагностических и лечебных медицинских ТГц-технологий и создание медицинских ТГц-аппаратов.

V.V. Kolomytsev, L.V. Goryunova, K.A. Durnoglazova,
V.V. Skvortsov

TERAHERTZ RADIATION – DIAGNOSTICS AND THERAPY OF THE XXI CENTURY

Abstract. Terahertz radiation is one of the new, intensively researched interdisciplinary fields of scientific knowledge, including medicine, in the first decades of the XXI century. This article outlines the basic provisions on terahertz radiation, its main parameters and properties; discusses modern terahertz biophotonics technologies used in biology and medicine: terahertz reflectometry, methods of terahertz spectroscopy. Nowadays, terahertz devices with harmless electromagnetic radiation are already entering the practice of medical diagnostics and will be able to replace X-ray machines in some cases. But the greatest hopes of medical specialists are associated with the treatment of cancer patients. Since terahertz waves penetrate best into the upper layers of the skin (up to the muscle tissues), it becomes possible to control the development of malignant processes at the very initial stages of the disease.

Key words: terahertz radiation, optical stimulation of biochemical reactions, quasi-optical mesoscale waveguide.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баграев Н.Т., Клячкин Л.Е., Маляренко А.М., Новиков Б.А. Применение кремниевых источников терагерцового излучения в медицине // Биотехносфера. – 2015. – №5(41). – С. 64-79.
2. Заболотный А.Г., Гейко И.А., Балагов Л.М. Применение терагерцового излучения в офтальмологии (обзор) // Acta biomedica scientifica. – 2021. – №6(6-1). – С. 168-180.
3. Исаев В.М., Кабанов И.Н., Комаров В.В., Мещанов В.П. Современные радиоэлектронные системы терагерцового диапазона // Доклады ТУСУРа. – 2014. – №4(34). – С. 5-16.
4. Кирьянова В.В., Жарова Е.Н., Баграев Н.Т., Реуков А.С., Логинова С.В. Перспектива применения электромагнитных волн терагерцового диапазона в физиотерапии (ретроспективный обзор) // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – №15(4). – Р. 209-215.
5. Кирьянова В.В., Жарова Е.Н., Логинова С.В. Терагерцовое излучение в комплексной терапии больных с травматическим повреждением головного мозга // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2018. – №1. – С. 35-42.
6. Клинические рекомендации "Рак молочной железы" от 2021 // Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – с изм. и допол. в ред. от 28.01.2021.
7. Минин И.В., Минин О.В. Устройство формирования изображения объектов с субдифракционным разрешением в миллиметровом, терагерцовом, инфракрасном и оптическом диапазонах длин волн: Патент РФ №182458. – Оpubл. – 17.08.2018. Бюл. №23.
8. Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 1.2.3685-21 "Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания" от 28 января 2021. – docs.cntd.ru. <https://docs.cntd.ru/document/573500115>.
9. Черкасова О.П., Назаров М.М., Ангелуц А.А., Шкуринов А.П. Исследование плазмы крови в терагерцовом диапазоне частот // Оптика и спектроскопия. – 2016. – №120(1). – С. 59-67.
10. Черкасова О.П., Сердюков Д.С., Ратушняк А.С. и др. Механизмы влияния терагерцового излучения на клетки (обзор) // Журнал Технической Физики. – 2020. – №128(6). – С. 852-857.
11. Alexandrov B.S., Gelev V., Bishop A.R., Usheva A., Rasmussen K.O. DNA Breathing Dynamics in the Presence of a Terahertz Field // Phys. Lett. A. – 2010. – Vol.374(10). – P. 1214-1217.
12. Alexandrov B.S., Stanev V.G., Bishop A.R., Rasmussen K.O. Anharmonic dynamics of intramolecular hydrogen bonds driven by DNA breathing // Phys. Rev. E. Stat. Nonlin Soft Matter Phys. – 2012. – Vol.86 (6 Pt.1). – P. 061913.
13. Amini T., Jahangiri F., Ameri Z., Hemmatian M.A. A Review of Feasible Applications of THz Waves in Medical Diagnostics and Treatments // J. Lasers Med. Sci. – 2021. – Vol.12. – e92.
14. Ashworth P.C., Pickwell-MacPherson E., Provenzano E. et al. Terahertz pulsed spectroscopy of freshly excised human breast cancer // Opt. Express. – 2009. – Vol.17(15). – P. 12444-12454.
15. Bondar N.P., Kovalenko I.L., Avgustinovich D.F., Khamoyan A.G., Kudryavtseva N.N. Behavioral effect of terahertz waves in male mice // Bull. Exp. Biol. Med. – 2008. – Vol.145(4). – P. 401-405.
16. Cheon H., Yang H.J., Lee S.H., Kim Y.A., Son J.H. Terahertz molecular resonance of

- cancer DNA // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol.6. – P. 37103.
17. Cherkasova O., Nazarov M., Shkurinov A. Noninvasive blood glucose monitoring in the terahertz frequency range // *Optical and Quantum Electronics.* – 2016. – Vol.48 (3). – P. 217-218.
 18. Cherkasova O.P., Serdyukov D.S., Nemova E.F. et al. Cellular effects of terahertz waves // *J. Biomed. Opt.* – 2021. – Vol.26 (9). – P. 090902.
 19. Fan S., Ung B.S.Y., Parrott E.P.J., Wallace V.P., Pickwell-MacPherson E. In vivo terahertz reflection imaging of human scars during and after the healing process // *J. Biophotonics.* – 2017. – Vol.10 (9). – P. 1143-1151.
 20. Fitzgerald A.J., Wallace V.P., Jimenez-Linan M. et al. Terahertz pulsed imaging of human breast tumors // *Radiology.* – 2006. – Vol.239 (2). – P. 533-540.
 21. Guerboukha H., Nallappan K. Toward real-time terahertz imaging // *Advances in Optics and Photonics.* – 2018. – Vol.10 (4). – P. 843.
 22. Hu B., Nuss M.C. Imaging with terahertz waves // *Optics Letters.* – 1995. – Vol.20 (16). – P. 1716.
 23. Hu Z.H., Lv W.P., Hui D.X., Wang X.J., Wang Y.N. Permeability enhancement of the KcsA channel under radiation of a terahertz wave // *Phys. Rev. E.* – 2022. – Vol.105 (2-1). – P. 024104.
 24. Isam Hakeem S., Abdullah Hassoun Z. Skin Cancer Detection based on Terahertz Images by using Gabor filter and Artificial Neural network // *IOP Conf. Ser. Mater Sci. Eng.* – 2020. – Vol.928. – P. 032025.
 25. Kleine-Ostmann T., Jastrow C., Baaske K. et al. Field exposure and dosimetry in the THz frequency range // *IEEE Trans. Terahertz Sci. Technol.* – 2014. – Vol.4 (1). – P. 12-25.
 26. Li Y., Chang C., Zhu Z., Sun L., Fan C. Terahertz Wave Enhances Permeability of the Voltage-Gated Calcium Channel // *J. Am. Chem. Soc.* – 2021. – Vol.143 (11). – P. 4311-4318.
 27. Ma Z., Jiao Y., Zhang C. et al. Identification and quantitative detection of two pathogenic bacteria based on a terahertz metasensor // *Nanoscale.* – 2023. – Vol.15 (2). – P. 515-521.
 28. Minin I.V., Minin O.V. Problems of terahertz radiation metrology in medicine // *Vestnik SGUGiT.* – 2021. – Vol.26 (3). – P. 162-180.
 29. Parshina S.S., Kirichuk V.F., Tupikin V.D., Golovacheva T.V., Krenitskiy A.P., Majborodin A.V. Terahertz Therapy – a New Method of Treatment of Cardiovascular Pathology / 2005 Joint 30th International Conference on Infrared and Millimeter Waves and 13th International Conference on Terahertz Electronics. Available from: <http://dx.doi.org/10.1109/icimw.2005.1572533>
 30. Pickwell E., Cole B.E., Fitzgerald A.J., Pepper M., Wallace V.P. In vivo study of human skin using pulsed terahertz radiation // *Physics in Medicine and Biology.* – 2004. – Vol.49 (9). – P. 1595-1607.
 31. Sun L., Chen M., Wang H., Dong J., Zhao L., Peng R. CaMKII δ Promotes Synaptic Plasticity under Terahertz Wave Radiation by Activation of the NF- κ B Pathway // *J. Phys. Chem. Lett.* – 2022. – Vol.13 (25). – P. 5925-5931.
 32. Titova L., Hegmann F.A., Kovalchuk O. In: JooHiuk Son (Eds.), *Terahertz Biomedical Science and Technology.* – CRC Press/Taylor & Francis Group, 2014. – 377 p.
 33. Weightman P. Prospects for the study of biological systems with high power sources of terahertz radiation // *Phys. Biol.* – 2012. – Vol.9 (5). – P. 053001.
 34. Woodward R.M., Cole B.E., Wallace V.P. et al. Terahertz pulse imaging in reflection geometry of human skin cancer and skin tissue // *Phys. Med. Biol.* – 2002. – Vol.47 (21). – P. 3853-3863.
 35. Xu D., Liu R., Li B., Zhang H., Yang Y. Effect and mechanism of terahertz irradiation in repairing spinal cord injury in mice // *Gene.* – 2023. – Vol.860. – P. 147218.
 36. Yeo W.G., Gurel O., Hitchcock C.L., Park S., Sertel K., Nahar N.K. Evaluation of cancer tissue morphology via THz spectroscopic imaging: Human lung and small intestine malignancies // *Infrared Phys. Technol.* – 2019. – Vol.97. – P. 411-416.
 37. Zhang J., Chen Y., Zhao Y. et al. Terahertz Irradiation Improves Cognitive Impairments and Attenuates Alzheimer's Neuropathology in the APPSWE/PS1DE9 Mouse: A Novel Therapeutic Intervention for Alzheimer's Disease // *Neurosci. Bull.* – Published online November 16, 2023. doi:10.1007/s12264-023-01145-3
 38. Zou Y., Li J., Cui Y. et al. Terahertz Spectroscopic Diagnosis of Myelin Deficit Brain in Mice and Rhesus Monkey with Chemometric Techniques // *Scientific Reports.* – 2017. – Vol.7(1). – P. 5176.

УДК 616.72-002.77

В.В. Скворцов, И.В. Родионова, О.А. Лешина, Е.А. Акулова, Е.М. Скворцова

СИНДРОМ СТИЛЛА (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ)ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Кафедра внутренних болезней

Реферат. Данная статья посвящена вопросам этиологии, патогенеза, клинической симптоматики, подходам к диагностике, терапии, прогноза и осложнений синдрома Стилла.

Ключевые слова: синдром Стилла, метотрексат, аутовоспалительные заболевания, лихорадка неясного генеза, клиника, диагностика, лечение.

На сегодняшний день синдром Стилла рассматривается как редкое мультисистемное заболевание неизвестной природы, проявляющееся следующими клинико-лабораторными признаками:

1. Ведущие и обязательные: высокая лихорадка; эритематозно-папулезная мультиформная сыпь; миалгии и полиартралгии; серонегативный артрит; лейкоцитоз; увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ); отсутствие ревматоидного фактора (РФ) и антинуклеарного фактора (АНФ).

2. Частые признаки: боли в горле, сопровождающиеся гиперемией слизистой оболочки глотки; лимфаденопатия; гепатоспленомегалия; серозиты (экссудативный плеврит, перикардит с умеренным выпотом); повышение содержания в крови печеночных ферментов; анемия; диспротеинемия; повышение уровня С-реактивного белка.

3. Редкие синдромы: миокардит; интерстициальная пневмония; перитонит; тромбоцитоз.

4. Крайне редкие синдромы: гломерулонефрит; энцефалит [5, 7, 9, 11, 12, 14].

Впервые синдром Стилла был описан в журнале в журнале Lancet в 1896 г. Тогда его рассматривали как проявление ревматоидного артрита (РА) у взрослого человека. А в 1897 г. выходит монография английского педиатра Джорджа Стилла под названием «Одна из форм поражения суставов у детей», где было описано 12 случаев с подобной клинической картиной среди 22 детей с ювенильным РА. В дальнейшем данные клинические проявления были названы в честь него «болезнью Стилла». Также были описаны подоб-

ные случаи и у взрослых, но их относили к лихорадке неясного генеза. Только в 1966 г. Эрик Байвотерс впервые использовал термин «болезнь Стилла взрослых» в выступлении на Геберденовских чтениях, отметив, что признаки болезни Стилла у взрослых он считает самостоятельной нозологией, а в 1971 г. Э. Байвотерсом были опубликованы многочисленные наблюдения этого заболевания у взрослых [2-4, 7, 11, 14].

Этиология и патогенез

На сегодняшний день синдромом Стилла болеют преимущественно молодые люди 18-35 лет, но также есть случаи заболевания в возрасте старше 70 лет. Частота заболеваемости сравнительно редкая примерно 0,16-1,5 случаев на 100 тыс. населения. У женщин встречается несколько чаще (60:40). Полагают, что 0,5-9% пациентов с диагнозом «лихорадка неясного генеза» страдают синдромом Стилла [2, 11, 14].

До конца этиология данного синдрома не установлена. Существует несколько теорий развития данного заболевания. В основе инфекционной теории лежит влияние бактериальных микроорганизмов (*Yersinia enterocolitica*, *Mycoplasma pneumonia*) и вирусов (вирус краснухи, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус парагриппа) на развитие симптомокомплекса синдрома Стилла. Однако общий инфекционный агент не установлен.

Генетическая теория предполагает наследственную предрасположенность, связанную с изменениями в структуре главного комплекса гистосовместимости (HLA), однако достоверные факты, подтверждающие связь заболевания с локусами HLA, не получены. Также существует иммунологическая теория, которая отно-

© В.В. Скворцов, И.В. Родионова, О.А. Лешина,
Е.А. Акулова, Е.М. Скворцова
© Архив клинической и
экспериментальной медицины, 2024

сит синдром Стилла к аутоиммунным заболеваниям, вследствие обнаружения у больных в крови циркулирующих иммунных комплексов, обуславливающих развитие аллергического васкулита.

Патогенез болезни Стилла также изучен не полностью, но установлено, что у взрослых заболевание связано с преобладанием ответа Т-хелперов 1-го типа (Th-1), отвечающих за развитие клеточного иммунного ответа и активизацию Т-киллеров, над активизирующими В-лимфоциты и продуцирующими интерлейкины 4, 5 и 13 Т-хелперами 2-го типа (Th-2).

Повышенное количество Th-1 вызывает усиленный синтез провоспалительных цитокинов, в число которых входит фактор некроза опухоли (ФНО- α).

ФНО стимулирует выработку действующего на центры терморегуляции в гипоталамусе интерлейкина-1 (ИЛ-1), что приводит к изменению терморегуляции и вызывает повышение температуры тела.

ИЛ-1 также активирует кроветворение и продукцию белков острой фазы (продуцируются при травме или инфицировании) в печени, провоцируя разрастание эндотелия. К «главным» белкам острой фазы у человека относят С-реактивный белок (СРБ) и амилоидный А-белок сыворотки крови.

Под влиянием ФНО усиленно вырабатывается интерлейкин-6, который вызывает активацию остеокластов – гигантских многоядерных клеток, разрушающих коллаген и удаляющих костную ткань путем растворения их минеральной составляющей [4, 7, 9, 11].

Клиника

Первым клиническим симптомом синдрома Стилла является лихорадка, предшествующая другим проявлениям болезни. Она может долго оставаться единственным признаком, что затрудняет диагностику. Обычно температура тела повышается в вечерние часы со снижением или нормализацией к утру. Реже наблюдаются два пика температуры в течение дня, и приблизительно у 1/5 части больных температура не достигает нормальных значений. Лихорадка носит ремиттирующий, интермиттирующий или септический характер, сохраняется длительно и не поддается действию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антибиотиков и даже глюкокортикоидов в небольших дозах. Как правило, лихорадка сопровождается ознобом, потливостью [3,

9, 11].

Около 70% больных в начале болезни отмечают боль в горле, характеризуя ее как постоянную сильную жгучую боль, локализирующуюся в фарингеальной области.

Характерным кожным проявлением синдрома Стилла является типичная сыпь. Она представляет собой макулярную или макулопапулезную сыпь розового цвета, часто имеет летучий характер и наблюдается на высоте температуры. Сыпь чаще располагается на туловище и проксимальных отделах конечностей, может быть и на лице.

У трети пациентов сыпь слегка возвышается над поверхностью кожи и появляется в местах давления, трения или травмы. Неяркий цвет сыпи, ее эпизодическое пропадание и отсутствие зуда, сухости и других проявлений оставляют сыпь незамеченной для больных. Иногда врачу приходится проводить осмотр больного после теплого душа либо использовать другое воздействие теплом для обнаружения высыпаний. Но при синдроме Стилла бывают и атипичные проявления: петехии, узловатая эритема, выпадение волос.

Одновременно с лихорадкой или несколько позже возникают выраженные артралгии или миалгии. Артрит может поражать любые суставы. Вначале поражается небольшое число (3-4) как крупных, так и мелких суставов. В дальнейшем развивается артрит, он протекает остро и у большинства больных подвергается полному обратному развитию. У трети больных на любом этапе артрит может принять хронический характер с постепенным прогрессированием, развитием костной деструкции и анкилоза. Неподвижность запястного сустава наблюдается у 43% пациентов, у 12% развивается шейный анкилоз, а у 19% – тарзальный анкилоз [1, 9].

Типичные для РА проксимальные межфаланговые суставы при синдроме Стилла интактны. Наиболее специфическим для болезни Стилла является поражение дистальных межфаланговых суставов кистей, которые, за исключением псориатического артрита, обычно не поражаются при воспалительных заболеваниях суставов в молодом возрасте. При вовлечении в процесс крупных суставов (тазобедренных, коленных) заболевание нередко приводит к быстрой инвалидизации больных. Воспаление крестцово-подвздошного сустава (сacroилеит) развивается у 9% больных. Миалгии, как и артралгии, усиливаются на высоте лихорадки и по своему характеру могут быть интенсивными. При синдроме

ме Стилла в процесс вовлекается шейный отдел позвоночника, что проявляется болью и быстро нарастающим ограничением подвижности.

Типичным симптомом является плевральная боль, которая нередко сочетается с плевральным и перикардальным выпотом. Часто наблюдается быстро проходящий асептический пневмонит, поражающий верхние и нижние отделы легких, и протекает, как двусторонняя пневмония: с кашлем, жаром и одышкой, а прием антибиотиков не дает результатов. Иногда может развиваться острый респираторный дистресс-синдром, хроническое рестриктивное поражение легких, тампонада сердца, миокардит, клапанные вегетации, имитирующие инфекционный эндокардит.

Изменения со стороны лимфоретикулярной системы наиболее часто проявляется в виде поражения шейных лимфоузлов. Могут развиваться гепатомегалия (25-27%) и спленомегалия (40-42%). Иногда беспокоят умеренные боли в животе, но в ряде случаев они могут быть интенсивными и симулировать синдром острого живота [8, 9, 11].

В 34% случаев развивается протеинурия.

Болезнь Стилла характеризуется изменениями состава крови – у 76% больных наблюдается снижение в сыворотке крови уровня альбумина (ниже 35 г/л), у 73% гематокрит составляет менее 35%, а реакция Кумбса у 7% пациентов дает положительный результат. СОЭ увеличено у 99% больных, а лейкоцитоз наблюдается у 93% (у 70% из них выявляется лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$). У половины пациентов выявляется также тромбоцитоз.

Возможны патологические нарушения органов зрения – иридоциклит (выявляется у 5-25% больных), лентовидная дистрофия роговой оболочки и осложненная катаракта, которые в детском возрасте развиваются бессимптомно [8, 11].

Диагностика

Наиболее часто лабораторные отклонения включают: нейтрофильный лейкоцитоз (90% случаев), анемию хронических состояний (75% случаев), увеличение СОЭ, СРБ (96% случаев), повышение уровня печеночных трансаминаз (62% случаев), гиперферритинемию (90% случаев) [13].

Отсутствие определенных лабораторных изменений часто также может быть полезно для диагностики болезни Стилла. Так, у 95% пациентов с болезнью Стил-

ла отмечаются отрицательные или очень низкие титры антинуклеарных антител и РФ.

Диагностические критерии, разработанные различными авторами, были протестированы на чувствительность и специфичность. Критерии J.J. Cush и M. Yamaguchi имеют специфичность выше 92%; чувствительность критериев M. Yamaguchi выше, чем критериев J.J. Cush (96% и 80% соответственно), поэтому в настоящее время критерии M. Yamaguchi (табл.) считаются наиболее достоверными для диагностики болезни Стилла взрослых [10].

Рентгенологическая картина может быть нормальной или демонстрировать припухание мягких тканей или околоствуставную остеопению. У больных с хроническим артритом типичным проявлением является анкилоз лучезапястных и запястно-пястных суставов. Подобные изменения, хотя и реже, могут наблюдаться в плюсневых суставах. Другие проявления включают анкилоз интерапофизеальных суставов шейного отдела позвоночника и дистальных межфаланговых суставов с образованием Геберденовских узелков. Хотя эрозивный процесс не является основным проявлением болезни, может наблюдаться быстрая деструкция тазобедренных и коленных суставов.

Эхокардиограмма позволяет обнаружить воспаление сердечной мышцы.

Компьютерная томография и УЗИ позволяют определить состояние печени и селезенки.

Таблица.
Диагностические критерии М. Ямагучи и соавт. (1992) [15]

Большие критерии	Малые критерии	Критерии исключения
температура 39°C и выше не менее 1 нед	боли в горле	инфекции
артралгии в течение 2 нед и более	лимфаденопатия и (или) спленомегалия	опухоли
макулопапулезная кожная сыпь	повышение уровня печеночных трансаминаз	ревматические болезни
лейкоцитоз $>10,0 \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофилезом более 80%	негативные тесты на АНФ и РФ	

Примечание: диагноз устанавливается при наличии 5 критериев, включая 2 больших. Чувствительность – 96%. Специфичность – 92%.

В пользу определенного диагноза свидетельствует наличие 4-х больших критериев (наличие персистирующей лихорадки, быстропроходящей сыпи, полиартрита и олигоартрита, лейкоцитоз ($>10 \times 10^9/\text{л}$), $>80\%$ гранулоцитов), а о вероятном диагнозе говорит наличие лихорадки, артрита и одного большого и одного малого критерия.

К малым критериям относятся боли в горле, серозиты, дисфункция печени, висцеральные поражения, лимфаденопатия и спленомегалия [5, 11].

Лечение

В остром периоде больным назначают НПВП, которые принимаются на протяжении 3-х месяцев. При этом необходим частый контроль функции печени. Эти препараты увеличивают вероятность тромбгеморрагических осложнений.

Такое лечение не дает быстрых результатов, зато практически во всех случаях можно говорить о хорошем прогнозе.

- Ацетилсалициловая кислота назначается в дозировке 60-80 мг/кг/сут. Принимается после еды 3-4 раза в день. Длительность курса от одного до трех месяцев и зависит от того, насколько хорошо переносится пациентом.

- Индометацин назначают в дозе 2-3 мг/кг/сут.

- Диклофенак принимают по 2-3 мг/кг/сут, разделяя на 2 приема.

- Ибупрофен назначается в дозировке от 200 до 1000 мг/сут. Дозировка зависит от возраста больного и берется из расчета 40 мг/кг/сут. Прием препарата разделяют на 3 приема.

- Напроксен назначают по 250-750 мг/сут в зависимости от возраста. Лечение препаратом не рекомендовано пациентам младше 10 лет. Продолжительность лечения - от нескольких месяцев до нескольких лет. [2, 6, 8-10].

- Если лечение противовоспалительными препаратами не было успешным, если на фоне синдрома Стилла у пациента развивается системная внутрисосудистая коагулопатия, либо печеночные тесты показывают нарушение работы печени, может потребоваться лечение гормональными препаратами. В первую очередь обычно назначают прием преднизолона по 0,5-1 мг на килограмм массы тела ежедневно. Однако при уменьшении дозировки болезнь может проявиться с новой силой, к тому же продолжительное лечение не предотвращает дальнейшее разрушение су-

ставов.

- Если синдром Стилла развивается в такой форме, которая может быть опасна для жизни, проводят терапию метилпреднизолоном или бетаметазоном, который вводят внутрисуставно. Дозировка препаратов зависит от размера сустава. В сустав препарат вводят до 5 раз с промежутком 5 дней, затем можно провести повторный курс. [2, 4-6].

- При развитии миокардита и других опасных осложнений больным назначается метотрексат еженедельно в малых дозах, позволяющий снизить дозу кортикостероидов, что особенно актуально при хроническом течении заболевания. Рекомендуемая начальная доза препарата - 7,5 мг. Ее можно разделить на 3 приема с перерывом в 12 часов либо принять однократно. Как только будет достигнут клинический эффект, дозировку понижают до минимальной эффективной дозы. Препарат также оказывает негативное действие на функции печени, но для 70% пациентов такое лечение оказывается эффективным. Препарат может повысить восприимчивость кожи к ультрафиолетовому излучению. Во время терапии метотрексатом нельзя подвергаться продолжительному воздействию солнечных лучей или ультрафиолета. Для этого необходимо носить закрытую одежду, очки от солнца, пользоваться солнцезащитными косметическими средствами.

- Гидроксихлорохин. При умеренных проявлениях хронической формы синдрома Стилла (к примеру, упадок сил, жар, высыпания, серозит) может быть результативным лечение гидроксихлорохином. Препарат можно принимать одновременно с метотрексатом. Суточная доза препарата - 400-600 мг, разделенная на несколько приемов, затем дозировка может быть снижена. Необходимо проявить осторожность при назначении препарата пациентам с дисфункцией печени и почек, нарушениях работы желудочно-кишечного тракта, неврологических заболеваниях, псориазе, чувствительности к хинину. Если пациент принимает медикаменты, побочные реакции которых могут повлиять на кожу либо зрение, с назначением гидроксихлорохина также следует быть осторожными.

Есть данные о повышенной токсичности сульфасалазина, что ограничивает его использование. [2, 6, 8-10].

Если лечение этими препаратами не принесло результата, назначаются препараты, угнетающие иммунитет:

- Азатиоприн - 1,5-2 мг/кг в 2-4 при-

ема. Продолжительность курса устанавливается отдельно в каждом случае. Препарат противопоказан при нарушении функций кроветворения, нарушениях работы печени. Прием препарата ни в коем случае нельзя отменять самовольно, так как заболевание может обостриться.

- Циклофосфамид. Для получения иммунодепрессивного эффекта препарат принимают в дозировке по 1-1,5 мг на кг веса ежедневно. Во время терапии циклофосфамидом рекомендуется пить много жидкости. Пациент строго должен придерживаться инструкции по приему препарата, терапия проводится обязательно под контролем врача. До начала курса лечения необходимо провести мониторинг показателей крови, работу печени и почек. Во время лечения иммунодепрессантами следует осторожно делать маникюр, избегать травм кожи, аккуратно чистить зубы, не контактировать с больными людьми, не делать прививки. [2, 4-6].

В результате приема циклофосфамида может появиться ложноположительную реакцию на кандидоз, туберкулиновую пробу, паротит.

- Циклоспорин А. Принимают по 3 мг на каждый килограмм веса в течение первых 45 дней. Затем дозировку можно снизить до минимальной, но так, чтобы при этом сохранился терапевтический эффект. Курс лечения – до 3 месяцев. Лекарство угнетает механизм производства антител, замедляет реакции Т-хелперов, выборочно и обратимо меняет функцию лимфоцитов. Препарат не оказывает влияния на процессы кроветворения и на количество и функциональную активность нейтрофилов иммунной системы.

Для терапии используется также введение иммуноглобулина – самостоятельно либо в комбинации с микофенолата мофетилем. Однако это лечение не всегда оказывается успешным.

Не так давно в терапии синдрома Стилла стали использовать препараты, блокирующие фермент моноаминоксидазы ФНО-α. Эти медикаменты этой группы (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) помогают снять воспаление. Это новейшие разработки в терапии, препараты очень дорогостоящие, не всегда дают ожидаемый результат, но иногда могут идеально подойти больным.

Также при болезни Стилла используют локальную терапию, когда лечат пораженные суставы: вводят внутрь сустава препараты, в основном, глюкокортикоиды, на время обездвиживают сустав, используя лангету, применяют широкий спектр

физиотерапевтических методов лечения, лечебную физкультуру, массаж. Если присутствуют контрактуры, применяют скелетное вытяжение, а также механотерапию на специализированных аппаратах. [2, 6, 8-10].

Некоторые больные пытаются поддерживать свой организм витаминами, гомеопатическими препаратами, но эффективность этих средств в борьбе с синдромом Стилла не доказана, и они могут использоваться только в качестве поддерживающей терапии.

Консервативные методы лечения продолжают развиваться, но также часто проявления болезни Стилла лечат хирургически. Оперативное вмешательство проводится на ранней стадии с целью резекции синовиальной оболочки сустава. Это останавливает воспалительный процесс, при этом сохраняется хрящ от неминуемого поражения, что позволяет сберечь сустав и восстановить его работу.

Ликвидация грануляционной ткани снижает аутоиммунный ответ организма, положительно влияет на самочувствие, обеспечивает устойчивую ремиссию.

Синовэктомию применяют, если комплекс антиревматического консервативного лечения продолжительное время – полгода или дольше – не принес положительных результатов [2, 4-6, 11].

Прогноз и осложнения

Через несколько лет от начала заболевания возможно полное выздоровление, хотя нередко сохраняются различные изменения суставов. У многих больных болезнью Стилла как следствие тяжелых обменных нарушений развивается амилоидоз. Летальный исход наступает в основном при явлениях уремии в связи с амилоидозом почек.

Осложнения: контрактура сустава, другие уточненные приобретенные деформации костно-мышечной системы, амилоидоз почек, бактериальные инфекции, печеночная недостаточность неуточненная, дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, рак легкого (опухоль), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура [10, 11].

V.V. Skvortsov, I.V. Rodionova, O.A. Leshina, E.A. Akulova, E.M. Skvortsova

STILL'S DISEASE (CLINICAL LECTURE FOR DOCTORS)

Abstract. This article is devoted to the etiology, pathogenesis, clinical symptoms, approaches to diagnosis, therapy, prognosis and complications of the Still's disease.

Key words: Still's disease, methotrexate, hereditary autoinflammatory diseases, fever of unknown origin, clinic, diagnostics, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под общей ред. А.А. Баранова – М.: Веди, 2007. – 368 с.
2. Балабанова Р.М., Егорова О.Н. Синдром Стилла у взрослых: диагностика и лечение // Современная ревматология. – 2009. – № 4. – С. 30-32.
3. Имамединова Г.Р., Чичасова Н.В. Болезнь Стилла взрослых: клинические случаи // Современная ревматология. – 2014. – № 4. – С. 39-42.
4. Муравьев Ю.В., Насонов Е.Л. Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых // Научно-практическая ревматология. – 2011. – №2. – С. 58-65.
5. Ревматические болезни. Руководство для врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997. – 280 с.
6. Тарасова Г.М., Балабанова Р.М., Сажина Е.Г. Науч.-практич. ревматология. – 2010. – №5. – С. 85-88.
7. Bannatyne G.A., Wohlmann A.S. Rheumatoid arthritis: its clinical history, etiology and pathology // Lancet. – 1896. – Vol.1. – P. 1120-1125.
8. Bywaters E.G. Still's disease in the adult // Ann. Rheum. Dis. – 1971. – №30. – P. 121-132.
9. Cunha B. Fever of Unknown Origin: Focused Diagnostic Approach Based on Clinical Clues from the History, Physical Examination, and Laboratory Tests // Infect. Dis. Clin. N. Am. – 2007. – Vol.21. – P. 1137-1187.
10. Efthimiou P., Paik P.K., Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's Disease // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol.65. – P. 564-572.
11. Gerfaud-Valentin M., Jamilloux Y., Iwaz J., Se've P. Adult-onset Still's disease // Autoimmun. Rev. – 2014. – Vol.13(7). – P. 708-722.
12. Mahroum N., Mahagna H., Amital H. Diagnosis and classification of adult Still's disease // J. Autoimmun. – 2014. – P. 34-37, 48-49.
13. Rosa'rio C., Zandman-Goddard G., Meyron-Holtz E. et al. The Hyperferritinemic Syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome // BMC Medicine. – 2013. – Vol.11. – P. 185.
14. Still G.F. On form of chronic joint disease in children // Med. Chir. Trans. – 1897. – №80. – P. 47-65.
15. Yamaguchi M. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease // J. Rheumatol. – 1992. – Vol.19 (3). – P. 424-430.

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ НА РАССМОТРЕНИЕ В РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ОТДЕЛ ЖУРНАЛА «АРХИВ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»

К опубликованию принимаются:

- оригинальные статьи по клиническим, медико-биологическим, медико-профилактическим дисциплинам, освещающие результаты фундаментальных и прикладных научных исследований;
- научные обзоры по наиболее актуальным проблемам медицины;
- статьи по проблемам медицинского образования и подготовки кадров;
- лекции для врачей и студентов;
- наблюдения из практики;
- рекомендации для практических врачей;
- дискуссионные статьи;
- статьи по истории отечественной и мировой медицинской науки;
- информации о съездах, конференциях, симпозиумах; рецензии на статьи и новые издания.

До представления рукописи в журналы авторы просят иметь в виду следующее:

1. Все лица, обозначенные как **авторы**, должны соответствовать всем критериям этого понятия, которые подразумевают следующее: а) значительный вклад в концепцию и структуру исследования или в анализ и интерпретацию данных; б) написание текста статьи или внесение принципиальных изменений; в) одобрение окончательной версии, которая сдается в печать. Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением. По желанию авторов, разъяснение может быть приведено в примечании. **Допускается участие не более 4-5 авторов.**

Недостаточным для авторства считается участие только в обеспечении финансирования или общее руководство исследовательским коллективом. Участники исследовательского коллектива, не соответствующие критериям авторства, должны быть перечислены, с их согласия, в разделе «Выражение признательности». В этом разделе следует уведомить о таком вкладе в работу, который требует упоминания, но не достаточен для присвоения авторства:

- а) общая поддержка руководителя учреждения; б) техническая помощь; в) фи-

нансовая и материальная поддержка с указанием ее характера; г) интеллектуальный вклад в создание статьи, который не был достаточен для авторства, например, «научный консультант», «рецензент проекта исследования», «помощь в клиническом испытании» или «помощь в сборе данных».

2. К рассмотрению принимаются статьи только ранее не опубликованные. Авторы могут представлять рукописи, отклоненные другими журналами, или работы, завершенные после предварительного сообщения в виде тезисов или стендового доклада на научно-практической конференции. Авторы должны ставить редакцию в известность обо всех предыдущих направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как избыточные или дублирующие публикации одной и той же работы. Если статья содержит ранее опубликованные материалы, в новой статье должны быть ссылки на них. Копии таких материалов следует прилагать к представляемой статье. Редакция вправе решать, является ли новая статья избыточной или дублирующей публикацией, и отклонить рукопись.

3. Рукописи не должны содержать материалы, нарушающие права больного на сохранение конфиденциальности (письменные описания, фотографии, родословная, фамилии или инициалы больных, номера историй болезни, позволяющие идентифицировать больного). В случаях, когда такая информация представляет большую научную ценность, необходимо получить письменное согласие больного или его родственников и сообщить об этом в статье.

Все материалы должны быть оформлены в соответствии со следующими требованиями.

1. Рукопись статьи должна быть представлена на русском или английском языках. Объем оригинальных, обзорных статей и лекций должен составлять 8-20 страниц машинописного текста через 1,5 интервала, рецензий (комментариев) – 4 страницы, наблюдений из практики, работ методического характера и прочих – 6-10 страниц.

Отдельно прилагаются список литературы, таблицы, иллюстрации, подписи к ним. Текст должен быть набран в тек-

стовом редакторе Word 95 и выше; шрифт Times New Roman размер 14 через 1,5 интервала; поля: правое – 10 мм, левое, нижнее и верхнее – по 20 мм; в формате А4.

Обязательно приложить к рукописи электронный вариант статьи в формате Word 95 (и выше). Графические объекты следует сохранять с разрешением 300 пикселей на дюйм в 256 градациях серого для фотографий и 600 пикселей на дюйм для рисунков (2 цвета) и архивировать стандартными архиваторами WinRAR или WinZIP.

Статьи и иллюстрации пересылаются электронной почтой.

2. Статья должна иметь визу руководителя кафедры или института, официальное направление от руководства учреждения, в котором проведены исследования, и экспертное заключение.

На первой странице в левом верхнем углу размещают шифр УДК, далее по центру – инициалы и фамилии авторов, ниже – название статьи и наименование учреждения, в котором выполнена работа, название страны. В названии статьи нельзя применять сокращения (аббревиатуры). Далее размещают реферат на основном языке статьи. Под ним пишут ключевые слова (число ключевых слов, в том числе входящих в краткие словосочетания, – не более 10). Они должны отражать органную топографию процесса, важнейшие особенности данного процесса, при необходимости – методику исследования.

3. Оригинальные статьи должны состоять из четких подразделов, каждый из которых отвечает определенной цели и содержит лишь соответствующий материал. Этими подразделами являются реферат, введение, материал и методы исследований, результаты и обсуждение, выводы. Внутри статьи на отдельных строках озаглавливают **только** два раздела: **методы исследования; результаты и обсуждение.**

4. Научные обзоры должны содержать анализ литературных данных, а также собственные исследования автора по проблеме, опубликованные ранее, и ссылки на них.

5. Направляя материал в печать, авторы должны учитывать рубрики журнала: «Оригинальные исследования», «Научные обзоры», «Проблемные статьи», «Лекции для врачей», «Лекции для студентов», «Организация здравоохранения», «Современные технологии в медицине», «Вопросы образования, последипломной практики и повышения квалификации врачей», «На-

блюдения из практики», «В помощь практикующему врачу», «Дискуссии», «Юбилеи и памятные даты».

Требования к отдельным разделам

Реферат объемом не более 150 слов должен содержать цель работы, короткое описание путей достижения этой цели (отбор объектов изучения, методы наблюдения или аналитические методы); основные результаты (по возможности, конкретные данные и их статистическая значимость), основные выводы. Должны быть выделены новые и важные аспекты исследования или наблюдения.

(!) В реферате нельзя применять сокращения (аббревиатуры).

Введение. Необходимо четко сформулировать цель исследования и обосновать необходимость его проведения. Желательно показать, каким образом результаты автора по-новому освещают данную проблему; что именно автор старался доказать (улучшить, распространить, возразить и пр.) и почему это важно сделать. Необходимо привести ссылки на ключевые работы (!), свидетельствующие о том, что работа современна и данные не устарели. В рамках разработки проблемы уместны ссылки авторов на собственные предыдущие исследования (самоцитирование). **В статье допускается не более трех источников самоцитирования.**

Методы исследования

Необходимо пояснить, каким образом отбирались лабораторные животные или больные для наблюдений и экспериментов, в том числе и в контрольные группы. Авторы должны подробно описать анализируемую популяцию (количество, возраст, пол и другие важные характеристики), методы, аппаратуру (в скобках указать фирму-производителя и его адрес – страну или город) и все процедуры, достаточные для того, чтобы другие исследователи могли воспроизвести результаты исследования. Обязательны ссылки на общепринятые методы, включая статистические; ссылки и краткое описание уже опубликованных, но недостаточно известных методов. Необходимо подробно охарактеризовать новые и существенно модифицированные методы, обосновывать их преимущества и оценить ограничения. Авторы несут ответственность за точное указание всех использованных лекарственных препаратов и химических веществ (международные

названия, дозы и пути введения).

Сообщения о проведении рандомизированных контролируемых исследований должны содержать информацию обо всех основных элементах исследования, включая протокол (изучаемая популяция, способы лечения или воздействия, исходы и обоснование статистического анализа), назначение лечения (методы рандомизации, способы сокрытия формирования групп лечения) и методы маскировки (обеспечения «слепого» контроля).

При подготовке научных обзоров следует включить в них раздел, в котором описывают методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных.

Описание статистического анализа данных (или результатов мета-анализа) должно быть обязательной частью этого раздела наравне с другими использованными авторами методами. При этом рекомендуется освещать следующие аспекты исследования.

Во-первых, необходимо описать задачи, которые ставились при анализе данных, например:

- описание изучаемых параметров в группах;
- парные или множественные групповые сравнения;
- исследование связей двух или нескольких параметров; анализ дожития и пр.

В этом разделе статьи не всегда следует упоминать названия конкретных статистических методов, которые были использованы при обработке полученных данных, так как выбор того или иного метода зависит от результатов предыдущих этапов анализа данных. Конкретные статистические методы иногда целесообразно упоминать по ходу изложения результатов (в разделе «Результаты»).

Во-вторых, при анализе данных контролируемых испытаний медицинских вмешательств необходимо указать, проводился ли статистический анализ данных, полученных только у тех больных, которые закончили лечение, или всех включенных в исследование. Если выбывшие из исследования составили более 20% от исходного числа участников испытания, то следует специально указать, не утрачена ли сопоставимость групп контроля и лечения в результате выбывания больных.

В-третьих, обязательно привести название пакета программ, его производителя и конкретные статистические модули, использованные при анализе данных. При-

менение собственных разработок не рекомендуется. В случае, если для анализа данных все же использовались оригинальные программные средства, необходимо дать ссылки на источники литературы, в которой опубликованы подробные описания используемых математических методов и алгоритмов.

Результаты и обсуждение

Результаты представляют в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности. Можно использовать графики в качестве альтернативы таблицам с большим числом данных. Таблицы и графики не должны дублировать друг друга. Нерационально повторять в тексте все данные из таблиц и рисунков, желательно выделять и суммировать только важные наблюдения, либо представлять их в качестве иллюстрации главных положений. В обсуждении гипотеза, выдвинутая во введении, поддерживается качественными и количественными (статистическими) результатами. Авторы должны оценить значение полученных результатов и возможность их применения, а также сравнить собственные наблюдения с другими исследованиями в данной области. Возможно формулирование новых, достаточно аргументированных, гипотез, если это оправдано. В этот раздел могут быть также включены обоснованные рекомендации.

Представление и описание распределенных качественных данных

Качественные данные рекомендуется обобщать путем подсчета количества наблюдений каждой категории (частоты) или вычисления доли наблюдений конкретной категории в исследуемой выборке (т.е. относительных величин в форме процентов или отношений). Если используются относительные величины, необходимо указывать также абсолютные значения числителей и знаменателей.

Распределения качественных данных необходимо описывать в тексте, а не представлять в виде диаграмм, даже если число категорий (частот) велико.

Если порядковые данные были получены путем разбивки на интервалы (градации) области значений непрерывных данных, необходимо указать границы и привести их обоснование. Проценты удобно использовать для наглядности сопоставлений разных по объему групп. В случае представления данных в процентах необходимо указывать также исходные данные, на основании которых они вычис-

лялись. Если объем выборки больше 100, рекомендуется указывать процент не более чем с одним десятичным знаком. Если объем выборки меньше 100, то проценты указываются только целыми числами. Если численность выборки меньше 30, то проценты вычислять вообще не рекомендуется.

Представление и описание распределений количественных данных

Распределения непрерывных количественных данных описываются с помощью центральной тенденции и дисперсии. Меры центральной тенденции: среднее арифметическое (M), медиана (Me), мода (Mo) – показывают, в какой области значений параметра группируются данные. Меры дисперсии – среднееквадратическое отклонение (CKO), размах, интерквартильный размах – показывают распределение данных по области значений. Распределения, являющиеся нормальными (и только они!), должны описываться средним и CKO . Для описания распределений, не являющихся нормальными, необходимо применять медиану и интерквартильный размах. Интерквартильный размах указывается в виде 25% и 75% перцентилей, т.е. верхней границы 1-го и нижней границы 4-го квартилей. Однако допускается и указание других перцентилей, например 10% и 90%. Пример описания: Me (25%; 75%) = 60 (23; 78).

Стандартная ошибка среднего « m » (в отличие от CKO) приводится для оценки точности популяционного среднего, и она не является параметром описательной статистики. Если авторам все же необходимо привести именно точность оценки среднего, то рекомендуется приводить ее в виде 95% доверительного интервала (ДИ).

Если число наблюдений в исследовании не превышает 20, то для их анализа целесообразно применять непараметрические статистические критерии. В случае использования параметрических статистических критериев необходимо привести обоснование возможности их применения. Следует указывать реальное значение p (например, $p=0,0015$), т.е. указывать минимальный уровень значимости, при котором можно отвергнуть нулевую гипотезу, а не писать $p<0,05$.

Точность количественных данных

В средних значениях необходимо приводить не более чем на один десятичный знак больше, чем в исходных данных, а в CKO — не больше чем на два десятичных знака больше, чем в данных. Например, если артериальное давление измерялось

с точностью до разряда единиц, то не следует описывать распределение в виде $145,36 \pm 27,489$ мм рт. ст.

Все физические показатели и единицы измерения нужно указывать в системе СИ. Терминология должна соответствовать анатомической и гистологической номенклатурам. Названия болезней указывают в соответствии с действующей Международной классификацией болезней.

Выводы. Сделанные заключения должны быть связаны с целями исследования, авторы должны сформулировать краткие обобщения и отрицательные данные. Допустимо соображение о том, что для изучения вопроса необходима дальнейшая работа.

6. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, указываются должности, ученые степени и звания, полные имя и отчество, служебные (обязательно) адреса и номера телефонов, факс, e-mail. По желанию авторов можно указать домашние адреса и телефоны.

7. Химические и математические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. Авторы рукописей должны придерживаться международных номенклатур.

8. Допустимое количество иллюстраций в статье – 6 таблиц, либо 6 рисунков, либо 3 рисунка и 3 таблицы. Фотографии прямоугольные, контрастные, в высоком разрешении. На фотографиях макро- и микропрепаратов необходимо в подписях указать степень увеличения, метод фиксации, окраски срезов. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом на левом поле, в квадрате указать номер рисунка или таблицы. Если рисунок дан в виде монтажа, детали которого обозначены буквами, обязательна общая подпись к нему и пояснение деталей. Рисунки нумеруют последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (рис. 1). Если рисунок в единственном числе, его не нумеруют и в тексте делают ссылку (рис.).

9. Таблицы должны быть наглядными, заголовки граф – соответствовать их содержанию, цифры в таблицах – тщательно проверены автором и соответствовать цифрам в тексте. Все графы в таблицах должны иметь названия. Аббревиатуры возможны, если они предварительно расшифровывались в тексте. Достоверность различий следует подтверждать статистическим анализом. Авторы должны убедиться, что все таблицы упомянуты в тексте. Таблицы нумеруют последовательно,

в порядке их первого упоминания в тексте (табл. 1). Если таблица в единственном числе, она не нумеруется и в тексте делается ссылка (табл.).

10. Ссылки в тексте должны быть приведены с номерами в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы. **Литературные источники необходимо располагать в алфавитном порядке.**

11. Библиография должна содержать работы, главным образом, за последние 10 лет, в том числе публикации авторов статьи. Лишь в случае необходимости допустимы ссылки на отдельные более ранние публикации. В оригинальных статьях цитируют не более 30, а в научных обзорах – не более 50 источников. В список литературы не включают неопубликованные работы. Список литературы должен быть озаглавлен «ЛИТЕРАТУРА» и напечатан через 1,5 интервала на отдельном листе. Авторы должны убедиться, что все литературные источники упомянуты в тексте. Пристатейный список литературы должен быть оформлен в соответствии с требованиями государственного стандарта – ГОСТ 7.1-2003 или ГОСТ Р_7.05-2008.

Пример оформления литературного источника:

Фамилии и инициалы авторов. Название статьи // Название источника. – год. – Т., №. – С.

12. Рукопись должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

13. К статье должен быть приложен реферат, отражающий основные положения работы, не более 150 слов на английском языке. Реферат на английском языке должен содержать инициалы и фамилии всех

авторов, название статьи и ключевые слова и размещен на отдельной странице.

14. Если исследования, результаты которых отражены в статье, получили специальное финансирование (гранты и т.п.), то в конце статьи об этом должны быть сделаны указания.

Редакция осуществляет закрытое (!) рецензирование статей, а также оставляет за собой право сокращения и исправления присланных статей. Отклонив рукопись, редакция оставляет один ее экземпляр в своем архиве.

Публикация статей в журнале не свидетельствует о том, что редколлегия разделяет положения, излагаемые авторами. В необходимых случаях редколлегия оставляет за собой право высказывать свои взгляды на проблему в виде комментария.

Рукописи, оформление которых не соответствует указанным правилам, не регистрируются и возвращаются авторам без рассмотрения. **Дата поступления рукописи регистрируется при получении полного комплекта материалов.**

Статьи, отосланные авторам для исправления, должны быть возвращены в редакцию не позднее, чем через 2 недели после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки соответственно меняет и дату ее поступления в редакцию.

Адрес редакционно-издательского отдела:

283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.,
ЦНИЛ 3-й этаж, каб. №53.
Тел.: +7(949) 359-23-18
E-mail: physiolog@mail.ru