

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, №4, 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, №4, 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

А.П. Педорец

Э.Ф. Баринев

А.С. Прилуцкий

Ю.Г. Выхованец

В.Н. Романенко

А.М. Кардаш

Э.Я. Фисталь

Н.Е. Моногорова

В.К. Чайка

К.П. Павлюченко

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.Н. Бондаренко (Донецк)

И.П. Вакуленко (Донецк)

С.В. Витрищак (Луганск)

В.К. Денисов (Донецк)

Ю.Ю. Елисеев (Саратов)

Т.Л. Зефирев (Казань)

С.Е. Золотухин (Донецк)

Б.В. Крылов (Санкт-Петербург)

Н.И. Латышевская (Волгоград)

Г.В. Лобанов (Донецк)

А.Д. Луговсков (Луганск)

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 №10 от 24.12.2024 г.

Журнал зарегистрирован и
индексируется в Российском
индексе научного цитирования
(РИНЦ).

Дизайн, верстка, тех. сопровождение:

Кустов Д.Ю.

Подписано в печать: 26.12.2024
Формат 60x84/8
Гарнитура Cambria.
Усл. печ. л. 6.86
Печать офсетная.
Бумага Tecnis.
Заказ №27-12 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

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

О.В. Швыдкий, Д.В. Зяблицев, Я.В. Потапенко
КАЧЕСТВА УПРАВЛЕНЦА, КОТОРЫЕ ДАЮТ
ЕМУ ВОЗМОЖНОСТЬ ДВИЖЕНИЯ
К ИДЕАЛЬНОМУ РУКОВОДИТЕЛЮ.....4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Д.О. Ластков, В.В. Остренко, О.В. Иванова,
А.В. Вовнянко, Ю.Р. Лащенко*
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ АНЕМИЕЙ ПОДРОСТКОВ
ДОНБАССА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ.....12

*Д.О. Ластков, А.А. Горохова, С.Ф. Ветров,
Д.С. Билецкая, А.Н. Козлова, В.И. Мозговой*
ФАКТОРЫ РИСКА ПАТОЛОГИИ МОЧЕПОЛОВОЙ
СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ ДОНБАССА.....17

*Ю.Г. Выхованец, С.М. Тетюра, Е.В. Алборова,
Т.А. Выхованец, А.Н. Черняк*
РОЛЬ ВАРИАЦИЙ СОЛНЕЧНОЙ И ГЕОМАГНИТНОЙ
АКТИВНОСТИ В РАЗВИТИИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ
УЧЕЛОВЕКА.....22

Кустов Д.Ю., Кокина И.В.
ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
СЕРИНА НА ГРУМИНГ У САМОК КРЫС
С МОДЕЛЬЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.....27

*Е.Ю. Бакуменко, Ю.И. Стрельченко,
А.И. Фабер, А.Д. Есаулов*
СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
ПРИ ПОЛИАРТРИТЕ, ВЫЗВАННОМ
СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ.....32

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, Р.Ш. Тинаева,
В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова*
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ COVID-19
И В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ.....39

И.С. Карабак
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА,
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОМИЕЛИТА
ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....45

ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

*М.В. Виноградова, Е.М. Скворцова, В.В. Скворцов,
А.А. Карчевский*
СИНДРОМ ПОВЫШЕННОЙ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ
ПРОНИЦАЕМОСТИ И ЕГО СОВРЕМЕННАЯ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ
(КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ).....54

CONTENTS

HEALTHCARE ORGANIZATION AND PUBLIC HEALTH

O.V. Shvydkii, D.V. Zyablitsev, Ya.V. Potapenko
QUALITIES OF A MANAGER THAT GIVE HIM THE
OPPORTUNITY TO MOVE TOWARDS AN IDEAL
MANAGER

ORIGINAL RESEARCH

*D.O. Lastkov, V.V. Ostrenko, O.V. Ivanova,
A.V. Vovnyanko, Yu.R. Lashchenko*
MORBIDITY OF ANEMIA AMONG DONBASS'
ADOLESCENTS IN MODERN CONDITIONS

*D.O. Lastkov, A.A. Gorokhova, S.F. Vetrov,
D.S. Biletskaya, A.N. Kozlova, V.I. Mozgovoy*
RISK FACTORS OF THE GENITOURINARY SYSTEM'
PATHOLOGY OF DONBASS' ADOLESCENTS

*U.G. Vykhovanets, S.M. Tetyura, E.V. Alborova,
T.A. Vykhovanets, A.N. Chernyak*
THE ROLE OF SOLAR AND GEOMAGNETIC
ACTIVITY VARIATIONS IN THE DEVELOPMENT OF
CARDIOVASCULAR DISORDERS IN HUMANS

D.Yu. Kustov, I.V. Kokina
THE EFFECT OF SERINE LONG-TERM USE ON
GROOMING IN FEMALE RATS WITH A RHEUMATOID
ARTHRITIS MODEL

*E.Y. Bakumenko, Y.I. Strelchenko, A.I. Faber,
A.D. Esaulov*
ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME CAUSED BY
POLYARTHRITIS SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

SCIENTIFIC REVIEWS

*V.V. Skvortsov, A.V. Tumarenko, R.Sh. Tinayeva,
V.V. Kolomytsev, L.V. Goryunova*
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COVID-19 AND
POST-COVID PERIOD

I.S. Karabak
MODERN ASPECTS OF ETIOPATHOGENESIS,
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OSTEOMYELITIS IN
DIABETIC FOOT SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

LECTURES FOR DOCTORS

*M.V. Vinogradova, E.M. Skvortsova, V.V. Skvortsov,
A.A. Karchevsky*
THE SYNDROME OF INCREASED EPITHELIAL
PERMEABILITY AND ITS MODERN
PHARMACOLOGICAL CORRECTION
(CLINICAL LECTURE)

УДК 005.322:316.46+614.253

¹О.В. Швыдкий, ²Д.В. Зяблицев, ²Я.В. Потапенко

КАЧЕСТВА УПРАВЛЕНЦА, КОТОРЫЕ ДАЮТ ЕМУ ВОЗМОЖНОСТЬ ДВИЖЕНИЯ К ИДЕАЛЬНОМУ РУКОВОДИТЕЛЮ

¹ГБПОУ «Донецкий медицинский колледж»

²ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ

Кафедра организации высшего образования, управления здравоохранением
и эпидемиологии

Реферат. Рассмотрены важные стороны личных качеств, организационные и компетентностные способности руководителей медицинских организаций. Отмечено: на практике организационные и компетентностные способности одного руководителя нередко не совпадают по уровням развития; какие способности помогают в управлении коллективом, какие не только не повышают активы руководителя, но и тормозят его достижения в профессиональном развитии.

Ключевые слова: управленец, менеджер, медицинская организация, организационные качества, компетентностные качества.

В условиях ускорения научно-технического прогресса и применения цифровых технологий во всех сферах деятельности, в том числе и медицинской, трансформация управления требует от руководителя быстрой адаптации и постоянного развития, как в профессиональном плане, так и в личностном, стремления к усовершенствованию процессов управления организацией и другое. Проводились ли ранее исследования в объемах настоящей работы личных качеств, организационных, компетентностных способностей и их соответствия, группировка по уровням у руководителей медицинских организаций, нам не известно. Без исследования в данном направлении затруднительно выстроить систему развития и обучения, которая будет способствовать формированию необходимых личных и профессиональных качеств руководителей медицинских организаций.

Цель исследования – изучить и сгруппировать организационные и компетентностные способности руководителей, совпадение (соответствие) их по уровням, выявить качества, присущие успешному руководителю-организатору медицинской организации Донецкой Народной Республики на базе курсов повышения квалификации и переподготовки.

Задача – выявить качества, присущие успешному руководителю-организатору медицинской организации.

Методы исследования

Анализ контингента руководителей медицинских организаций, проходящих повышение квалификации и переподготовку, выполнен на примере Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации на основании проведенного анкетирования среди слушателей курсов повышения квалификации и переподготовки: проанализированы и объединены в группы возраст, общий трудовой стаж, стаж в качестве управленца; проведен опрос-анкетирование, характеризующий организационные и компетентностные способности каждого опрошиваемого руководителя. Анкетирование имело цель: выяснить особенности поведения (стремление к общению или одиночеству и др., 20 вопросов) и изучить организаторские способности опрошиваемых (20 вопросов).

При выполнении работы применялись методы стандартной статистической обработки и опрос-анкетирование.

Результаты исследования

Статистическими исследованиями выявлены основные группы руководителей медицинских организаций по возрасту и стажу работы общего трудового и как управленца. В результате проведенных ис-

следований с использованием методики выявления коммуникативных и организаторских способностей у руководителей с различным стажем работы, обучающихся на курсах переподготовки и повышения квалификации, определены и сгруппированы основные характеристики по уровням коммуникативных и организаторских способностей, и совпадение их по уровням; выделены и сгруппированы качества присутствующие успешному руководителю-организатору медицинской организации.

Опыт трудовой педагогической и управленческой деятельности в медицинской организации, с учетом условий экономических, социальных, политических в каждый определенный период работы, показывает: времена меняются, но требования, предъявляемые к качественным характеристикам управленца, в основном, остаются неизбыточными.

Время движет человечество вперед – передовые технологии сегодня, в том числе цифровизация, создают высокотехнологичные продукты и сервисы, оказывающие глобальное влияние на развитие не только экономики, но и развитие всего мира в целом [5]. Каким бы это влияние на различные сферы жизни человечества не было (от повседневного быта до профессиональной деятельности, от малого бизнеса до управления крупной государственной организацией), особую значимость все же представляет человеческий фактор.

Молодым людям, имеющим знания о передовых технологиях, цифровизации, которые решили строить свою карьеру как менеджер-руководитель, будет полезен обобщенный опыт руководителей с немалым стажем работы, помогающий понять, каким должен быть современный руководитель; обладают ли они необходимыми качествами для этого; а, некоторым, возможно, – правильно ли они трактуют понятия «руководитель» и «лидер». Но, к сожалению, как показывает практика, лидером организации не всегда оказывается руководитель. Идеальный вариант – руководитель и лидер в одном лице.

Управление – выполнение функций управления (планирование, координация, мотивация и контроль) для воздействия на объект управления в целях субъекта. Под планированием понимают постановку целей работ организации и определение путей их достижения [1].

Понятием факторов управленческих решений обозначаются основные параметры внешней и внутренней среды организации, оказывающие на них наиболее сильное влия-

ние. Совокупность данных факторов характеризуется предельно высоким разнообразием и сложностью. Это обусловлено комплексным, то есть социотехническим типом организационных систем, а также множественностью форм их взаимодействия с внешним окружением.

Многообразие факторов затрудняет классификацию. Однако в теории управления все же сложились определенные представления о существовании трех интегральных параметров среды, в наибольшей мере влияющих на реализацию этой функции: неопределенность, сложность и динамичность среды принятия решения [2].

Существует некоторый стереотип мышления в обществе, что пик успешной карьеры – дослужиться до «начальника высокого уровня», что и является состоявшимся успехом в карьере, а в жизни – счастьем. Так ли это?

В любом случае, по русскому характеру, обращаясь к народной мудрости, каждому знакомо: «Умный учится на чужих ошибках, а глупый – на своих». Авторы статьи надеются, что заинтересованным, будет полезна изложенная информация.

Если есть желание стать руководителем, необходимо усвоить основополагающую истину: управлять – это не раздавать команды налево и направо; управление – это великое искусство с очень большой ответственностью, как минимум, – перед коллективом.

Успех или отставание в деятельности любой организации, в том числе и медицинской, оценивается сухими цифрами отчетов о проделанной работе, но за ними стоят живые люди – исполнители и руководители всех уровней, со своим опытом, характером, знаниями. А в целом – команда, в эффективности работы которой, все же, «столпом» является руководитель.

Груз современного руководителя на медицинском поприще немалый. Вот только их малая толика – приобретение и внедрение современного медицинского оборудования; маркетинговая стратегия; как организовать платные услуги; соблюдение новых стандартов лечения; как эффективнее распорядиться финансированием из различных источников и многое-многое другое. То есть, управление остается классическим, приобретая обязательные черты и требования современности – внедрение инновационных технологий.

Инновационные технологии представляют собой полный комплекс методов и средств. Именно за счет них в медицине происходит внедрение самих новшеств – улучшенных услуг (продуктов, товаров).

Они направлены на повышение качества услуг или эффективности работы персонала лечебного учреждения.

И, чтобы соответствовать новым требованиям не просто руководителя, а успешного, и быть в курсе событий – нужно справляться со всеми задачами, уверенно двигаться к поставленной цели, держать себя и коллектив в тонусе.

Нужно отметить, что хороший руководитель – это намного больше, чем ассорти, присущее его должности, – обязанности, права, функции, умения, благодаря чему у него всегда есть план – когда, как и каким способом разрешить возникшую задачу с максимальной эффективностью.

Обратите внимание, стать успешным и эффективным руководителем организации человеку, обладающему умственными способностями, дают возможность или не позволяют, еще и его основные способности: коммуникативные и организаторские. А как иначе? Ведь эти индивидуальные свойства личности играют определяющую роль в сложных видах деятельности руководителя – организация слаженной командной работы и общение с людьми. И руководитель должен уметь найти в работе с подчиненными такую «золотую середину», чтобы и работа организации была эффективной, и штат сотрудников чувствовал свою ответственность перед руководством, но знал – его понимают, о нем заботятся.

Исходя из реалий сегодняшнего дня, каждая медицинская организация представляет сложную структуру-механизм, объединяющий множество процессов и людей.

Чтобы иметь информацию о качественных и возрастных характеристиках руководителей, как можно более приближенную к реальной действительности, авторы статьи провели исследование контингента слушателей курсов повышения квалификации, профессиональной переподготовки для специалистов-медиков (118 человек), а также опрос-анкетирование, имеющих различный опыт работы руководителя (59 человек), по методике, выявляющей их коммуникативные и организаторские способности.

Всего в исследовании были учтены данные руководителей медицинских учреждений, которые проходили курсы повышения квалификации – возраст 28-66 лет, опыт работы менеджером от 0 лет до 20 лет. Распределение руководителей, обучающихся на курсах повышения квалификации, различного возраста по трудовому стажу их работы показано по группам на диаграмме (рис. 1).

Как показывает диаграмма, группы руководителей со стажем работы 5, 10 и 15 лет, по количеству человек очень близкие – от 25,4 до 28,0% от общего количества опрошенных.

Группа руководителей со стажем работы 20 лет – наименьшая по количеству и составляет 20,3% всего контингента обучающихся на курсах.

Самая многочисленная группа руководителей со стажем до 5 лет. Надо отметить, что большого отрыва одной группы менеджеров от другой не наблюдается. Если взять группы менеджеров со стажем работы ру-

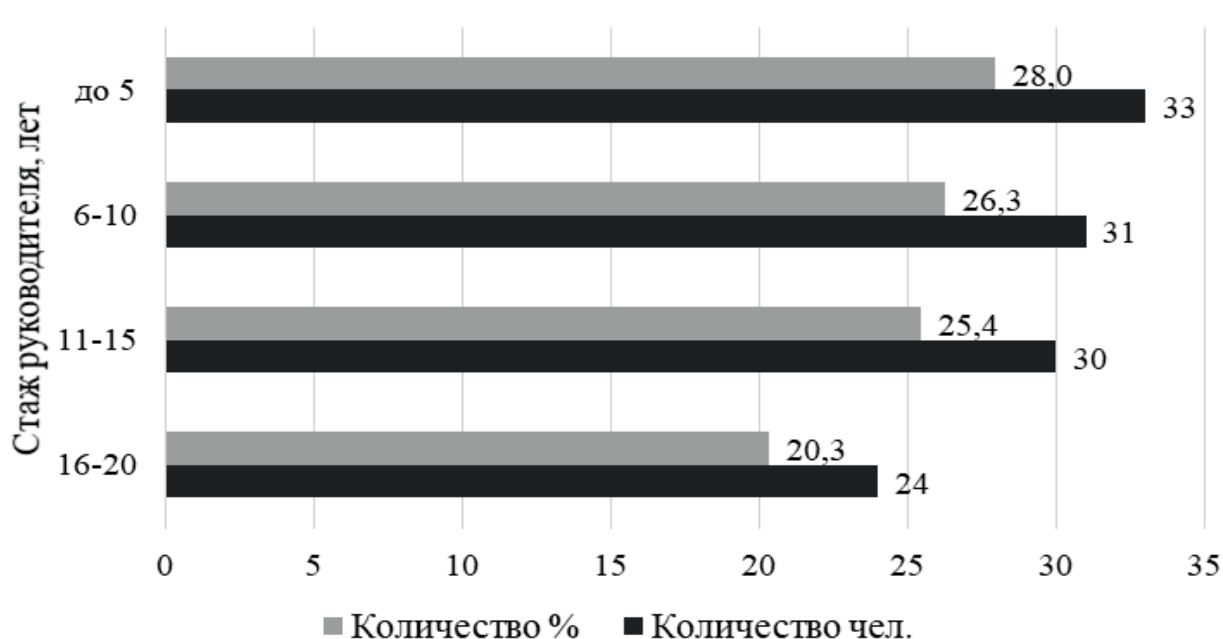


Рис. 1. Диаграмма распределения количества руководителей по их стажу работы.

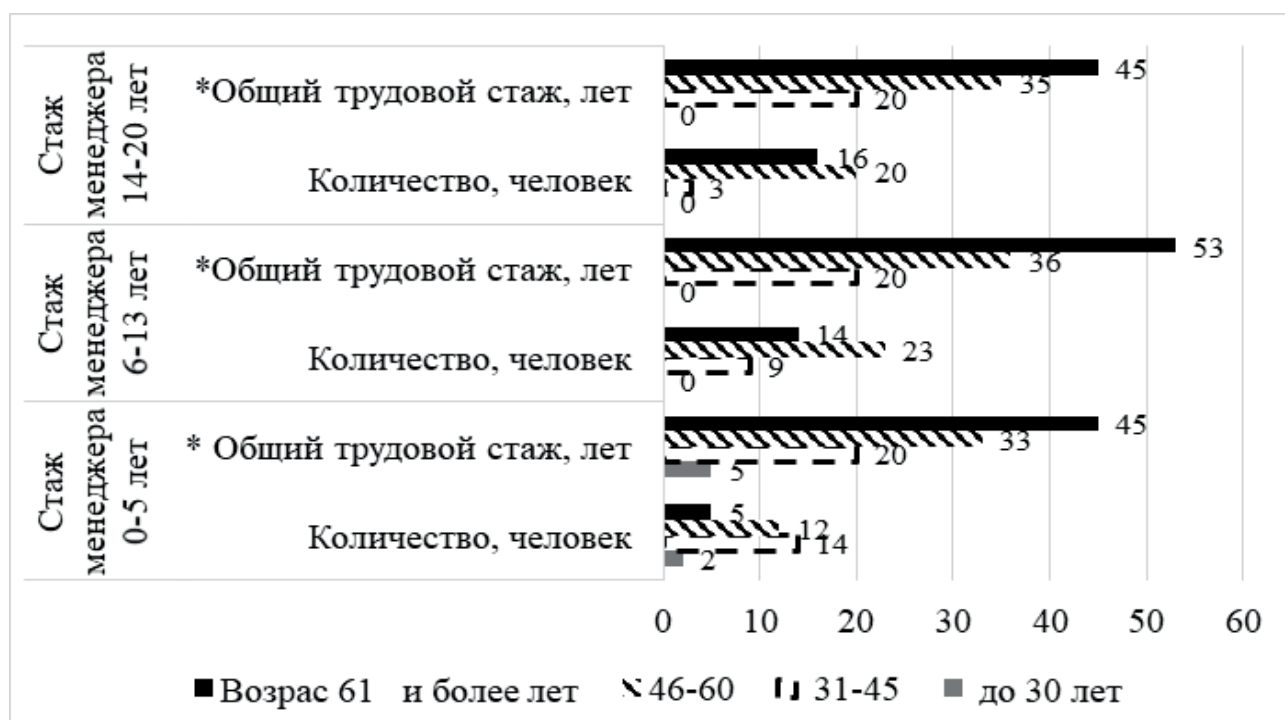


Рис. 2. Диаграмма, демонстрирующая контингент опрашиваемых по группам возрастов, общему трудовому стажу и стажу в качестве менеджера.

ководителя 5 и 20 лет, то это наибольший разрыв и составляет 7,7%.

На рисунке 2 в развернутом виде показаны возрастные группы контингента менеджеров, повышающих квалификацию (*общий трудовой стаж указан по максимально встречающемуся показателю для каждой группы возраста опрашиваемых).

В вопросе приняли участие 59 человек из общего числа обучающихся на курсах. Для получения объективных данных, опрос-анкетирование проводился анонимно.

Вопросы объединялись по следующим признакам, способствующим:

- выяснить особенности поведения (стремление к общению, о количестве друзей, предпочтение к общению или одиночеству и др.);
- изучить организаторские способности (личные качества – ориентация в сложных ситуациях; находчивость, инициативность; самокритичность, самостоятельность и пр.) [4].

При оценке организаторских способностей (рис. 3) опрошенных, подсчет баллов показал:

- 24 человека (40,7%) опрошенных получили оценку - «высокий» и «очень высокий» уровни;
- 31 человек (52,5%), уровень «средний»;
- 4 человека (6,8%) уровень «ниже среднего».

Общие личностные качества опрошенных респондентов по каждому уровню как руководитель-организатор, выявленные в ответах на вопросы анкеты, приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Оценка организаторских способностей	
Оценка организаторских способностей (уровень)	Личностные качества (ЛК)
Низкий, ниже среднего	ЛК, которые, желательно, свести к минимуму: - нет стремления отстаивать свое мнение или решение, если оно сразу не было принято другими; - если дело не получается, нередко откладывают его «в долгий ящик»; - утомляемость от частого общения с людьми; - наличие чувства смущения при общении с коллективом и с новыми людьми.
Высокий, очень высокий	ЛК, которые способствуют работе с коллективом: - почти всегда отстаивают свое мнение или решение; - если при осуществлении намерений возникают препятствия, не отступают, а решают, не отодвигая на «потом»; - легко находят контакт с незнакомыми людьми; - не испытывают затруднений при выступлении перед аудиторией.

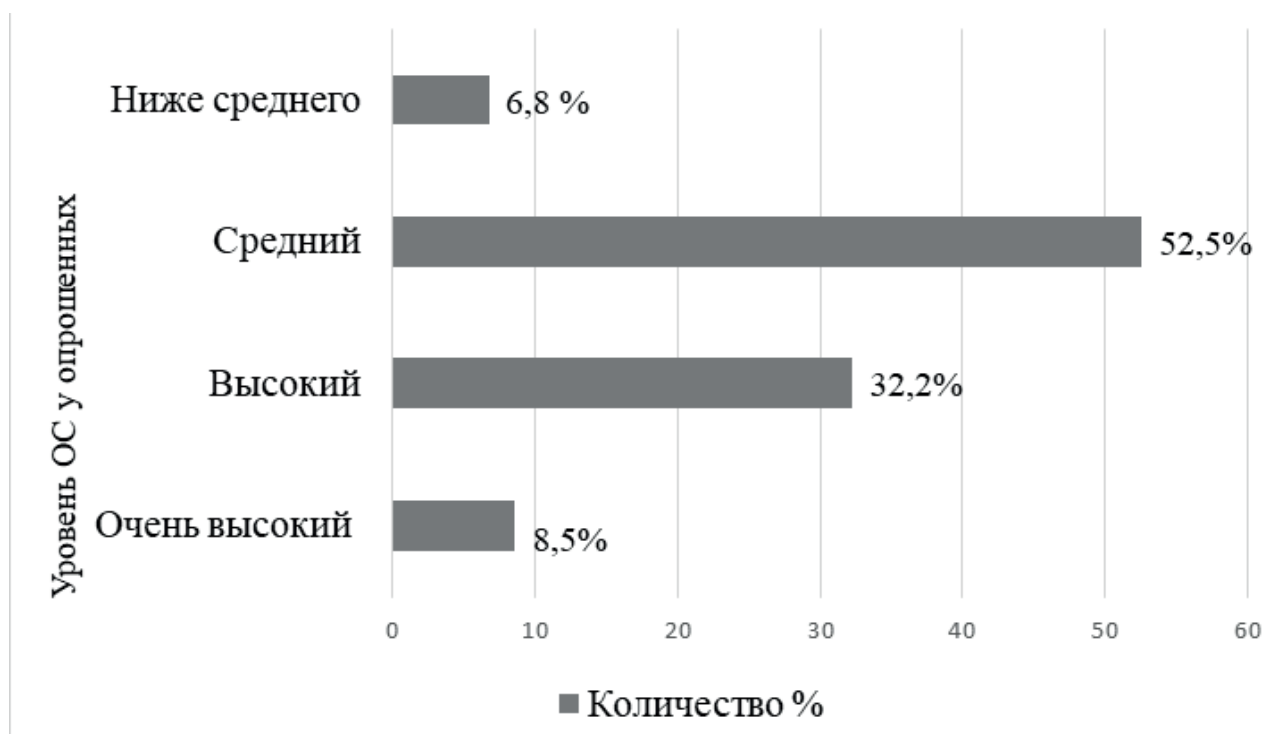


Рис. 3. Диаграмма, демонстрирующая принадлежность опрошенных респондентов по показателю уровня организаторских способностей.

Обобщенный анализ показателей при опросе по каждому уровню организаторских способностей респондентов показал, что успешному руководителю-организатору присущи следующие качества:

- имеет свое мнение и умеет его отстаивать;
- умеет решать любые задачи, возникающие в процессе работы, и направляет коллектив, тем самым упорно и мотивированно продвигаться к поставленной цели;
- легко находит контакт для общения с коллективом, находится в курсе событий коллективной жизни;
- умеет сдерживать всплески эмоций, не допускает чувство обиды, причиненное кем-то из окружающих;
- ориентируется в любой создавшейся критической ситуации.

Уровни коммуникативных способностей, которые имеют опрошенные руководящие работники показаны на рисунке 4.

- «очень высокий» – 9 чел. (15,3%);
- «высокий» – 23 чел. (39,0%);
- «средний» – 22 человек (37,3%);
- «ниже среднего» – 3 человек (5,1%);
- «низкий» – 2 человека (3,4%).

По результатам опроса, с целью определения коммуникативных способностей руководителя, обобщены все причины, какие не способствуют эффективной работе, какие помогают; систематизированы по каждому уровню общие, чаще встречающиеся у респондентов, и приведены в таблице 2.

По результатам обобщения ответов респондентов на определение уровня их организаторских и коммуникативных способностей получена информация, которая дает возможность сделать определенные выводы.

Таблица 2.

Оценка коммуникативных способностей

Оценка коммуникативных способностей (уровень)	Личностные качества (ЛК)
Высокий, Очень высокий	ЛК, которые способствуют работе с коллективом: - не испытывают затруднение, если приходится проявлять инициативу, чтобы познакомиться с кем-то; - легко устанавливают контакты, с людьми, которые намного старше; - много времени уделяют общению с коллективом; - чувствуют себя непринужденно в незнакомой компании.
Средний, Ниже среднего, Низкий	ЛК, которые, желательно, свести к минимуму: - трудно осваиваются в новом коллективе; - больше времени проводят в одиночестве, чем с людьми; - неучастие в коллективных мероприятиях, торжественных событий; - стремятся ограничить круг своих знакомых.

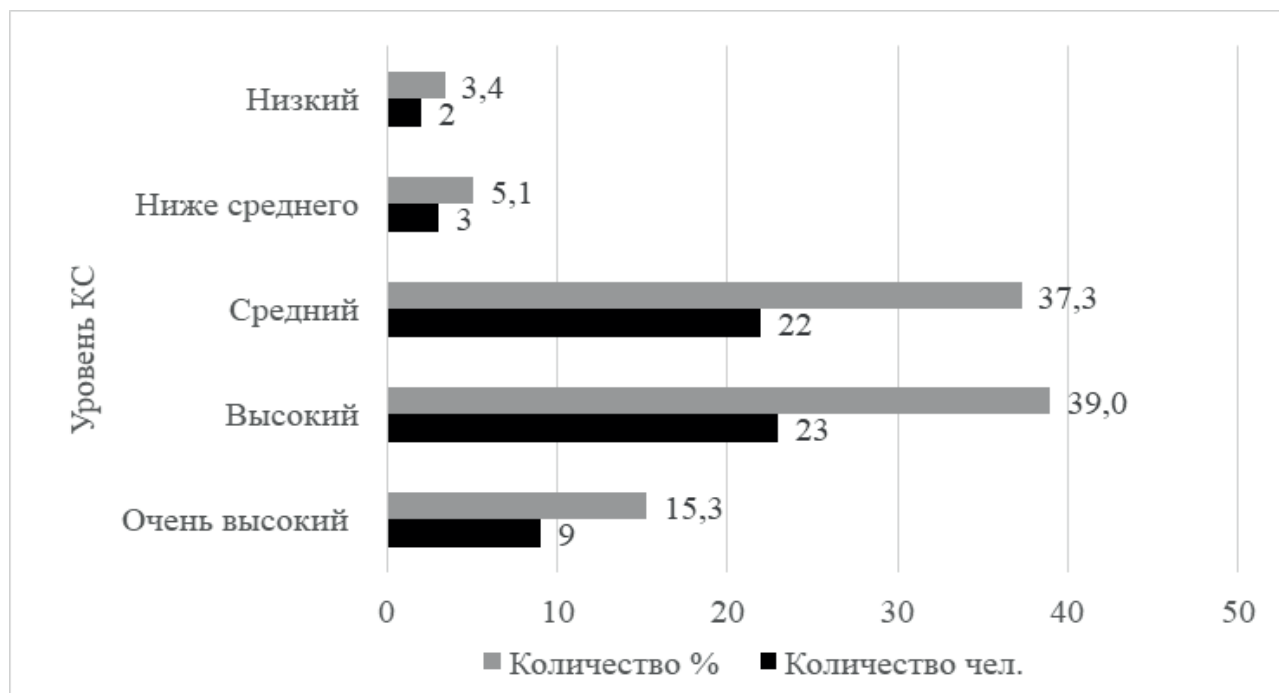


Рис. 4. Диаграмма, демонстрирующая уровни коммуникативных способностей опрошенных респондентов-руководителей.

Авторы статьи отмечают, что эффективность деятельности руководителя организации, зависит не только от умственных, но еще и от коммуникативных и организаторских способностей.

На рисунке 5 приведена диаграмма показателей организаторских, коммуникативных способностей и их совпадение по уровням (в процентах).

Совпадение организаторских и коммуникативных способностей по уровням, как показало исследование, произошло не у 59-ти опрошенных, а у 47-ми:

- со «средним» уровнем - 35,6% (самый высокий показатель);
- с «высоким» уровнем – 30,5%;

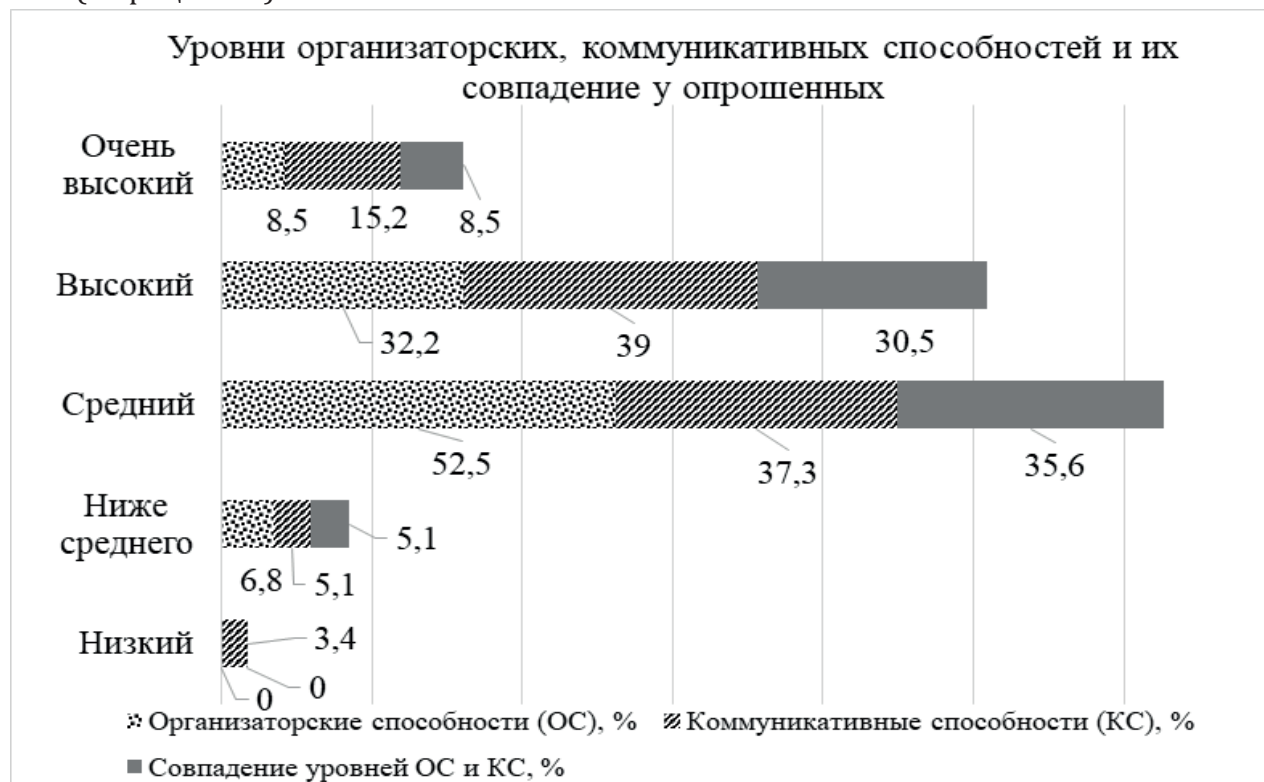


Рис. 5. Диаграмма, демонстрирующая уровни коммуникативных, организаторских способностей и их совпадение по каждому уровню у опрошенных респондентов-руководителей.

– с уровнями «низкий» и «ниже среднего» соответственно 0 и 5,1% – самые низкие показатели.

Данные опроса наводят на мысль, что, поскольку каждый руководитель желает достичь уровня идеального или успешного, ему нужно стремиться к высоким уровням личных способностей по всем показателям.

Анализируя и сопоставляя уровни способностей участников опроса, обращаем внимание молодых руководителей на самые важные личные качества идеального руководителя:

- компетентность;
- ответственность;
- целеустремленность;
- уверенность в себе;
- уравновешенность;
- стремление к развитию;
- дружелюбие.

Часть кадровой политики, за которую отвечает менеджер и, что входит в его профессиональные обязанности, – это управление человеческими ресурсами. Выполняя эту задачу, менеджер использует ряд взаимосвязанных ключевых элементов, которые называются циклом менеджмента человеческих ресурсов. К этим элементам относятся: отбор кадров; оценка профессиональных качеств (деятельности); вознаграждение; обучение и повышение квалификации [3].

И, если стремиться к четкому выполнению своих профессиональных обязанностей, к развитию в себе перечисленных личных качеств, тогда при таком раскладе имеется хороший шанс стать настоящим руководителем и лидером коллектива, который сможет выполнить свои профессиональные обязанности как руководителя на «отлично».

Так что, есть над чем работать! Многие, конечно, слышали: «Если не знаешь, над чем работать, работай над собой». Считаем, что это актуально всегда для каждого человека, желающего развиваться и достичь успехов на профессиональном поприще, а, значит, для менеджеров медицинских организаций различного уровня – особенно.

Вникая в результаты исследования, невольно понимаешь: в сплоченном коллективе, как в дружной семье, – признаки успешного функционирования одни и те же:

- есть ведущий лидер, которому доверяют и, который берет на себя ответственность за принятие важных решений;
- соблюдается ответственность всех и каждого в отдельности за свои действия;
- общение происходит на основе доброжелательного ответственного отношения друг к другу;

– одна цель – слаженная работа на пути к процветанию организации (ячейки) и улучшению качества жизни во всех ее проявлениях.

Вот такие выводы диктует профессиональный жизненный путь...

Руководитель медицинской организации – это руководитель особенной направленности: от его профессиональных способностей зависит здоровье, а нередко и жизнь человека. Он должен знать коллектив своей организации, как единый организм, прислушиваться и с уважением к нему относиться, предоставлять условия для роста и высокой самоотдачи в его творческой деятельности, при этом самому в совершенстве владеть рабочим процессом в организации и факторами, влияющими извне на его эффективность; уметь ставить четкие задачи и получать требуемые решения, способствующие улучшению и сохранению жизни и здоровья каждого человека, а в конечном итоге – общества в целом.

Руководитель медицинской организации в своей профессиональной деятельности должен руководствоваться призывом В.В. Путина, служащим основой работы здравоохранения: «Человек и его здоровье должны находиться в центре системы здравоохранения».

Таким образом, определены группы организационных, компетентностных способностей и их совпадение по уровням, сделаны выводы; выделены основные характеристики личных, коммуникативных и организаторских способностей (уровень) для группы успешного руководителя. Исследование методом анкетирования дало возможность выявить, какие лучшие качества присущи руководителям с уровнями «очень высокий», «высокий» и «средний».

Руководители различных медицинских уровней, используя в своей профессиональной деятельности результаты исследования – какие качества присущи успешному руководителю-организатору, получают возможность стремиться развивать данные качества, что ведет к повышению их профессиональных возможностей и личностных качеств, как следствие, – к усовершенствованию процессов управления организацией и эффективности деятельности организаций здравоохранения.

O.V. Shvydkii, D.V. Zyblytsev, Ya.V. Potapenko

QUALITIES OF A MANAGER THAT GIVE HIM THE OPPORTUNITY TO MOVE TOWARDS AN IDEAL MANAGER

Abstract. *The important aspects of personal qualities, organizational and competence abilities of managers of medical organizations are considered. It is noted that in practice, the organizational and competence abilities of one manager often do not coincide in terms of development levels; which abilities help in team management, which not only do not increase the assets of the manager, but also inhibit his achievements in professional development.*

Key words: *director, manager, medical organization, organizational qualities, competence qualities.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова И.А., Сергеев А.М. Менеджмент: учебник и практикум для вузов – Москва: Издательство Юрайт, 2021. –305 с.
2. Общий менеджмент: учебное пособие / Л.С. Ружанская и др.; под общ. ред. Л.С. Ружанской, И.В. Котляревской.–Екатеринбург:Изд-во Урал. ун-та, 2017.–116с.
3. Смирнова А.А. Психология кадрового менеджмента: учебное пособие. – Москва: Издательство ФЛИНТА, 2021.–48с.
4. <https://zhavoronki.odinedu.ru/wp-content/uploads/2023/08/KOS.pdf?ysclid=m84910uzkl254626355> Методика оценки коммуникативных и организаторских склонностей КОС-1 (В.А. Синявский, Б.А. Федоришин)
5. <https://cabinet.one/prof-post/kak-tsifrovizatsiya-menyayet-sovremennyj-menedzhment>

УДК [616.15 + 616.411]–053.6(477.62)“364”

*Д.О. Ластков, В.В. Остренко, О.В. Иванова, А.В. Вовнянко, Ю.Р. Лащенко***ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ АНЕМИЕЙ ПОДРОСТКОВ ДОНБАССА
В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ***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 анализе значимости факторов риска заболеваемости анемией среди подростков техногенного региона, в том числе в условиях последствий военного и эпидемического дистресса. С началом военного конфликта ведущими факторами риска становятся дистресс и миграция. Последствия стресс-индуцированных состояний усугубили неблагоприятное действие тяжелых металлов и обусловили рост данной патологии.

Ключевые слова: заболеваемость анемией, подростки, факторы риска, тяжелые металлы.

В ранее выполненных исследованиях [3] была дана гигиеническая оценка неспецифического влияния тяжелых металлов на заболеваемость болезнями крови и кроветворных органов у подростков техногенного региона, в т.ч. в условиях последствий военного и эпидемического дистресса. Было показано, что среди разнообразных факторов риска данной патологии недостаточно внимания уделено экологическим факторам и последствиям стресс-индуцированных состояний [5].

Цель работы состояла в анализе значимости факторов риска заболеваемости анемией среди подростков Донбасса в современных условиях.

Методы исследования

По апробированной методике [2, С. 35–38] в качестве объекта окружающей среды нами была выбрана почва г. Донецка, а в качестве модели загрязнения – концентрация 12 тяжелых металлов и металлоидов (далее – ТМ), период полувыведения которых из почвы составляет от десятков до тысяч лет. Также анализировалось содержание ТМ в биомаркерах (волосах подростков).

Выполнены расчет и сравнительный анализ уровней заболеваемости анемиями среди подросткового населения с учетом гендерных различий по районам и группам районов в сравнении со среднегородски-

ми показателями в течение 5-ти временных периодов: довоенного (I – 2012–2013 гг.), переходного военного – начала боевых действий (II – 2014–2016 гг.), стабильного военного (III – 2017–2019 гг.), пандемии (IV – 2020–2021 гг.) и СВО (V – 2022–2023 гг.). Группы районов формировались с учетом степени загрязнения почвы, их вовлеченности в локальный военный конфликт и локализации, что позволило снизить влияние межрайонной миграции: 1 – контрольный («чистый») центральный район В., не пострадавший от боевых действий; 2 – загрязненные окраинные, не пострадавшие районы Б. и Пр.; 3 – загрязненные центральные, пострадавшие районы Ка., Ки. и Л.; 4 – загрязненные окраинные районы Кир., Ку. и П., оказавшиеся в зоне военного конфликта; 5 – среднегородские показатели. Для расчета интенсивных показателей использовались официальные учетно-статистические документы (форма №12), данные о среднегодовой численности различных групп подростков, которые обслуживались учреждениями здравоохранения по районам.

Статистическая обработка проведена общепринятыми методами с помощью лицензионного пакета прикладных программ MedStat. Различия между уровнями довоенного и военных периодов, гендерными группами подростков, районами и группами городских районов оценивались методом множественных сравнений Шеффе. Рассчитаны коэффициенты линейной и ранговой корреляции ($p < 0,05$) между максимальной кратностью превышения концентрации ТМ в почве каждого района и показателями заболеваемости патологией среди подростков.

Результаты и обсуждение

© Д.О. Ластков, В.В. Остренко, О.В. Иванова,
А.В. Вовнянко, Ю.Р. Лащенко
© Архив клинической и
экспериментальной медицины, 2024

В таблице 1 представлена динамика вклада анемий в структуру заболеваемости болезнями крови и кроветворных органов у подростков. Отмечается тенденция к снижению (на 4,3%) удельного веса анемий после начала локального военного

Таблица 1.

Удельный вес анемий в заболеваемости болезнями крови и кроветворных органов у подростков Донбасса, $M \pm m, \%$

Период	Заболеваемость		
	всего - 1	юноши - 2	девушки - 3
I - 2012-2013	97,3 $\pm$ 0,9	95,5 $\pm$ 4,6	98,6 $\pm$ 1,4
II - 2014-2016	93,1 $\pm$ 3,0	90,9 $\pm$ 3,1	94,2 $\pm$ 3,1
III - 2017-2019	92,8 $\pm$ 1,9	93,1 $\pm$ 1,3	92,8 $\pm$ 2,7
IV - 2020-2021	97,7 $\pm$ 0,05	98,0 $\pm$ 2,0	97,6 $\pm$ 0,6
V - 2022-2023	89,6 $\pm$ 10,4	84,5 $\pm$ 15,5	91,7 $\pm$ 8,4

конфликта, наиболее выраженная в группе юношей (на 4,8%). В I, II и V периоды доля изучаемой патологии была выше у девушек, чем у юношей, в III-IV – наоборот.

С началом боевых действий численность городских подростков начала уменьшаться, преимущественно за счет центральных районов (в первую очередь, контрольного), в III периоде (с 2018 г.) отмечались минимальные показатели во всех районах, в периоды пандемии и СВО наблюдалась стабилизация с постепенным восстановлением во всех районах численности подросткового населения до уровня военного стабильного периода. При этом следует отметить, что достоверных межрайонных различий в динамике процесса не выявлено.

Наибольшие показатели заболеваемости (достоверно) анализируемой патологии в довоенный период определялись в

самом загрязненном районе Б. (рис. 1), а также районах Ки., Ку. и Ка., наименьшие – в районах Пр., Кир., Л. и контрольном районе В., тогда как на протяжении всех военных периодов максимальные уровни были характерны для 2-х районов – Пр. и Ка., минимальные – в целом для районов из зоны военного конфликта.

Противоположная динамика уровней анемий в близлежащих районах (Б. и Пр.; Ка. и Л.; Кир., Ку. и П.), очевидно, объясняется миграционными процессами (внутри группы районов и извне). В целом отмечается тенденция к росту показателей патологии в военные периоды, наиболее выраженная во II-III периодах, со снижением в IV-V периодах. Гендерные различия характеризуются превалированием уровней анемий у девушек над юношами (большей частью значимым, в первую очередь в районе Пр.), единичные случаи противоположной тенденции зафиксированы в районах Ка. и Ку. (рис. 2, 3).

При сравнении групп районов (табл. 2) наибольшие показатели патологии наблюдались в группах загрязненных окраинных, не пострадавших районов (Б. и Пр. – группа 2) и загрязненных центральных, пострадавших районов (Ка., Ки. и Л. – группа 3). Значимые различия по сравнению с группой загрязненных окраинных районов, оказавшиеся в зоне военного конфликта (Кир., Ку. и П. – группа 4), отмечены по городу у подростков в целом и девушек в III-IV периодах, у юношей – в III периоде, а с контрольным районом В. – в IV периоде. Уровни заболеваемости среди девушек превышали таковые у юношей (достоверно только по городу и контрольному району). Незначительное количество до-

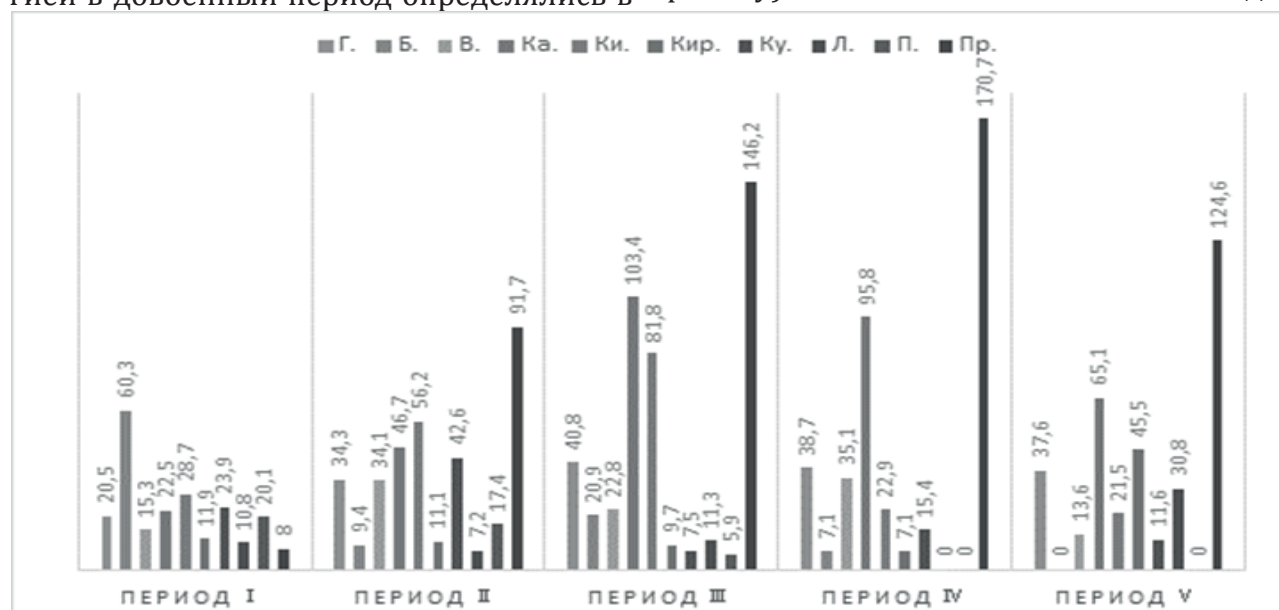


Рис. 1. Заболеваемость анемией среди подростков г. Донецка ($\%$) по периодам, $M \pm m$.

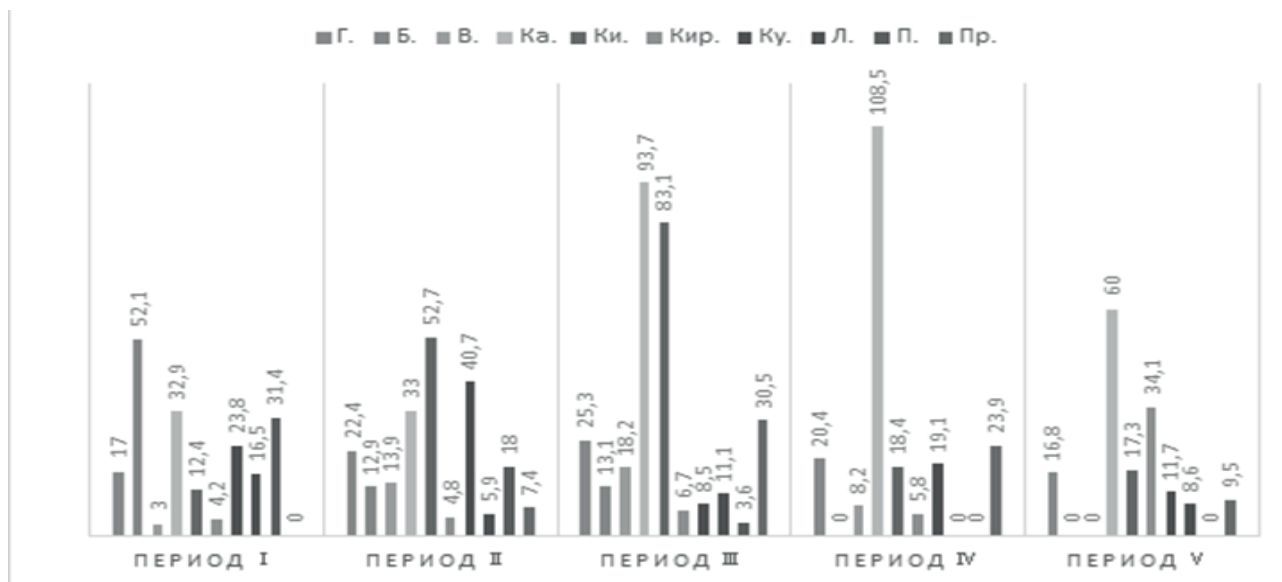


Рис. 2. Заболеваемость анемией среди юношей г. Донецка (‰) по периодам, М±m.

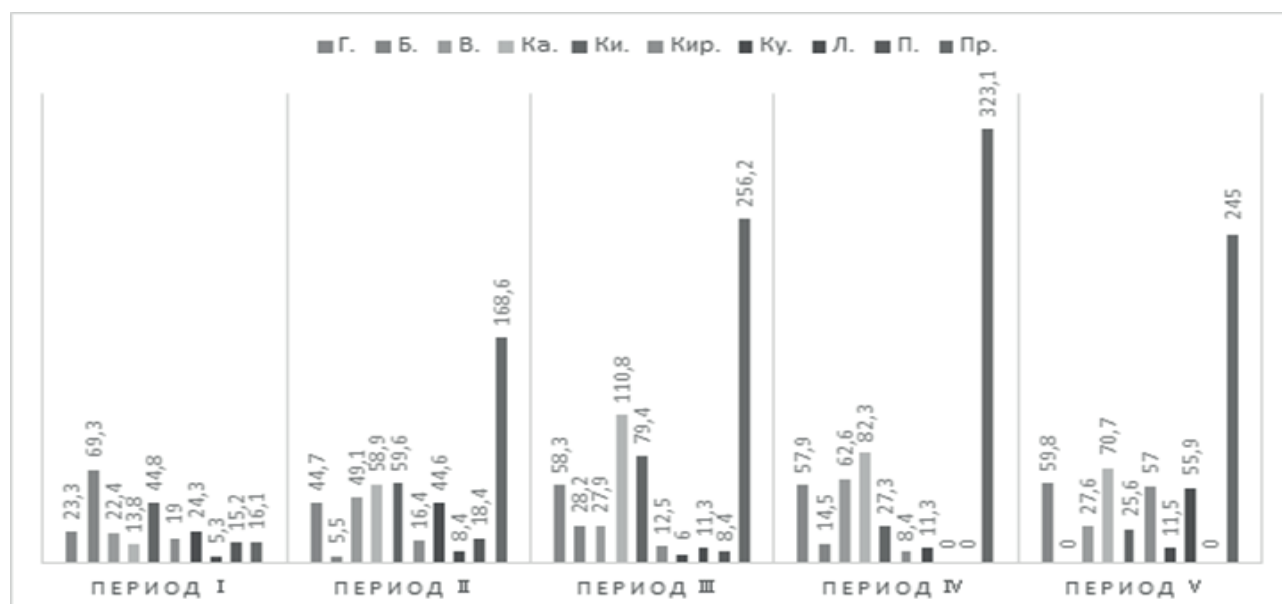


Рис. 3. Заболеваемость анемией среди девушек г. Донецка (‰) по периодам, М±m.

стоверных различий в указанных группах районов обусловлено выраженной вариабельностью показателей по годам и разнонаправленными тенденциями в районах в пределах каждой группы.

Динамика роста уровней заболеваемости анемией определяется показателями девушек: I-IV в группе 2, I-III в группе 3 и 5 (среднегородские), I-II в группах 1 и 4. У юношей же четкой зависимости не выявлено. Заболеваемость анемией практически полностью определяет патологию крови и кроветворных органов: в контрольном районе в I-II периодах, в группе 2 районов – в IV-V периодах, в группе 4 – в I-III и V периодах, а резкое снижение удельного веса анемий по городу в V периоде обусловлено третьей группой районов.

Только в довоенный период выявлены корреляции показателей заболеваемости

анемией с максимальной кратностью превышения концентрации ТМ в почве районов у подростков в целом и в обеих гендерных группах. Установлена достоверная связь заболеваемости патологией с содержанием фосфора (у подростков $R=0,81674$, $p<0,003$; у юношей $R=0,778$, $p<0,02$; у девушек $R=0,752$, $p<0,02$), меди (у подростков $R=0,906$, $p<0,001$, коэффициент Кендалла $\tau_{ai}=0,596$, $p<0,03$; у юношей $R=0,720$, $p<0,03$; у девушек $R=0,834$, $p<0,005$) и кадмия (у подростков $R=0,904$, $p<0,001$; у юношей $R=0,727$, $p<0,03$; у девушек $R=0,830$, $p<0,007$). Отсутствие корреляций в военные периоды обусловлено миграцией населения вследствие военного и эпидемического дистресса.

Поэтому корреляционный анализ также проведен по группам районов, что позволило снизить вариабельность показателей по

Таблица 2.

Заболеваемость анемией среди подростков г. Донецка (‰) по периодам, М±m

Группа районов	Период	Подростки - 1	Юноши - 2	Девушки - 3
В. – контрольный, центр	I	15,3±2,2	3,0±0,0	22,4±3,5**2
	II	34,1±12,1	13,9±8,1	49,1±20,5
	III	22,8±5,8	18,2±4,2	27,9±10,6
	IV	35,1±11,2	8,2±1,2	62,6±23,4
	V	13,6±2,9	0,0±0,0	27,6±6,1**2
Б.+Пр. – загрязн. окраина, не пострадавшие	I	34,2±23,6	26,1±23,6	42,7±23,7
	II	50,6±18,7	10,2±3,2	87,1±36,6
	III	83,6±29,6	21,8±7,9	142,2±52,5
	IV	89,0±47,3	11,9±8,9	168,8±89,4
	V	62,3±36,0	4,7±4,7	122,5±71,1
Ка.+Ки.+Л. – загрязн. центральные, пострадавшие	I	20,8±6,9	20,6±5,3	21,3±11,4
	II	36,7±8,0	30,6±7,4	42,3±9,3
	III	65,5±18,4	62,6±17,6	67,4±20,4
	IV	39,5±19,0	42,3±22,6	36,5±15,5
	V	39,1±10,8	28,6±11,0	50,7±15,0
Кир.+Ку.+П. – загрязн. окраина, зона военного конфликта	I	18,6±4,3	18,8±7,5	18,5±5,7
	II	23,7±4,9	21,2±5,5	26,5±4,7
	III	7,7±1,6	6,3±1,9	9,0±2,3
	IV	7,5±3,0	8,3±4,0	6,6±2,4
	V	19,0±12,5	15,3±10,2	22,8±15,2
Среднегородские	I	20,5±7,4	17,0±5,8	23,3±8,6
	II	34,3±3,5	22,4±2,4	44,7±5,1*2
	III	40,8±2,6**Кир	25,3±1,4**Кир	58,3±7,2**Кир,2
	IV	38,7±0,3**Кир,2	20,4±2,5*В	57,9±2,61**Кир,1,2
	V	37,6±8,9	16,8±6,1	59,8±12,1

Примечание: различия достоверны – * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. I – период 2012-2013 года, II – период 2014-2016 года, III – период 2017-2019 года, IV – период 2020-2021 года, V – период 2022-2023 года, 1 – всего распространенность, 2 – у юношей, 3 – у девушек, В. – контрольный, центральный район, Кир. – загрязненные окраинные районы из зона военного конфликта.

районам и годам за счет нивелирования межрайонной миграции в пределах каждой группы. Необходимо отметить сильную достоверную связь заболеваемости анемией с концентрацией в почве фосфора у подростков как в довоенном, так и в V периодах (соответственно, $R=0,799$, $p < 0,001$; $R=0,770$, $p < 0,03$), у девушек – в III и V периодах (соответственно, $R=0,756$, $p < 0,05$; $R=0,785$, $p < 0,02$), а также корреляцию с медью у подростков в I периоде ($R=0,765$, $p < 0,04$).

Выявленные зависимости подтверждаются исследованиями содержания ТМ в биомаркерах подростков. В предыдущих исследованиях были рассмотрены различия между самым загрязненным районом Б., контрольным районом В. и районами из зоны военного конфликта: К. и П. [2, С. 115-128]. Корреляции устанавливались между максимальной кратностью превышения содержания ТМ в почве каждого района и

процентом лиц с превышением допустимой концентрации данного ТМ в биомаркерах подросткового населения районов. В случае превышения допустимого содержания комбинаций токсичных (в т.ч. кадмия и др.) и потенциально токсичных ТМ доля подростков в самом загрязненном районе Б. значимо ($p < 0,01$) больше, чем в контрольном районе В. Аналогичные достоверные различия по сравнению с «чистым» районом у подростков районов из зоны военного конфликта: П. (по кадмию).

Следующим этапом исследований планируется анализ заболеваемости железодефицитными анемиями, которые, в свою очередь, определяют структуру всех анемий у подростков [6]. Очевидно, ТМ (медь, цинк, марганец и др.) не только оказывают токсический эффект на растущий организм, но и препятствуют усвоению макро- и микроэлементов, в частности, железа. Помимо пектинопрофилактики [1, 2

С. 176-189], в превентивное питание подростков должны войти продукты, богатые витаминами А и В2, улучшающими усвоение железа [4].

Таким образом, полученные данные подтверждают неблагоприятное специфическое действие ТМ на уровни заболеваемости анемиями среди подростков экокризисного региона. С началом боевых действий ведущими факторами риска анализируемой патологии у подростков становятся военный и эпидемический дистресс и обусловленная этим миграция населения. Последствия стресс-индуцированных состояний усугубили неблагоприятное влияние ТМ (Cu, P, Pb, Sr) как экологических факторов риска и привели к росту уровней заболеваемости анемиями среди подростков.

D.O. Lastkov, V.V. Ostrenko, O.V. Ivanova, A.V. Vovnyanko, Yu.R. Lashchenko

MORBIDITY OF ANEMIA AMONG DONBASS' ADOLESCENTS IN MODERN CONDITIONS

Abstract. *The aim of research was consisted in analysis of risk factors' significance of anemia' morbidity among adolescents of the technogenic region, including in conditions of military and epidemic distress. With the outbreak of a military conflict, distress and migration were come the leading risk factors. The consequences of stress-induced states were aggravated the adverse effect of heavy metals and were caused the growth of this pathology.*

Key words: *morbidity of anemia, adolescents, risk factors, heavy metals.*

ЛИТЕРАТУРА

1. *Донченко Л.В., Ластков Д.О.* Современные аспекты применения пектиновых веществ в здоровом питании: монография. – Краснодар: КубГАУ, 2024. – 169 с.
2. *Загрязнение окружающей среды и здоровье населения экокризисного региона в условиях военного и эпидемического дистресса: оценка, прогноз и управление рисками дисэлементоза: монография / под общей редакцией Г.А. Игнатенко; ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».* – Донецк: ДОНН-МУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, 2023. – 207 с.
3. *Ластков Д.О. и др.* Закономерности и особенности патологии крови и кроветворных органов у подростков Донбасса в современных условиях. Часть I. Влияние экологических и стрессовых факторов риска на заболеваемость болезнями крови и кроветворных органов у подростков // Экологический вестник Донбасса. – 2024. – №12. – С. 3-8.
4. *Острожинский Я.А.* Электронный модуль «Рационы лечебно-профилактического питания для работников» // Актуальные проблемы современной медицины и фармации. – 2022. – С. 935-938.
5. *Эбзеева Е.Ю., Полякова О.А.* Стресс и стресс-индуцированные расстройства // Медицинский совет. – 2022. – №16(2). – С. 127-133.
6. *Abdullaeva M.E.* The problem of iron deficiency anemia in children and adolescents // "Экономика и социум". – 2020. – №6(73). – С. 7-10.

Д.О. Ластков, А.А. Горохова, С.Ф. Ветров, Д.С. Билецкая, А.Н. Козлова, В.И. Мозговой

ФАКТОРЫ РИСКА ПАТОЛОГИИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ ДОНБАССА

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

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

Реферат. Цель работы состояла в анализе значимости факторов риска патологии мочеполовой системы среди подростков техногенного региона, в том числе в условиях военного и эпидемического дистресса. Последствия стресс-индуцированных состояний обусловили рост данной патологии и являются ведущими факторами риска. Уровни заболеваемости определяют девушки за счет патологии женской половой сферы.

Ключевые слова: болезни мочеполовой системы, подростки, факторы риска, тяжелые металлы, локальный военный конфликт.

В ранее выполненных исследованиях [1, 2, 6] была дана гигиеническая оценка неспецифического влияния тяжелых металлов на заболеваемость разными нозологиями среди подростков Донбасса в современных условиях. Было показано, что среди разнообразных факторов риска различной патологии [3, 7] недостаточно внимания уделено экологическим факторам и последствиям стресс-индуцированных состояний.

Цель работы состояла в анализе значимости факторов риска патологии мочеполовой системы среди подростков техногенного региона, в том числе в условиях последствий военного и эпидемического дистресса.

Методы исследования

По апробированной методике [4] в качестве объекта окружающей среды нами была выбрана почва г. Донецка, а в качестве модели загрязнения – концентрация 12 тяжелых металлов и металлоидов (далее – ТМ), период полувыведения которых из почвы составляет от десятков до тысяч лет. Также анализировалось содержание ТМ в биомаркерах (волосах подростков).

Выполнены расчет и сравнительный анализ уровней общей (распространенности) и первичной заболеваемости болезнями мочеполовой системы среди подросткового населения с учетом гендерных

различий по не пострадавшим районам Б. (наиболее загрязненный, окраинный) и В. (контрольный – «чистый», центральный) в сравнении с загрязненными, окраинными районами К. и П., оказавшимися в зоне военного конфликта, и среднегородскими показателями в течение 5-ти временных периодов: довоенного (I – 2012-2013 гг.), переходного военного – начала боевых действий (II – 2014-2016 гг.), стабильного военного (III – 2017-2019 гг.), пандемии (IV – 2020-2021 гг.) и СВО (V – 2022-2023 гг.). Для расчета интенсивных показателей использовались официальные учетно-статистические документы (форма №12), данные о среднегодовой численности подростков (в т.ч. юношей и девушек), которые обслуживались учреждениями здравоохранения по районам.

Статистическая обработка проведена общепринятыми методами с помощью лицензионного пакета прикладных программ MedStat. Различия между уровнями довоенного и военных периодов, гендерными группами подростков, 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 заболеваемости патологией среди подростков.

Результаты и обсуждение

С началом боевых действий численность городских подростков начала уменьшаться, в III периоде отмечались минимальные показатели во всех районах, в периоды пандемии и СВО наблюдалась стабилизация с постепенным восстановлением во всех районах численности подросткового населения на уровне военного стабильного периода. Достоверных ме-

© Д.О. Ластков, А.А. Горохова, С.Ф. Ветров,
Д.С. Билецкая, А.Н. Козлова, В.И. Мозговой
© Архив клинической и
экспериментальной медицины, 2024

Таблица 1.

Общая заболеваемость болезнями мочеполовой системы среди подростков районов
г. Донецка, М±m, о/ооо

Период	Район	Все подростки – 1	Юноши – 2	Девушки – 3
I	Г	994,9±89,5* ²	221,0±38,6* ^{III}	1614,7±128,7* ^{1**2}
	Б	603,0±125,9	132,6±6,3* ^{II,IV}	1112,6±252,9* ²
	В	714,9±16,4	1980,0±300,0* ^{1,3,Г,Б,П**II-V}	679,4±25,3
	К	1307,8±261,8	971,6±524,2	1350,7±222,7
	П	1999,8±644,7	129,3±1,0	2800,0±922,1
II	Г	1026,7±95,2* ^{**2}	157,4±108,3* ^{**П}	1725,3±148,2* ^{**1,2}
	Б	349,6±53,6* ²	70,5±7,9	650,2±103,7* ^{**2}
	В	1674,6±579,4	506,6±142,7* ^{Б,К,П}	2591,6±951,0
	К	1359,9±92,9* ^{**2}	122,5±25,2	2402,2±191,7* ^{**1,2}
	П	2174,4±66,7* ^{**2*Б}	104,5±15,2	3596,3±317,6* ^{**1,2*Б}
III	Г	1176,3±30,9* ^{**2}	125,8±7,5	2208,3±29,6* ^{**1,2}
	Б	543,9±126,1	90,4±26,1	986,7±254,1* ²
	В	945,2±203,7	283,5±74,7* ^К	1521,8±357,0* ²
	К	1504,7±175,1* ^{**2*Б}	76,7±16,9	2852,5±303,8* ^{**1,2}
	П	2258,1±248,3* ^{Г**Б,В}	1555,4±1372,1	3122,7±876,7
IV	Г	1097,3±55,3* ^{**2}	182,0±33,0	2062,1±64,4* ^{**1,2}
	Б	801,9±7,1* ^{**2,II}	51,0±4,6	1585,2±6,8* ^{**1,2,II}
	В	732,3±51,7	469,1±12,5* ^{Г,Б,К,П}	1005,4±123,1* ²
	К	1137,6±56,8* ^{**2}	84,1±14,5	2180,8±91,7* ^{**1,2}
	П	1984,8±353,2* ^{Б,В}	191,2±44,5	4261,4±703,6* ^{2,Г,Б**В}
V	Г	1218,1±66,7* ^{**2,Б}	125,4±53,2	2259,0±177,1* ^{1**2,Б}
	Б	740,3±6,6* ^{**2,II}	69,2±22,8	1434,0±5,5* ^{**1,2,II}
	В	1055,9±73,8* ^{2,I,IV}	221,1±175,5	1909,3±37,0* ^{1**2,I,IV}
	К	1208,0±16,3* ^{**2,Б}	55,7±9,9	2353,9±10,2* ^{**1,2,Б}
	П	1827,7±603,8	201,1±23,4	3861,7±1327,7

Примечание: различия достоверны: * p<0,05, ** p<0,01.

жрайонных различий в динамике процесса не выявлено.

При сравнении районов (табл. 1, 2) наибольшие уровни патологии среди подростков и в группе девушек, определяющей ведущие тенденции, наблюдались в загрязненных окраинных районах из зоны боевых действий (К. и П.) по сравнению с не пострадавшими районами Б. (окраинный и самый загрязненный по 8 из 12 ТМ) и В. (центральный незагрязненный), однако в период активных боевых действий показатели контрольного района резко выросли (II период по общей заболеваемости, II и V – по первичной), что, очевидно, обусловлено миграционными процессами. С началом локального военного конфликта во всех районах (за исключением Б. по общей заболеваемости) определялся рост уровней патологии. В дальнейшем общей тенденцией для всех районов преимущественно было повышение показателей заболеваемости.

Напротив, в группе юношей максимальные уровни отмечались в контроль-

ном районе В., а минимальные в районе Б. на протяжении всех анализируемых периодов. Показатели района П. были в числе наименьших в I-II периодах по общей заболеваемости и в I периоде – по первичной, в остальных приближаясь к уровням района В. Для уровней заболеваемости в другом пострадавшем районе К. была характерна противоположная динамика. Незначительное количество достоверных межрайонных различий обусловлено выраженной вариабельностью показателей по годам и разнонаправленными тенденциями в близлежащих районах К. и П. Во II периоде у юношей всех районов наблюдалось снижение уровней патологии.

Достоверные различия показателей у подростков по периодам определяются группой девушек: в районе Б. IV-V>II (общая заболеваемость) и IV-V>I-II (первичная, у девушек также II>I), в районе В. V>I, IV (общая заболеваемость), в районе П. только у подростков в целом II>III, V (первичная заболеваемость). У юношей контрольного района В. довоенные уровни об-

Таблица 2.

Первичная заболеваемость болезнями мочеполовой системы среди подростков районов г. Донецка, М±m, о/ооо

Период	Район	Все подростки – 1	Юноши – 2	Девушки – 3
I	Г	484,6±67,9* ²	121,4±29,9	775,5±97,7** ²
	Б	37,5±2,6* ^{2**П}	45,6±8,5* ^{IV}	28,7±3,7
	В	173,5±129,9	840,0±160,0* ^{IV,Г,Б,П**II,III,V}	154,8±129,0
	К	554,9±178,9	252,6±174,8	580,0±169,8
	П	1130,5±248,4* ^Б	35,6±3,5	1598,7±354,4* ^{2,Б,В}
II	Г	552,9±87,2* ²	78,3±2,3** ^{III,V}	971,1±176,6** ²
	Б	122,2±25,4	31,2±13,6	220,8±40,1** ^{2,I}
	В	1180,6±474,3	275,2±76,5* ^{Б,П**К}	1906,0±805,3
	К	689,1±97,6* ²	8,3±8,3	1262,7±187,7* ^{1**2}
	П	1396,1±51,3** ^{2,III,V*Б}	40,2±1,4	2328,3±226,5** ^{1,2*Б}
III	Г	486,1±22,9* ²	53,4±2,0** ^V	911,9±50,3** ^{1,2}
	Б	254,0±120,3	26,8±22,4	475,4±248,5
	В	411,3±121,6	102,6±4,0** ^{Б,К}	686,1±238,6
	К	728,0±120,8* ^{2,Б}	19,3±4,9	1387,4±207,5* ^{1**2}
	П	833,5±71,1* ^{2,Б}	89,4±20,2	1590,6±170,9** ^{1,2*Б}
IV	Г	734,4±90,6	95,4±3,3** ^{II,III,V*Б}	1409,5±192,7** ²
	Б	496,7±11,3** ^{2,I,II}	4,7±4,7	1009,8±19,7** ^{1,2,I,II}
	В	489,3±79,5	264,8±24,1** ^{Г,Б,К,П}	692,9±111,8
	К	676,8±4,6** ²	19,5±7,9	1327,9±3,2** ^{1,2}
	П	994,2±152,9	90,0±11,0** ^{I,II*Б}	2142,3±312,1** ^{2*Б,В}
V	Г	677,8±104,9	21,4±6,1	1365,2±215,1** ²
	Б	436,4±1,1** ^{2,I,II}	26,5±1,4* ^К	860,1±2,2** ^{1,2,I,II}
	В	765,1±140,1	27,2±1,1* ^К	1524,2±269,2* ²
	К	731,0±148,5	2,8±2,8	1456,1±284,2* ²
	П	723,2±81,1* ²	44,4±44,4	1572,2±237,2** ²

Примечание: различия достоверны: * p<0,05, ** p<0,01.

щей и первичной заболеваемости значимо превышают таковые во все остальные периоды, у юношей района Б. I>IV (+II по общей заболеваемости), в районе П. IV>I-II, в г. Донецке I>III по общей заболеваемости и IV>II, III, V – по первичной (при этом II>III, V, а III>V). Выявленные особенности динамики уровней патологии свидетельствуют, что среди факторов риска приоритетными являются: военный дистресс и эпидемический (только у юношей по первичной заболеваемости) – для подростков загрязненного пострадавшего района, эпидемический дистресс – для подростков, в т.ч. девушек, из не пострадавших районов вне зависимости от степени загрязнения.

Гендерные различия характеризуются, как правило, достоверным преобладанием показателей у девушек, обусловленных болезнями женской половой сферы (табл.3). В довоенный период исключение составляют подростки районов В. и Б. (последний – только по первичной заболеваемости).

Представленные в таблице 3 данные

свидетельствуют о росте всех анализируемых показателей после начала боевых действий с тенденцией к снижению в период пандемии, причем во все военные периоды они превышали довоенные. Вклад девушек в заболеваемость в военном стабильном периоде был достоверно больше, чем до локального военного конфликта, а, кроме того, по первичной заболеваемости показатель в период СВО превышал таковые в I, II и IV периодах. В III периоде удельный вес болезней женской половой сферы в первичной заболеваемости патологией мочеполовой системы также был значимо больше, чем в довоенный период.

Отсутствие связей уровней общей заболеваемости с максимальной кратностью превышения концентрации ТМ в почве отдельных районов во все периоды, на наш взгляд, обусловлено фактором миграции населения вследствие военного и эпидемического дистресса, а также гендерными отличиями в уровнях болезней мочевыделительной и половой систем. Лишь по первичной заболеваемости отмечена сильная

Таблица 3.

Вклад девушек в заболеваемость патологией мочеполовой системы и удельный вес болезней женской половой сферы у подростков г. Донецка по периодам

Период	Удельный вес в заболеваемости мочеполовой системы, М±m, %					
	общая			первичная		
	вклад девушек	болезни женской половой сферы		вклад девушек	болезни женской половой сферы	
		подростки	девушки		подростки	девушки
I	90,2±0,8	39,0±3,2	43,2±3,2	89,0±1,2	28,5±2,6	32,0±2,6
II	92,8±0,6	46,2±2,0	49,8±1,8	93,2±0,8	43,0±4,4	46,1±4,4
III	94,7±0,1** ^I	49,1±2,6	51,8±2,8	94,5±0,4* ^I	50,6±1,5* ^I	53,6±1,8* ^I
IV	91,6±1,1	45,5±1,4	49,7±0,9	93,3±0,6	41,2±2,4	44,2±2,8
V	94,7±1,8	52,1±9,7	54,8±9,2	98,3±0,8** ^{I,II,IV}	51,2±14,2	52,2±14,8

Примечание: различия достоверны: * p<0,05, ** p<0,01.

достоверная связь с концентрацией в почве ртути в последнем периоде у подростков и в группе девушек (соответственно, R=0,793 и R=0,790, p<0,01).

Следует отметить, что в предыдущих исследованиях [5] устанавливались корреляции между максимальной кратностью превышения содержания ТМ в почве каждого района и процентом лиц с превышением допустимой концентрации данного ТМ в биомаркерах подросткового населения районов. При превышении допустимого содержания комбинаций токсичных (в т.ч. ртути, кадмия, бария, свинца и др.) и потенциально токсичных ТМ доля подростков в самом загрязненном районе Б. значимо (p<0,015-0,001) больше, чем в контрольном районе В. Аналогичные достоверные различия по сравнению с «чистым» районом у подростков районов из зоны военного конфликта: П. (по комбинациям токсичных ТМ, в т.ч. кадмию и барий) и К. (по комбинациям потенциально токсичных ТМ, в т.ч. стронцию). Следовательно, загрязнения ТМ не являются приоритетными факторами риска патологии мочеполовой системы у подростков.

Следующим этапом исследований планируется анализ заболеваемости подростков-девушек болезнями женской половой сферы, которые, в свою очередь, определяют структуру патологии мочеполовой системы у подростков.

Таким образом, с началом боевых действий ведущими факторами риска патологии мочеполовой системы становятся военный и эпидемический дистресс для подростков районов зоны военного конфликта, эпидемический дистресс – для подростков из не пострадавших районов, а также обусловленная этим миграция населения. Экологические показатели (загрязнение окружающей среды ТМ) не относятся к приоритетным факторам риска

заболеваемости подростков анализируемой группой болезней. Уровни заболеваемости определяют подростки-девушки за счет патологии женской половой сферы.

D.O. Lastkov, A.A. Gorokhova, S.F. Vetrov, D.S. Biletskaya, A.N. Kozlova, V.I. Mozgovoy

RISK FACTORS OF THE GENITOURINARY SYSTEM' PATHOLOGY OF DONBASS' ADOLESCENTS

Abstract. The aim of research was consisted in analysis of risk factors' significance of the genitourinary system' pathology among adolescents of the technogenic region, including in conditions of military and epidemic distress. The consequences of stress-induced states were caused the growth of this pathology and they are the leading risk factors. Morbidity levels were determined by girls due to the pathology of the female genital area.

Key words: the genitourinary system' diseases, adolescents, risk factors, heavy metals, local military conflict.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Ежелева М.И., Романченко М.П. и др. Общая заболеваемость и распространенность заболеваний населения ДНР // В кн.: Загрязнение окружающей среды и здоровье населения экокризисного региона в условиях военного и эпидемического дистресса: оценка, прогноз и управление рисками дисэлементоза / под ред. Г.А. Игнатенко. Донецк: ДонГМУ им. М. Горького, 2023. – С. 38-49.
2. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Ежелева М.И., Романченко М.П. и др. Заболеваемость и распространенность основных нозологий населения ДНР // В кн.: Загрязнение окружающей среды и здоровье населения экокризисного региона

- в условиях военного и эпидемического дистресса: оценка, прогноз и управление рисками дисэлементоза / под ред. Г.А. Игнатенко. Донецк: ДонГМУ им. М. Горького, 2023. – С. 50-67.
3. *Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В.* Медико-экологические аспекты здоровья человека // В кн.: Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения: взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечно-сосудистой системы: монография / под ред. С.Т. Кохана и др. – Чита: ЗабГУ, 2021. – С. 47-60.
 4. *Ластков Д.О., Ежелева М.И., Госман Д.А.* Загрязнение почвы г. Донецка тяжелыми металлами // В кн.: Загрязнение окружающей среды и здоровье населения экокризисного региона в условиях военного и эпидемического дистресса: оценка, прогноз и управление рисками дисэлементоза / под ред. Г.А. Игнатенко. Донецк: ДонГМУ им. М. Горького. – 2023. – С. 35-37.
 5. *Ластков Д.О., Дубовая А.В., Ежелева М.И. и др.* Об информативности биомаркеров как индикаторов влияния тяжелых металлов на здоровье подростков // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2022. – Т.26, №3. – С. 225-231.
 6. *Лихобабина О.А., Махмутов Р.Ф., Бобровицкая А.И. и др.* Многообразие факторов, определяющих состояние организма детей и подростков // Университетская клиника. – 2023. – №2(47) – С. 60-67.
 7. *Петров С.Б., Петров Б.А.* Влияние аэротехногенных загрязнителей городской среды на заболеваемость детского населения болезнями мочеполовой системы // Фундаментальные исследования. – 2013. – №3-1. – С. 143-146.

¹Ю.Г. Выхованец, ¹С.М. Тетюра, ³Е.В. Алборова, ²Т.А. Выхованец, ¹А.Н. Черняк**РОЛЬ ВАРИАЦИЙ СОЛНЕЧНОЙ И ГЕОМАГНИТНОЙ АКТИВНОСТИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У ЧЕЛОВЕКА**ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ¹Кафедра медицинской физики, математики и информатики²Кафедра гигиены и экологии им. проф. О.А. Ласткова

Юго-Осетинский государственный университет имени А.А. Тибилова

³Кафедра химии и медицины

Реферат. Проведенный математический анализ позволил выявить взаимосвязь между геомагнитной и солнечной активностью и показателями сердечно-сосудистой патологии у человека. Установлено, что геомагнитные бури с постепенным и внезапным началом приводят к увеличению заболеваемости гипертонической болезнью, частоты инсультов и инфарктов миокарда. Флуктуации Кр-индекса, Ар-индекса, Dst-индекса сопровождаются достоверным увеличением показателей общей и первичной заболеваемости органов системы кровообращения. Выявлены данные о влиянии солнечной активности на уровень заболеваемости гипертонической болезнью. Полученные научные результаты свидетельствуют о важной роли гелиогеофизических факторов в формировании сердечно-сосудистой патологии у человека в экологически неблагоприятном регионе.

Ключевые слова: геомагнитная активность, планетарные геомагнитные индексы, корреляционный анализ, сердечно-сосудистые заболевания.

Изучение механизмов воздействия солнечно-геомагнитной активности на биосферу представляет собой одно из актуальных направлений научных исследований, имеющее как теоретическое, так и прикладное значение. Эти изыскания преследуют две основные цели: развитие фундаментальных представлений о физических механизмах влияния геомагнитных возмущений на биологические системы и создание практических методик профилактики метеопатических реакций и заболеваний, связанных с изменениями космической погоды. В научной литературе приводятся результаты исследований, которые подтверждают теорию о существовании взаимосвязи между колебаниями геомагнитного поля и увеличением частоты неинфекционной заболеваемости у человека, в том числе сердечно-сосудистой патологии [1-3, 7, 11]. Как показывают многочисленные исследования, эти

флуктуации создают дополнительный риск развития заболеваний, хотя и не являются их прямой причиной [6, 8]. Согласно научным данным, сезонные обострения стенокардии тесно связаны с усилением геомагнитных возмущений в переходные периоды года. В частности, установлено, что с ростом продолжительности и интенсивности геомагнитных колебаний в осенний период года, достоверно повышаются частота сердечных сокращений и значения систолического и диастолического артериального давления у пациентов, страдающих гипертонией [4, 5, 10, 13]. Многими авторами аналогичных исследований установлено, что при усилении геомагнитных возмущений риск гипертонических кризов увеличивается на 75%, а приступов стенокардии – почти вдвое. Инфаркты, перенесенные в эти дни, протекают тяжелее и чаще заканчиваются летальным исходом [4, 12]. Исследования показывают, что сочетание повышенного атмосферного давления с геомагнитными возмущениями чаще провоцирует инсульты, тогда как магнитные бури на фоне низкого атмосферного давления увеличивают риск возникновения инфаркта миокарда [12]. По данным ряда авторов геомагнитная активность напрямую влияет на увеличение показателей смертности от ишемической болезни сердца [2]. Полученные в результате исследований данные достоверно свидетельствуют о росте летальности при остром инфаркте миокарда в период за сутки до, во время и в течение суток после геомагнитных бурь [4]. Данная проблема приобретает особую значимость для населения, проживающего в индустриальных регионах. Это связано с тем, что воздействие гелиогеофизических факторов на человека может усугубляться при одно-

© Ю.Г. Выхованец, С.М. Тетюра, Е.В. Алборова, Т.А. Выхованец, А.Н. Черняк

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

временном поступлении в организм химических механических загрязнителей из окружающей среды [9]. Так, химические вещества, попадающие в организм человека, могут приводить к возникновению острых и обострению хронических сердечно-сосудистых заболеваний [10, 14]. Приведенные выше данные исследований подчеркивают необходимость более детального изучения процессов воздействия различных параметров гелио- и геомагнитной активности на уровень сердечно-сосудистой патологии у населения индустриального региона, что является основой для разработки эффективных лечебно-профилактических стратегий.

Цель работы состояла в оценке влияния гелиогеофизических параметров на динамику сердечно-сосудистой патологии в регионе, испытывающем значительную экологическую нагрузку.

Методы исследования

Научные исследования были выполнены на кафедрах медицинской физики, математики и информатики, а также гигиены и экологии имени проф. О.А. Ласткова ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

Продолжительность и интенсивность геомагнитных бурь (ГМБ) оценивалась по данным, взятым из каталога Института земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им. Н.В. Пушкова Академии наук РФ. Значения геомагнитной активности К-индекса были получены из базы данных представленных на сайте SPACE WEATHER PREDICTION CENTER (NATIONAL OCEANIC AND ATMOSPHERIC ADMINISTRATION). Значения геомагнитного трехчасового Кр-индекса, планетарного геомагнитного ар-индекса, планетарного суточного геомагнитного Ар-индекса, числасолнечныхпятен – SN были взяты из базы данных представленной на сайте центра им. Гельмгольца в Потсдаме (GFZ GERMAN RESEARCH CENTRE FOR GEOSCIENCES). Значения Dst-индекса были взяты из базы данных, представленных Мировым центром данных по геомагнетизму, Киото (WORLD DATA CENTER FOR GEOMAGNETISM, KYOTO). Сведения о потоках радиоизлучения F10,7 (obs) и F10,7 (adj) получены из базы данных на сайте Национальных центров экологической информации Национального Департамента по океану и атмосфере США (NATIONAL CENTERS FOR ENVIRONMENTAL INFORMATION, NOAA) в разделе SOLAR INDICES.

В ходе исследования анализировались

ГМБ с постепенным и внезапным началом. Для каждой бури оценивались три ключевых параметра: общее количество, продолжительность и интенсивность. В работе анализировались различные индексы геомагнитной активности. Локальная активность оценивалась по К-индексу (показывает отклонение магнитного поля Земли от нормы в течение трёхчасового интервала, измеряется в баллах), на основании которого оценивался в баллах трехчасовой планетарный Кр-индекс (рассчитывался путем вычисления средневзвешенного К-индексов сети из 13 геомагнитных обсерваторий в средних широтах. Анализировались ар-индекс (представляет изменение наиболее возмущенного элемента магнитного поля D или H в трехчасовом интервале времени на среднеширотных станциях) и суточный Ар-индекс (рассчитывался посредством осреднения восьми значений ар за день), которые измерялись в нанотеслах (нТл). Отдельно изучался Dst-индекс (нТл), представляющий среднюю в часовом интервале величину возмущения горизонтальной составляющей H напряженности магнитного поля Земли. При оценке солнечной активности исследовались следующие показатели: среднемесячное число солнечных пятен (SN-число Вольфа), а также потоки радиоизлучения на длине волны 10,7 см (2800 МГц), которые характеризуют изменения температуры и плотности на всём видимом диске Солнца. Потоки оценивались в двух вариантах: наблюдаемый – F10,7 obs – наблюдаемые значения, измеренные солнечным радиотелескопом и скорректированный – F10,7 adj (скорректированные значения на изменение расстояния Земля-Солнце, приведенные к среднему расстоянию), измерявшиеся в солнечных единицах потока (с.е.п.).

Статистический анализ данных выполняли с помощью программных пакетов «Statistika 10.0» и «MedStat 5.2». Применялись основные статистические методы, включая описательный анализ и процедуры сравнения показателей (парные и множественные сравнения). Для выявления ключевых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний использовали дискриминантный и регрессионный анализ. Такой подход позволил установить наиболее значимые предикторы изучаемой патологии.

Результаты и обсуждение

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что экологическое

неблагополучие Донецкого региона, обусловленное высокой концентрацией промышленных предприятий и автотранспорта, служит существенным фактором ухудшения состояния здоровья населения. Поступающие в организм токсиканты провоцируют как развитие острых состояний, так и декомпенсацию хронических заболеваний, среди которых особую тревогу вызывает рост сердечно-сосудистой патологии в регионе. Нами проведен анализ частоты сердечно-сосудистой патологии жителей города Донецка за ряд лет (2015-2019 гг.). Исследованиями было установлено, что максимальные показатели общей заболеваемости системы кровообращения отмечались в 2018 году и составляли $156627,9 \pm 1847,5$ (95% ДИ: 153004,4-160251,5) на 100 тыс. населения. Минимальные значения были зарегистрированы в 2016 году: $139931,2 \pm 1845$ (95% ДИ: 136312,7-143549,7) на 100 тыс. населения. При анализе первичной заболеваемости системы кровообращения человека установлено, что максимальные величины данного индикатора отмечались в 2019 году: $17544,5 \pm 226,1$ (95% ДИ: 17101,1-17987,9) на 100 тыс. населения, а минимальные – в 2015 году: $12471 \pm 226,4$ (95% ДИ: 12027-12915) на 100 тыс. населения. При оценке заболеваемости гипертонической болезнью было установлено, что максимальные значения отмечались в 2019 году и составляли $70500 \pm 896,8$ (95% ДИ: 68741,2-72258,8) на 100 тыс. населения, а минимальные были зарегистрированы в 2016 году: они были на уровне $66584,1 \pm 896,8$ (95% ДИ: 64825,3-68342,9) на 100 тыс. населения. Максимальные показатели первичной заболеваемости гипертонической болезнью зарегистрированы в 2019 году: они составляли $7157,7 \pm 71$ (95% ДИ: 7018,5-7296,9) на 100 тыс. населения. Минимальные значения отмечались в 2015 году: $5734,6 \pm 71,1$ (95% ДИ: 5595,3-5874) на 100 тыс. населения. При анализе частоты возникновения инсультов установлено, что максимальные показатели отмечались в 2017 году и составляли $540,5 \pm 2,8$ (95% ДИ: 535-545,9) на 100 тыс. населения, а минимальные были выявлены в 2015 году: $425,6 \pm 2,8$ (95% ДИ: 420,2-431,1) на 100 тыс. населения. Оценка частоты возникновения инфарктов миокарда позволила установить, что максимальные показатели были в 2016 году: $296,8 \pm 2,1$ (95% ДИ: 292,7-300,9), минимальные – в 2018 году на уровне $227,9 \pm 2,1$ (95% ДИ: 223,7-232) на 100 тыс. населения.

В результате анализа сезонных вари-

аций частоты сердечно-сосудистой патологии у жителей города были выделены тенденции к возрастанию общей заболеваемости системы кровообращения в осенний период года по сравнению с остальными сезонами ($p < 0,05$). Так, в этот период наблюдается тенденция к росту таких показателей, как первичная заболеваемость системы кровообращения, первичная заболеваемость гипертонической болезнью, частота возникновения инсультов и инфарктов миокарда по сравнению с остальными сезонами года ($p < 0,05$).

Нами была проведена оценка влияния независимых предикторов в виде ГМБ и индексов геомагнитной активности на сердечно-сосудистую патологию. К зависимым переменным были отнесены некоторые показатели сердечно-сосудистой патологии: общая заболеваемость системы кровообращения, первичная заболеваемость системы кровообращения, заболеваемость гипертонической болезнью, первичная заболеваемость гипертонической болезнью, частота возникновения инсультов и инфарктов миокарда. Оценка влияния независимых факторов на изучаемые переменные проводилась на основе анализа и сопоставления коэффициентов корреляции, рассчитанных с учетом годовых, сезонных или сочетанных (годовых и сезонных) значений показателей. Полученные результаты представлены на рисунке. В результате проведенного математического анализа была выявлена взаимосвязь между изучаемыми факторами, на основании чего можно предположить, что уровень геомагнитной и солнечной активности оказывает опосредованное влияние на характер и частоту сердечно-сосудистой патологии у человека. Исследованиями, проведенными в условиях промышленного региона, было определено, что сезонные колебания ГМБ с постепенным началом приводят к достоверному увеличению как общей ($r=0,5$ при $p < 0,01$), так и первичной заболеваемости ($r=0,6$ при $p < 0,01$), в том числе системы кровообращения ($r=0,7$ при $p < 0,01$), повышению частоты возникновения инсультов ($r=0,8$ при $p < 0,01$) и инфарктов миокарда ($r=0,8$ при $p < 0,01$). Аналогичные закономерности были выявлены в результате анализа взаимосвязи между ГМБ с внезапным началом и изучаемыми показателями сердечно-сосудистой патологии.

При оценке влияния планетарных индексов на сердечно-сосудистую патологию также были установлены определенные закономерности. В частности, сезонные

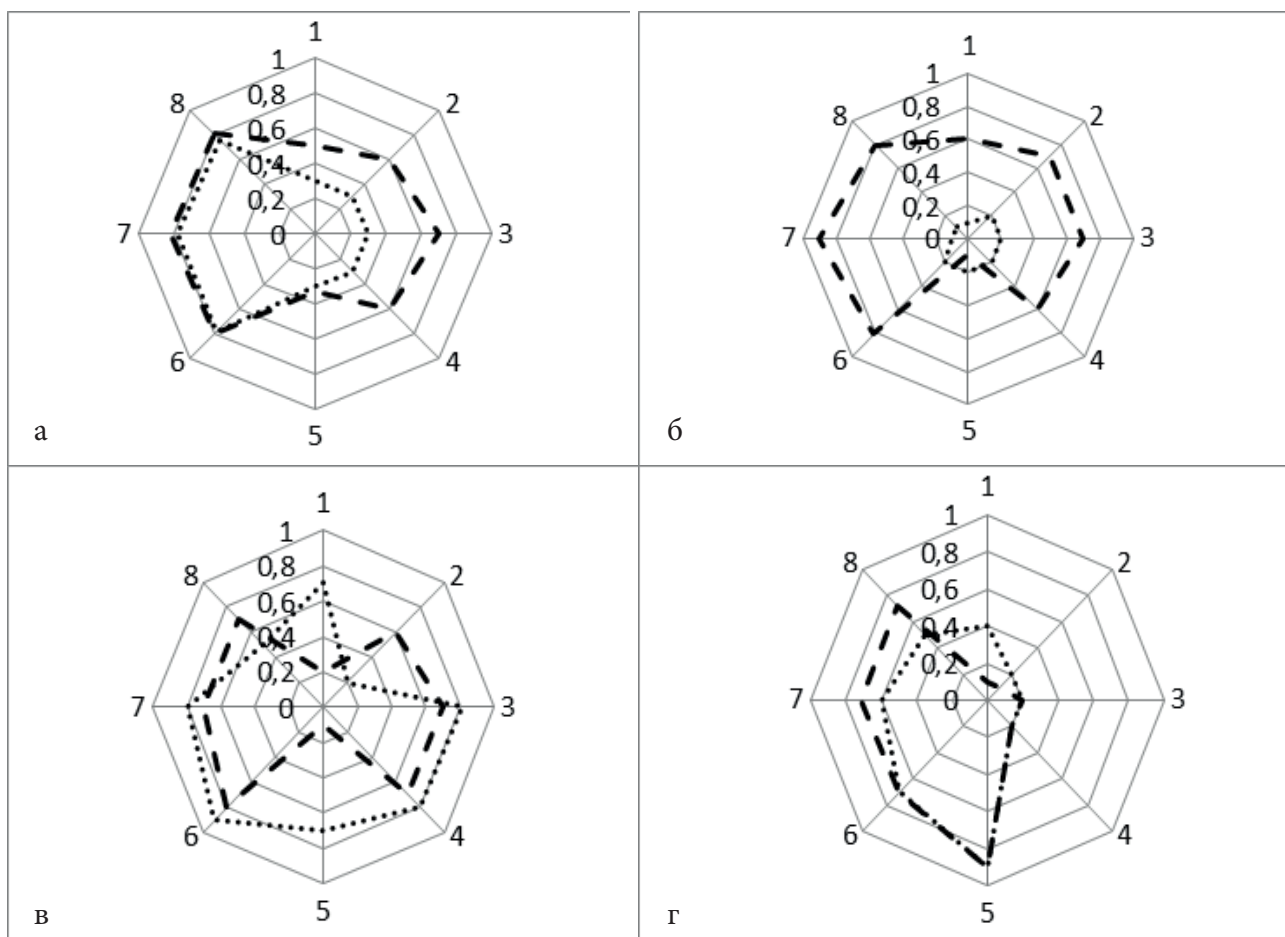


Рис. Значения коэффициентов корреляции Спирмена между показателями геомагнитной активности и сердечно-сосудистой патологией у жителей города Донецка за 2015-2019 гг.

Примечание: а) (---) – ГМБ с постепенным началом, (...) – ГМБ с внезапным началом; б) (---) – Кр-индекс, (...) – индекс К; в) (---) – Ар-индекс, (...) – Dst-индекс; г) (---) – число солнечных пятен SN, (...) – поток радиоизлучения F10.7 (obs).

1 – общая заболеваемость; 2 – первичная заболеваемость; 3 – общая заболеваемость системы кровообращения; 4 – первичная заболеваемость системы кровообращения; 5 – заболеваемость гипертонической болезнью; 6 – первичная заболеваемость гипертонической болезнью; 7 – частота возникновения инсультов; 8 – частота возникновения инфарктов миокарда.

колебания Кр-индекса оказывают влияние на рост общей заболеваемости ($r=0,6$ при $p<0,01$), общей и первичной заболеваемости системы кровообращения ($r=0,7$ при $p<0,01$), рост частоты возникновения инсультов ($r=0,9$ при $p<0,01$) и инфарктов миокарда ($r=0,8$ при $p<0,01$). Такие же данные были получены и при анализе ар-индекса и Ар-индекса, что является вполне закономерным результатом. Годовые колебания индекса Dst также приводят к изменению показателей частоты сердечно-сосудистой патологии. Вариации этого индекса сопровождаются увеличением как общей заболеваемости системы кровообращения ($r=0,8$ при $p<0,01$), так и первичной заболеваемости указанной системы ($r=0,9$ при $p<0,01$), в том числе гипертонической болезнью ($r=0,7$ при $p<0,01$), частоты возникновения инсультов ($r=0,8$ при $p<0,01$). Выявлена взаимосвязь между сезонными колебаниями SN-индекса и заболеваемостью гипертонической болезнью, которая

составила ($r=0,8$ при $p<0,01$). Сезонные вариации F10.7 (obs) и F10.7 (adj) также сопровождаются увеличением заболеваемости гипертонической болезнью ($r=0,9$ при $p<0,01$) и ($r=0,7$ при $p<0,01$), соответственно.

Совокупность проведенных исследований убедительно демонстрирует неоспоримый факт о том, что гелиогеофизические факторы выступают значимыми модуляторами сердечно-сосудистой патологии в промышленных регионах. В эпизоды экстремальных космико-атмосферных возмущений четко прослеживается синхронный рост эпидемиологических показателей – от общей заболеваемости до специфических нозологий, где гипертоническая болезнь и цереброваскулярные катастрофы демонстрируют особенно тревожную динамику. Установленная зависимость между солнечно-земными процессами и частотой сердечно-сосудистых нарушений требует пересмотра парадигмы профилактической

медицины. Включение метеотропных критериев в клинические рекомендации может стать ключом к созданию действенной системы предупреждения заболеваний.

*U.G. Vykhovanets, S.M. Tetyura, E.V. Alborova,
T.A. Vykhovanets, A.N. Chernyak*

THE ROLE OF SOLAR AND GEOMAGNETIC ACTIVITY VARIATIONS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISORDERS IN HUMANS

Abstract. *The mathematical analysis made it possible to identify the relationship between geomagnetic and solar activity and indicators of cardiovascular pathology in humans. It has been established that geomagnetic storms with gradual and sudden onset lead to an increase in the incidence of hypertension, the frequency of strokes and myocardial infarctions. Fluctuations in the Kp index, Ap index, and Dst index are accompanied by a significant increase in the indicators of general and primary morbidity of the circulatory system. Data on the influence of solar activity on the incidence of hypertension have been revealed. The obtained scientific results indicate the important role of heliogeophysical factors in the formation of cardiovascular pathology in humans in an ecologically disadvantaged region.*

Key words: *geomagnetic activity, planetary geomagnetic indices, correlation analysis, cardiovascular diseases.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Белашев Б.З., Крутских Н.В., Герасимова А.А. Магнитные бури и картина вызовов скорой помощи в Петрозаводске // Труды Карельского научного центра Российской академии наук. – 2020. – №7. – С. 5-18.
2. Иркаева А.М., Жукова Е.С., Щербатюк Т.Г. и др. Геомагнитные изменения как фактор риска развития окислительного стресса в эритроцитах крови человека // Анализ риска здоровью. – 2021. – №3. – С. 136-143.
3. Носков С.Н., Борисова Д.С., Еремин Г.Б. и др. Влияние космической погоды на здоровье человека. Аналитический обзор // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2024. – Т.19, №1. – С. 54-74.
4. Попова Н.М., Зеленин В.А., Горбунов А.Ю. и др. Оценка взаимосвязи между развитием сердечно-сосудистой патологии у пациентов и влиянием геомагнитной активности // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2024. – №4. – С. 41-47.
5. Стрекаловская А.А., Паршина С.С. Космическая погода и здоровье человека: современное состояние вопроса (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2021. – Т.17, №3. – С. 578-581.
6. Толстой А.Д., Водопьянова А.А., Юдов А.Е. Воздействие различных уровней напряженности геомагнитного поля Земли на организм человека // Университетская наука. – 2022. – №1(13). – С. 173-175.
7. Туаева С.А., Камалов К.Г., Акмурзаева К.Р., Атаев М. Г. Возможная связь между космической погодой и заболеваемостью болезнями эндокринной системы населения России // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – Т.17, №2. – С. 89-97.
8. Эфендиева Л.Г., Азизов В.А., Етирмишли Г.Д. Влияние геофизических параметров на организм человека // Медицинские новости. – 2020. – №1(304). – С. 43-47.
9. Anand K., Vieira C.L.Z., Garshick E., Wang V., Blomberg A., Gold D.R., Schwartz J., Vokonas P., Koutrakis P. Solar and geomagnetic activity reduces pulmonary function and enhances particulate pollution effects // Sci. Total Environ. – 2022. – Vol.838(Pt 3). – P. 156434.
10. Hanzelka M., Dan J., Szabó Z., Roubal Z., Dohnal P., Kadlec R. Methods and Experiments for Sensing Variations in Solar Activity and Defining Their Impact on Heart Variability // Sensors (Basel). – 2021. – Vol.21(14). – P. 4817.
11. Sulentic V., Vrca A., Milic S., Klupka Saric I., Milosevic M., Placko Vrsnak D., Mandic I. Influence of weather regime and local geomagnetic activity on the occurrence of epileptic seizures // Epilepsy Res. – 2023. – Vol.193. – P. 107164.
12. Vencloviene J., Radisauskas R., Vaiciulis V., Kiznys D., Bernotiene G., Kranciukaite-Butylkiniene D., Tamosiunas A. Associations between Quasi-biennial Oscillation phase, solar wind, geomagnetic activity, and the incidence of acute myocardial infarction // Int. J. Biometeorol. – 2020. – Vol.64(7). – P. 1207-1220.
13. Wang V.A., Zilli Vieira C.L., Garshick E., Schwartz J.D., Garshick M.S., Vokonas P., Koutrakis P. Solar Activity Is Associated with Diastolic and Systolic Blood Pressure in Elderly Adults // J. Am. Heart Assoc. – 2021. – Vol.10(21). – e021006.
14. Zilli Vieira C.L., Link M.S., Garshick E., Peralta A.A., Luttmann-Gibson H., Laden F., Liu M., Gold D.R., Koutrakis P. Solar and geomagnetic activity enhance the effects of air pollutants on atrial fibrillation // Europace. – 2022. – Vol.24(5). – P. 713-720.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СЕРИНА НА ГРУМИНГ У САМОК КРЫС С МОДЕЛЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

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

¹Кафедра трансплантологии и клинической лабораторной диагностики

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

Реферат. Статья посвящена изучению влияния длительного применения аминокислоты серин на показатели груминга у самок крыс с моделью ревматоидного артрита. Проведенные исследования продемонстрировали зависимость грумингового поведения от изменения профиля половых гормонов в крови, проявляющуюся более высокими значениями изучаемых показателей на стадии эструс и более низкими – на стадии диэструс. При этом состояние «комфортности» животных, характеризующее интенсивность груминга, оставалось неизменным. Развитие ревматоидного артрита приводило к снижению базовых груминговых параметров по сравнению с крысами в эструсе, в то время как их сравнение с данными у животных в диэструсе значимых различий не показало. Интенсивность груминга в группе иммунизированных самок также находилась в пределах нормы. Применение серина способствовало интенсификации груминговой активности в целом. При этом интенсивность груминга достоверно снижалась по сравнению с другими экспериментальными группами, в то время как общая продолжительность груминга за период наблюдения возрастала. На основании полученных данных можно сделать вывод о высокой чувствительности груминговых маркеров к изменению профиля эстрогенов у крыс и возможности использования данных поведенческих критериев для мониторинга динамики развития ревматоидного артрита и контроля его коррекции.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, серин, груминг, самки крыс.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное системное аутоиммунное заболевание (САЗ), поражающее различные системы организма и приводящее к значительному снижению качества жизни, инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов, распространенность которого в мире достигает 0,5-2% [4, 9]. Развитие РА сопровождается изменениями как в функционировании

нервной системы, так и в метаболизме: даже на доклиническом этапе развития болезни и до позитивизации традиционных серологических маркеров (антитела к циклическим цитруллинированным пептидам и ревматоидный фактор) лабораторными методами выявляются характерные для РА существенные нарушения обмена аминокислоты серина [11, 12]. В последние годы накоплены данные о значительной роли серина в реализации психических функций у человека и животных, поскольку данная аминокислота является эндогенным ко-агонистом глицинового сайта связывания глутаматных NMDA-рецепторов [8]. Важно, что экзогенно вводимый серин лишён эксайтотоксичности, в отличие от самого глутамата и прямых агонистов NMDA-рецепторов [10].

Целью настоящего исследования было изучение влияния длительного применения аминокислоты серин на показатели груминга у самок крыс с моделью РА.

Методы исследования

В эксперименте принимали участие половозрелые самки лабораторных белых крыс массой 250-300 г. Животных разделяли на 3 равновеликие группы по 10 особей в каждой: интактные (И), контрольная группа самок с моделью РА (РА) и самки с РА после применения серина (РА+Серин). Всех животных содержали в виварии в условиях фоторежима 12L/12D, постоянной температуры и влажности воздуха при свободном доступе к воде и стандартном рационе питания. При осуществлении данной работы выполнены правила Европейской конвенции по защите позвоночных животных и общие требования директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября

© Д.Ю. Кустов, И.В. Кокина

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

2010 года по охране животных, используемых в научных целях [1].

Моделирование РА осуществляли по собственной оригинальной методике [6]. Животным однократно парентерально вводили суспензию коллагена II типа. Кроме того, в разные части тела крыс однократно вводили полный адъювант Фрейнда и бычий сывороточный альбумин. Формирование проявлений РА наблюдалось с 15-х по 30-е сутки после иммунизации и подтверждалось серопозитивной реакцией на ревматоидный фактор.

Серин вводили внутрибрюшинно ежедневно в течение 90 дней инъекцией по 0,5 мл из расчета 50 мг/кг веса тела. Показатели груминга фиксировали на разных этапах эксперимента, но не менее 3 раз для каждого животного.

Наблюдение за реакциями самоочищения проводили в разное время в течение всего светового дня. Регистрацию показателей груминга животных проводили в биоритмокамере разработки лаборатории теоретической и прикладной нейрофизиологии ДонГМУ. Первые 15 минут отводились для адаптации к условиям камеры, после чего в течение последующих 15 минут осуществляли визуальное наблюдение и подсчет 4 разных видов спонтанных движений очищения кожи (умывание, лизание, чесание и отряхивание). Кроме того, в качестве дополнительных показателей фиксировались общее количество движений самоочищения и общее время, затрачиваемое животным на груминг, за период наблюдения, интенсивность груминга и процент времени груминга [7]. Одно движение самоочищения принималось за один элементарный груминговый акт (э.г.а.).

Анализ результатов наблюдений проводили при помощи программ Excel и MedStat [5]. Для обработки данных, полученных в процессе исследования, применялись методы описательной статистики: вычислялось значение среднего арифметического ($\bar{X}$) и стандартного отклонения (σ). Нормальность распределения определялась по W-критерию Шапиро-Уилка. При сравнении двух выборок нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента, в остальных случаях – W(T)-критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Из рисунка 1 видно, что имеются существенные различия в нормальных значениях груминговых параметров у крыс

на разных стадиях эстрального цикла. Так, количество актов умывания на стадии эструс составило $18,2 \pm 6,3$ э.г.а., а на стадии диэструс значительно ($p < 0,001$) ниже – $7,1 \pm 3,9$ э.г.а., актов лизания в эструсе – $10,5 \pm 5,0$ э.г.а., а диэструсе – $5,3 \pm 2,4$ э.г.а. ($p < 0,001$), актов чесания – $7,2 \pm 3,3$ э.г.а. и $5,2 \pm 2,3$ э.г.а. соответственно в эструсе и диэструсе ($p = 0,007$) и актов отряхивания соответственно – $6,7 \pm 4,0$ э.г.а. и $5,3 \pm 3,9$ э.г.а. ($p = 0,152$). Как видим, только по индексу отряхивания различия между этими стадиями эстрального цикла оказались недовосточерными.

Развитие РА способствовало снижению элементарной груминговой активности в целом. Количество актов умывания составило $6,3 \pm 3,2$ э.г.а., что было достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем у крыс в эструсе, и не отличалось от значений показателя в диэструсе ($p = 0,480$). Количество актов лизания составило $4,7 \pm 2,3$ э.г.а., что отличалось от нормы в эструсе ($p < 0,001$) и не отличалось от нормы в диэструсе ($p = 0,375$). Количество актов чесания находилось на уровне $4,8 \pm 2,4$ э.г.а., что было достоверно ($p = 0,002$) ниже, чем у самок в эструсе, но не отличалось от значений показателя, полученных на стадии диэструс ($p = 0,544$). Активность отряхивания снижалась сильнее всего, составляя $3,8 \pm 2,7$ э.г.а., что было ниже значений эструса ($p = 0,011$) и не отличалось от таковых диэструса ($p = 0,214$).

Продолжительная коррекция серином оказывала нормализующее влияние на количество актов умывания – $9,2 \pm 3,5$ э.г.а., что было в 2 раза ниже, чем у крыс на стадии эструс ($p < 0,001$), но достоверно выше, чем на стадии диэструс ($p = 0,027$) и у иммунизированных особей ($p = 0,001$). Количество актов лизания в группе РА+Серин достигало значений $13,0 \pm 4,4$ э.г.а., будучи достоверно выше нормы в эструсе ($p = 0,045$) и диэструсе ($p < 0,001$) и, соответ-

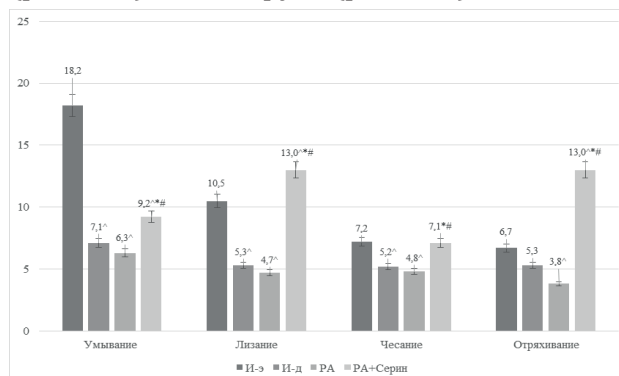


Рис. 1. Изменение количества элементарных груминговых актов (э.г.а.) у самок крыс в эксперименте. * – различия достоверны при сравнении с интактными животными, # – различия достоверны при сравнении с контрольной группой.

ственно, в группе контроля ($p < 0,001$). Активность чесания у крыс опытной группы составила $7,1 \pm 2,9$ э.г.а., что не отличалось от аналогичной в эструсе ($p = 0,866$), но была выше, чем в диэструсе ($p = 0,006$) и в группе РА ($p = 0,001$). Наибольшее влияние применение серина оказало на активность отряхивания ($13,0 \pm 4,1$ э.г.а.), достоверно увеличивая ее по сравнению с контролем РА и с нормой в эструсе и диэструсе ($p < 0,001$).

Общая груминговая активность у животных в эструсе составила $42,6 \pm 9,3$ э.г.а., а время груминга – $175,6 \pm 44,0$ сек (рис. 2), что было достоверно ($p < 0,001$) выше значений аналогичных показателей в диэструсе ($22,9 \pm 5,5$ э.г.а. и $89,8 \pm 33,9$ сек).

Формирование РА способствовало еще большему снижению значений указанных параметров груминга до $19,6 \pm 5,5$

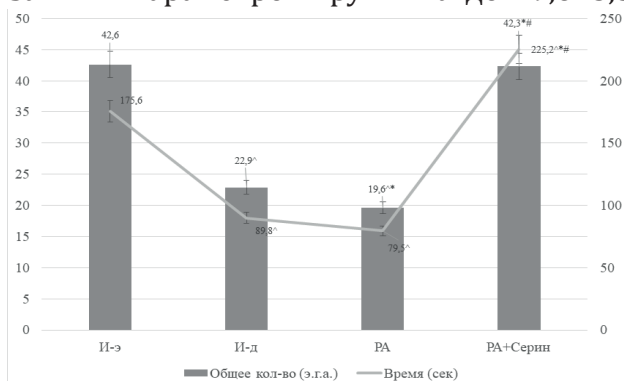


Рис. 2. Изменение общей груминговой активности (э.г.а.) и времени груминга (сек.) у самок крыс в эксперименте. * – различия достоверны при сравнении с интактными животными, # – различия достоверны при сравнении с контрольной группой.

э.г.а. и $79,5 \pm 24,5$ сек соответственно, что также было достоверно ниже, чем у самок в эструсе ($p < 0,001$). Общая груминговая активность у контрольных особей была достоверно ниже, чем у интактных самок в диэструсе ($p = 0,026$), однако время груминга было сходным ($p = 0,344$). Применение серина приводило к увеличению общей груминговой активности до $42,3 \pm 7,3$ э.г.а., что было неотличимо от значений показателя в эструсе ($p = 0,889$), но значительно превышало аналогичные параметры в диэструсе и у животных с моделью РА ($p < 0,001$). Время, затраченное крысами на груминг в опытной группе, было достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в других экспериментальных группах, и находилось на уровне $225,2 \pm 29,9$ сек.

Интенсивность груминга у самок крыс в эструсе и диэструсе составила $26,1 \pm 9,6\%$ и $27,4 \pm 8,1\%$, и достоверной разницы между этими данными выявлено не было ($p = 0,425$), в то время как процент времени груминга в эструсе был до-

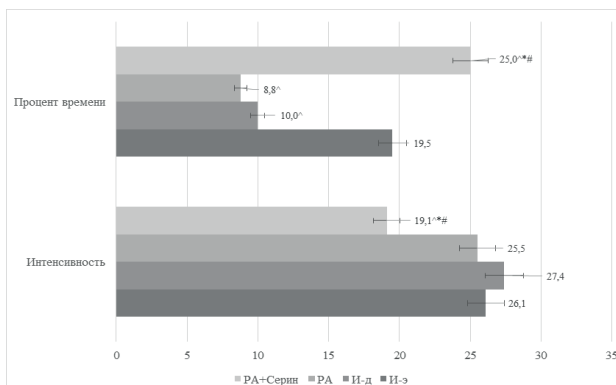


Рис. 3. Интенсивность и процент времени груминга в процентах у самок крыс разных экспериментальных групп. * – различия достоверны при сравнении с интактными животными, # – различия достоверны при сравнении с контрольной группой.

стөрвенно ($p < 0,001$) выше, чем в диэструсе – $19,5 \pm 4,9\%$ и $10,0 \pm 3,8\%$ соответственно. Интенсивность груминга в группе животных с моделью РА находилась на уровне $25,5 \pm 6,7\%$, что не отличалось от нормы в эструсе ($p = 0,900$) и диэструсе ($p = 0,317$). Иммунизация приводила к понижению процента времени груминга до $8,8 \pm 2,7\%$, что было значительно ниже нормы в эструсе ($p < 0,001$) и не отличалось от значений критерия в диэструсе ($p = 0,344$). В группе самок с моделью РА, которым продолжительное время давали серин, интенсивность груминга снижалась до $19,1 \pm 4,2\%$, что достоверно отличалось от значений показателя в эструсе ($p = 0,002$), диэструсе ($p < 0,001$), и у контрольных особей с РА ($p < 0,001$). Процент времени груминга в группе РА+Серин был в пределах $25,0 \pm 3,3\%$, что было достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в остальных экспериментальных группах.

Таким образом, нами продемонстрировано выраженное влияние на груминговое поведение самок крыс не только физиологических колебаний уровней половых гормонов в различные стадии эстрального цикла, но и развития экспериментального РА. Максимальные значения базовых параметров груминга у интактных животных закономерно приходились на эструс (период повышенной поведенческой активности), а минимальные – на диэструс [2, 13]. Моделирование РА приводило к существенному снижению основных груминговых маркеров по сравнению самками в фазе эструса, тогда как значимых различий с крысами в фазе диэструса не было выявлено. При этом такой интегративный показатель «комфортности» животных, как интенсивность груминга, оставался практически неизменным как в различные периоды эстрального цикла у интактных животных, так и после развития РА.

Длительное введение серина вызывало существенное повышение общей груминговой активности, одновременно увеличивая общую продолжительность груминга за период наблюдения и снижая интенсивность груминга относительно других экспериментальных групп. Это даёт основания сделать выводы о значительном корректирующем влиянии серина на поведенческие реакции самок крыс с РА и о высокой чувствительности груминговых маркеров к состоянию животных в норме и при патологии.

Динамика аналогичной направленности наблюдалась при изучении базовых и интегративных параметров груминга при применении серина у самцов крыс с РА [3], что подтверждает целесообразность и надёжность применения данных поведенческих критериев при отслеживании развития РА и контроля его лечения независимо от пола животных.

D.Yu. Kustov, I.V. Kokina

THE EFFECT OF SERINE LONG-TERM USE ON GROOMING IN FEMALE RATS WITH A RHEUMATOID ARTHRITIS MODEL

Abstract. *The article studies the influence of a long-term use of amino acid serine on grooming in female rats with a rheumatoid arthritis model. The research demonstrated the grooming behaviour's dependence on the sex hormones' blood profile, i.e. higher levels of the studied parameters in oestrus and their lower levels in dioestrus. Nevertheless, the comfort state of the animals characterised by grooming intensity stayed unchanged during the whole oestrous cycle. Rheumatoid arthritis development lowered basic grooming parameters compared with those of rats in oestrus, while there was no significant difference between rheumatoid arthritis in comparison with dioestrus. Grooming intensity of the immunised female rats was also within the normal range. The use of serine contributed to the total grooming activity intensification, while grooming intensity was reliably decreased compared to the other experimental groups against the background of an increase in the overall grooming duration in relation to the total observation period. The data obtained allow us to conclude that the grooming markers are highly sensitive to the oestrogen profile changes in rats thus making possible use of these behavioural criteria for monitoring both development of rheumatoid arthritis and its correction efficacy.*

Key words: *rheumatoid arthritis, serine, grooming, female rats.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. – С.-Пб., 2012. – 48 с., European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
2. Кустов Д.Ю. Сопряжённость эстрального цикла и груминговой активности у белых крыс // Вопросы экспериментальной и клинической медицины. – Сборник статей, Вып. 12, Т.2. – Донецк, 2008. – С. 170-175.
3. Кустов Д.Ю., Кокина И.В. Изменение поведенческой активности самцов крыс с моделью ревматоидного артрита после длительной коррекции серином // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т.33, №3. – С. 14-18.
4. Кустов Д.Ю. Влияние трансплантационной коррекции на поведение гонадэктомизированных самцов крыс с моделью ревматоидного артрита // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения». – 28–29 октября 2016 г. – Vědecko vydavatelské centrum «Sociosféra-CZ» Прага 2016. – С. 118-123.
5. 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.
6. Патент №114862, UA. МПК: G09B 23/28. Спосіб моделювання ревматоїдного артриту. Кустов Д.Ю., Кокіна І.В., Реготун Т.А., Валігун Я.С. Заява №u201609475 від 13.09.2016. Друк. 27.03.2017. Бюл. №6.
7. Патент №16150, UA. МКВ: А61В5/00. Спосіб оцінки стану організму тварини. Кустов Д.Ю., Ракша-Слюсарева О.А., Слюсарев О.А., Друпп Ю.Г. Заява №u200602422 від 06.03.2006. Друк. 17.07.2006. Бюл. №7.
8. Прокудина О.И., Алехина Т.А. Влияние D-серина на тревожно-подобное поведение и способность к пространственному обучению крыс линии ГК, селекционированных на предрасположенность к кататоническим реакциям // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2021. – Т.57, №6. – С. 510-518.
9. Цинский Я.А., Какашинская В.В. «Липидный парадокс» и «парадокс ожирения»

- у пациентов с ревматоидным артритом / Актуальные проблемы современной медицины и фармации-2021: сб. тез. докл. LXXV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, БГМУ, Минск, 14.04-16.04.2021 / под ред. С.П. Рубниковича, В.А. Филонюка. – Минск, 2021. – С. 977.
10. Coyle J.T., Basu A., Benneyworth M., Balu D., Konopaske G. Glutamatergic synaptic dysregulation in schizophrenia: Therapeutic implications // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2012. – Vol.213. – P. 267-295.
 11. Mueller A.L., Payandeh Z., Mohammadkhani N., Mubarak S.M.H., Zakeri A., Alagheband Bahrami A., Brockmueller A., Shakibaei M. Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies // *Cells.* – 2021. – Vol.10(11). – P. 3017.
 12. Rodríguez-Muguruza S., Altuna-Coy A., Arreaza-Gil V., Mendieta-Homs M., Castro-Oreiro S., Poveda-Elices M.J., Del Castillo-Piñol N., Fontova-Garrofé R., Chacón M.R. A serum metabolic biomarker panel for early rheumatoid arthritis // *Front Immunol.* – 2023. – Vol.14. – P. 1253913.
 13. Walf A.A., Koonce C.J., Frye C.A. Adult female wildtype, but not oestrogen receptor β knockout, mice have decreased depression-like behaviour during pro-oestrus and following administration of oestradiol or diarylpropionitrile // *J. Psychopharmacol.* – 2008. – Vol.23(4). – P. 442-450.

Е.Ю. Бакуменко, Ю.И. Стрельченко, А.И. Фабер, А.Д. Есаулов

СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ПОЛИАРТРИТЕ, ВЫЗВАННОМ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

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

Кафедра патологической физиологии им. проф. Н.Н. Транквилимати

Реферат. Работа выполнена с целью установления патогенетической значимости эндогенной интоксикации в развитии системной красной волчанки и оценки эффективности и токсичности проводимой терапии. Обследовано 63 больных системной красной волчанкой в возрасте от 16 до 57 лет (в среднем $34,1 \pm 10,6 \pm 1,3$ лет), среди которых 5 мужчин в возрасте $29,0 \pm 10,5 \pm 4,7$ лет и 58 женщин в возрасте $34,6 \pm 10,5 \pm 1,4$ лет ($t=1,1$, $p=0,3$). Определен характер изменений маркеров эндогенной интоксикации у больных с полиартритом при системной красной волчанке с разным клиническим течением заболевания. Выявлена зависимость содержания токсичных микроэлементов в крови от клинико-лабораторных проявлений болезни, установлены взаимосвязи микроэлементоза с маркерами эндогенной интоксикации. Показано, что она определяет степень активности системной красной волчанки. Выявлено, что её увеличивают глюкокортикоидные гормоны, нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты, антиагреганты и цитостатики. Эндогенная интоксикация в патогенезе системной красной волчанки играет ведущую роль, установлены особенности клинико-лабораторного течения заболевания при этом синдроме, проведена оценка эффективности лечения, определена токсичность основных средств патогенетической терапии.

Ключевые слова: полиартрит, системная красная волчанка, эндогенная интоксикация.

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое системное заболевание с многообразными дефектами иммунной регуляции, развивающееся на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, характеризующееся нарушениями толерантности к аутоантигенам клеточных ядер, цитоплазмы и мембран с образованием аутоантител к этим структурам, проявляющееся скелетно-мышечными изменениями и почечными, кожно-слизистыми, неврологическими, кардиоваскулярными и респираторными проявлениями [5, 7, 19]. В мире распространенность СКВ составляет 9–10 человек на 100 тыс. населения [5, 22].

При СКВ возникает симметричный полиартрит преимущественно мелких суставов. Наряду с поражением сухожильно-связочного аппарата суставов в патогенез включаются мышцы [20, 23]. Со временем в суставах формируются подвывихи, сгибательные контрактуры, реже костно-хрящевая деструкция [2, 5]. В синовиальной оболочке развивается воспалительный процесс, который определяет клиническую картину суставной патологии и является движущей силой ее прогрессирования [23, 24].

Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ), формирующийся при СКВ, связан с поражением почек, печени, кожи, респираторной и нервной систем, лимфатических узлов и желез внутренней секреции [11, 14, 15, 24]. Он усиливает нарушения в структуре и функции суставов [20, 22].

Усиливать СЭИ могут негативные экологические факторы окружающей среды регионов проживания больных [12] и средства патогенетической терапии больных СКВ – глюкокортикоидные гормоны (ГКГ), цитостатики, противоцитокиновые средства [3, 10, 16, 21].

В настоящее время не определены клиническая значимость скрытого СЭИ у больных полиартритом, вызванном СКВ, и степень его влияния на тяжесть течения системных проявлений заболевания. Остаются также неизученными факторы, определяющие эндогенную интоксикацию (ЭИ), не ясны их взаимосвязи с лабораторными показателями патологического процесса, не выяснена роль отдельных групп медикаментозных препаратов на выраженность СЭИ.

Цель исследования – определить значение эндогенной интоксикации в патогенезе системной красной волчанки и оценить эффективность и токсичность проводимой терапии.

© Е.Ю. Бакуменко, Ю.И. Стрельченко, А.И. Фабер, А.Д. Есаулов

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

Методы исследования

Под наблюдением находились 63 больных СКВ в возрасте от 16 до 57 лет (в среднем $34,1 \pm 10,6 \pm 1,3$ лет), среди которых было 5 (7,9%) мужчин в возрасте $29,0 \pm 10,5 \pm 4,7$ лет и 58 (92,1%) женщин в возрасте $34,6 \pm 10,5 \pm 1,4$ лет ($t=1,1$, $p=0,3$). Длительность манифестации заболевания составила $10,0 \pm 7,6 \pm 0,1$ лет, подострое течение СКВ констатировано в 12 (19%) наблюдениях, хроническое – в 51 (81%), минимальная степень патологического процесса имела место в 14 (22,2%) случаях, умеренная – в 25 (39,7%), высокая – в 24 (38,1%).

Поражение суставов отмечено у 100% от общего числа обследованных пациентов, костной системы – асептические остеоэктрозы (костно-хрящевая секвестрация со вторичным остеосклерозом эпифиза, чаще головки бедренной кости) выявлены в 4,8% от общего числа больных СКВ, кожи – у 82,5%, слизистых оболочек – у 7,9%, скелетных мышц – у 22,2%, лимфатических узлов – у 41,3%, миокарда – у 63,5%, эндокарда и клапанов сердца – у 79,4%, серозных оболочек – у 28,6%, легких – у 44,4%, почек – у 77,8%, печени – у 36,5%, селезенки – у 19,1%, щитовидной железы – у 17,5%, центральной нервной системы (ЦНС) – у 33,3%, периферической нервной системы (ПНС) – у 11,1%, алопеция диагностирована в 41,3% наблюдениях, синдром Рейно – в 30,2%, антифосфолипидный синдром (АФЛС) – в 38,1%. Нефротический синдром имел место у 12,3% от числа больных с волчаночным нефритом, снижение функции почек – у 10,2%.

Синовиты обнаружены в 81,2% случаев, энтезопатии – в 77,5%, симметричный полиартрит – в 63,3%, деформирующую неэрозивную артропатию – в 23,6%, остеоэктрозы – в 58,5%, кальцификаты мягких тканей – в 36,2%, остеосклероз дистальных фаланг пальцев (атеросклероз) – в 49,1%, вторичный остеоартроз установлен у 37,1% от числа больных. Волчаночные клетки Харгривса и феномен Хазерика в периферической крови были обнаружены у 47 (74,6%) пациентов.

Методы исследования – клинические (опрос, физическое обследование больных, измерение артериального давления), инструментальные (электрокардиография, рентгенография суставов и органов грудной клетки, сонография суставов, внутренних органов, щитовидной железы и лимфатических узлов, эхокардиография), биохимический (изучение в крови диено-

вых конъюгатов, малонового диальдегида, активности ксантиноксидазы, аммиака, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, нитритов, молекул средней массы (МСМ) разных фракций с подсчетом интегрального индекса интоксикации – ИИИ). Биохимические показатели определяли по методикам [6]. В исследовании также были использованы физико-химический (изучение ПН и критерия МСМ – КМСМ), атомно-абсорбционный спектрометрический (определение содержания Ba, Cd, Li, Pb, Sr в сыворотке крови больных) методы [4, 8]. Для определения уровней эндотоксических антител (IgG-ЭТА, IgM-ЭТА), антинуклеарного фактора (АНФ), антител к ДНК (АДНК), антител к кардиолипину (АКЛ) с подсчетом эндотоксического индекса (ЭТИ) применен иммуноферментный метод. При диагностике СКВ пользовались Нью-Йоркскими критериями Американской ревматологической ассоциации [5]. 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). Оценивали средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона-Рэя (WR), Макнемара-Фишера (χ^2) и достоверность статистических показателей (p) [1].

Результаты и обсуждение

Определенные токсические эффекты в патогенезе болезни способны были вызывать токсины патогенной флоры очагов инфекции и кишечной микрофлоры, токсические факторы внешней среды и основные средства патогенетической терапии больных СКВ – ГКГ, цитостатики, противцитотоксические средства, 4-аминохинолиновые производные и др. (рис. 1).

Для оценки токсического фактора в патогенезе СКВ мы сравнили лабораторные показатели в двух группах больных СКВ, у которых не было СЭИ и у которых он был.

По данным дисперсионного анализа было установлено, что на формирование СЭИ влияет уровень антител к ДНК (АДНК) ($p<0,05$) и кардиолипину (АКЛ, $p=0,03$), тяжесть поражения почек ($p=0,01$), АФЛС ($p=0,04$) [17]. Показано также, что при СЭИ в крови повышается активность ксантиноксидазы, концентрация нитритов,

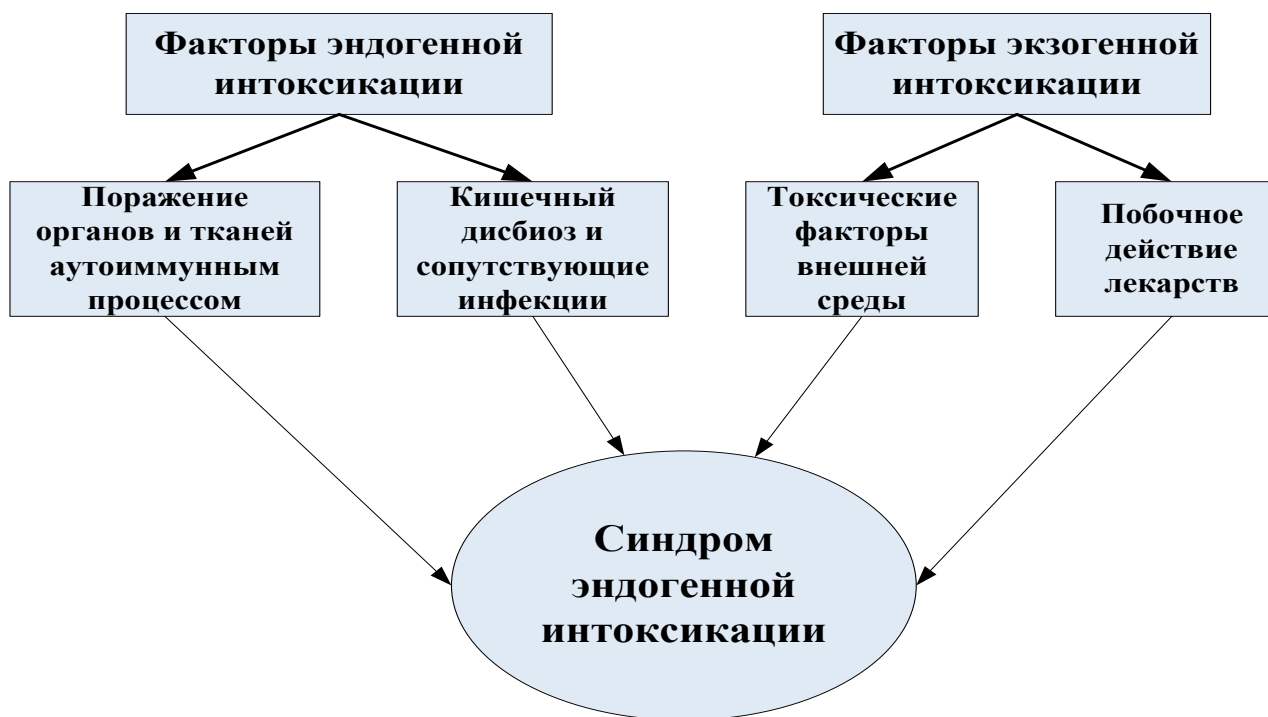


Рис. 1. Слагаемые синдрома эндогенной интоксикации при системной красной волчанке.

МСМ238, МСМ254, МСМ260 и Pb ($p < 0,01$).

Для изучения роли эндотоксиновых антител в патогенезе СКВ и СЭИ были сравнены значения IgG-ЭТА и IgM-ЭТА у больных и здоровых людей. Эндотоксиновые антитела – это антитела к эндотоксину-липосахариду грамотрицательной флоры кишечника [18]. В здоровом кишечнике человека на эти бактерии приходится 70% всей флоры. Эндотоксин высвобождается при разрушении бактериальной клеточной стенки внутри и вне кишечника человека. Эндотоксин способен активировать синтез провоспалительных цитокинов клетками моноцитарно-макрофагального ряда [15].

Было установлено, что у больных показатели IgG-ЭТА в 2,6 раза ($p < 0,001$), а IgM-ЭТА на 23% ($p < 0,001$). По данным анализа Уилкоксона-Рано, на интегральное эндотоксиновое антителообразование достоверно влияют: активность патологического процесса, параметры в крови антител к кардиолипину, наличие асептических некрозов, волчаночного нефрита и поражения печени. Установлено, что ЭТИ тесно связан с антинуклеарными антителами (АНФ, АДНК), с небелковыми азотистыми продуктами, МСМ238, МСМ254, МСМ260 и Sr.

Для уточнения роли токсических микроэлементов в патогенезе системной красной волчанки исследованы в крови пять микроэлементов – Ba, Cd, Li, Pb, Sr. Проведено сравнение содержания этих микроэлементов (МЭ) в двух группах – больных СКВ и здоровых. По сравнению с аналогичными показателями у здоровых

людей содержание Li повышалось в 2,7 раза ($p < 0,001$), а Pb на 77,0% ($p < 0,001$). Известно, что Li является активатором воспалительного процесса, особенно неблагоприятно влияет он на течение артритов [8, 13]. Соединения стронция индуцируют развитие пневмофиброза, вызывают ломкость костей, что способствует поражению опорно-двигательного аппарата в целом [9].

Изучено влияние некоторых факторов патогенеза течения СКВ и возраста больных на интегральное состояние микроэлементов в крови. По данным анализа Уилкоксона-Рано, наибольшее влияние имел возраст больных ($WR=7,4$, $p < 0,001$), степень активности патологического процесса ($WR=4,9$, $p < 0,001$) и длительность манифестации заболевания ($WR=2,1$, $p < 0,04$).

Нами выявлены достоверные корреляционные связи Ba, Li и Sr с ядерными аутоантителами – АНФ, АДНК, АКЛ и ЭТИ, что указывает на роль этих показателей в процессе формирования аутоиммунного процесса и эндогенной интоксикации. Участие Ba в патогенезе СКВ и синдрома ЭИ заключается в том, что этот МЭ ингибирует отток и приток калия через клеточную мембрану. Это позволило отнести Ba к нервно-мышечным ядам [18]. Ba откладывается в костях и внутренних органах [23]. Наши исследования выявили участие Ba в формировании ядерных аутоантител.

Для выявления связи между показателями эндогенной интоксикации и признаками СКВ проведен одно- и многофактор-

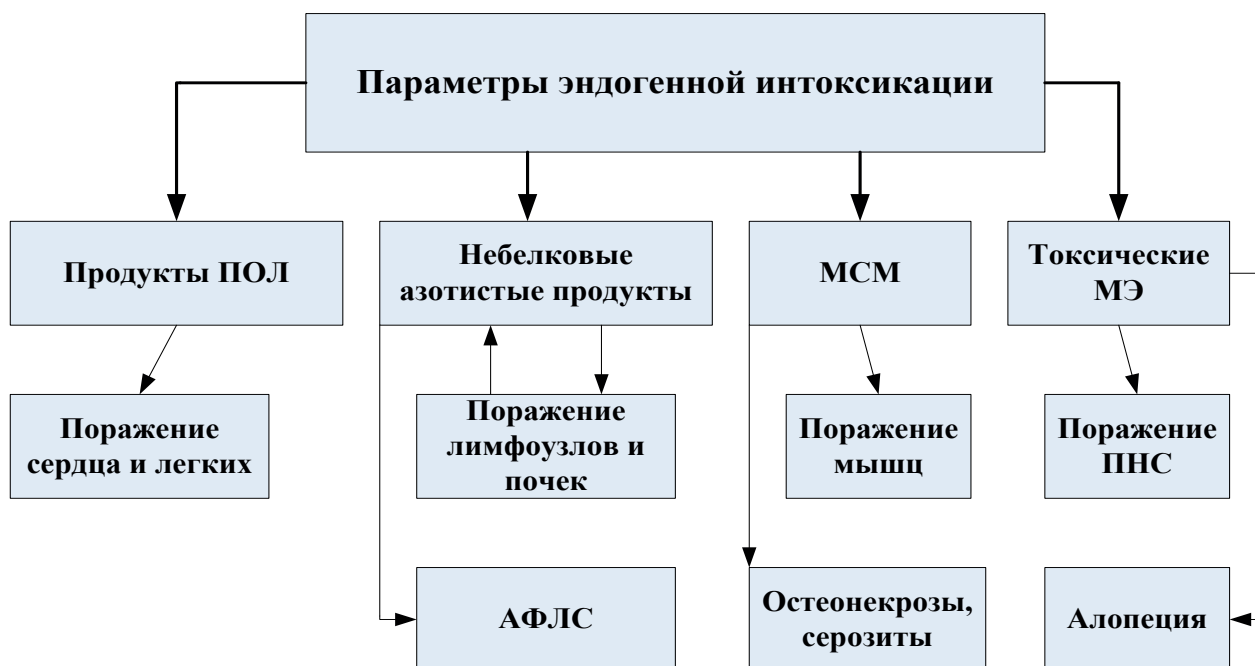


Рис. 2. Наиболее типичные связи признаков системной красной волчанки и параметров эндогенной интоксикации ($p < 0,05$).

ный дисперсионный анализ. На рисунке 2 представлены наиболее типичные связи признаков СКВ и параметров ЭИ.

Для оценки эффективности фармакотерапии при СКВ и влияния отдельных препаратов на признаки СЭИ проводили дисперсионный анализ.

Для лечения больных наиболее часто использовали ГКГ, цитостатики и антиагреганты. Эффективность фармакотерапии оценивали в среднем через $12,8 \pm 0,3$ недели от начала лечения. Незначительное улучшение было связано с уменьшением, но не исчезновением основных признаков СКВ. Отсутствие положительной динамики лечения обозначали как «отсутствие эффекта». В целом значительное улучшение имело место в 1,6% случаев, улучшение – в 65,1%, незначительное – в 27,0%, а отсутствие эффекта – в 6,4% случаев.

При оценке влияния СЭИ на эффективность лечения было установлено, что эффективность лечения больных с СЭИ была ниже [3]. случаев, когда при СЭИ имело место значительное улучшение состояния больных не было. ЭИ увеличивали ГКГ, антикоагулянты, антиагреганты, нестероидные противовоспалительные средства и цитостатики. Однако их вклад в механизм СЭИ был разный (рис. 3).

Нами также показано, что высокий уровень в крови ксантиноксидазы достоверно ухудшает эффективность лечебных мероприятий.

Выводы. 1. Синдром эндогенной интоксикации возникает у 73% больных волчаночным полиартритом. На его вы-

раженность влияют: степень активности заболевания, поражения печени, почек, легких, наличие асептических остеонекрозов, легочной гипертензии, антифосфолипидный синдром, концентрация антител к ДНК и кардиолипину. Синдром эндогенной интоксикации характеризуется возрастанием в крови концентрации нитритов, фракций МСМ и свинца, а также повышением активности ксантиноксидазы. Высокую степень активности СКВ отражают: ИИИ $> 1,4$ баллов, IgG-ЭТА > 500 103 у.е. и Sr > 90 мкг/л.

2. У больных с волчаночным полиартритом концентрация антител к эндотоксину грамотрицательной кишечной флоры – IgG-ЭТА и IgM-ЭТА превышает показатели здоровых людей в 2,6 раза ($p < 0,001$) и на 23% ($p < 0,001$) соответственно. Эти показатели имеют важное прогностическое значение. Их уровень зависит от степени активности патогенетического процесса, содержания антикардиолипидных антител, наличия и тяжести асептических остеонекрозов, поражений суставов, печени, почек, нуклеотидной фракции МСМ, межфазной активности в зоне средних времен существования поверхности сыворотки, параметров аммиака и мочевой кислоты в крови.

Величина эндотоксического индекса тесно связана с концентрацией антинуклеарных антител (АНФ, АДНК), небелковых азотистых продуктов, фракций МСМ и стронция. На азотемию и почечную недостаточность указывает величина ЭТИ $> 4,3$ у.е.



Рис. 3. Влияние отдельных препаратов на показатели СЭИ ($p < 0,001$).

3. У больных с волчаночным полиартритом концентрация токсичных микроэлементов – лития и свинца превышала показатели здоровых людей в 2,7 раза ($p < 0,001$) и на 77,0% ($p < 0,001$). Эта оценка важна для прогнозирования, поскольку имеет достоверную зависимость с возрастом пациента, длительностью и активностью течения заболевания, а также тяжестью сопутствующих поражений печени, клапанного аппарата сердца, нарушением возбудимости миокарда, и диастолической дисфункции левого желудочка.

Концентрация бария, лития, стронция достоверно коррелирует с ядерными аутоантителами – АНФ, АДНК, АКЛ и ЭТИ, что указывает на роль этих токсических микроэлементов в механизмах аутоиммунного процесса и эндогенной интоксикации.

4. Эндогенная интоксикация связана и достоверно определяет степень активности системной красной волчанки. Она влияет на появление антинуклеарных антител (АНФ, ФДНК), асептических остеонекрозов, серозитов, нефрита, АФЛС и легочной гипертензии. Согласно данным статистического анализа (ANOVA/MANOVA), продукты перекисного окисления липидов вносят вклад в патогенез поражений сердца и легких. Азотистые метаболиты участвуют в повреждении лимфоузлов и почек, замыкая тем самым порочный круг. МСМ ассоциированы с возникновением остеонекрозов, поражением серозных оболочек

и скелетных мышц. Токсичные микроэлементы способствуют развитию алопеции и патологий периферической нервной системы.

5. При комплексном использовании фармакологических препаратов значительное улучшение состояния пациентов через $12,8 \pm 0,3$ недель от начала лечения имело место в 1,6% случаев, улучшение – в 65,1%, незначительное улучшение – в 27,0%, отсутствие эффекта в 6,4% случаев. Эффективность лечения больных с синдромом эндогенной интоксикации была достоверно ниже. Эндогенную интоксикацию достоверно увеличивали глюкокортикоидные гормоны, НПВС, антикоагулянты, антиагреганты и цитостатики. С использованием в схемах терапии глюкокортикоидов однофакторный дисперсионный анализ достоверно демонстрировал связь с малоновым диальдегидом, креатинином и ЭТИ, циклофосфамид и циклоспорин – с мочевиной, метотрексат – с МСМ254 и IgM-ЭТА, азатиоприн – с КМСМ и ИИИ, антиагреганты – с МСМ260, мефетила микофенолат – с IgG-ЭТА. Активность ксантиноксидазы > 7 мкмоль/л/мин указывает на токсичность фармакологических препаратов, применяющихся при лечении больных СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельман В.Я. Компьютерный анализ

- медицинских данных для аспирантов: учебное пособие, издание второе. – СПб МАПО, 2018. – 65 с.
2. *Гюльмамедова М.Ф., Стефаненко Е.П., Ермолаева М.В., Цыбрий К.С.* Показатели липидного обмена и его перекисного окисления при системной красной волчанке / Тезисы докладов научно-практической конференции «Патогенетические и терапевтические аспекты метаболического синдрома» – Харьков, 2008 – С. 31-32.
 3. *Гюльмамедова М.Ф., Синяченко О.В., Цыбрий К.С.* Эффективность цитостатической терапии больных с системной красной волчанкой в зависимости от степени метаболических расстройств // *Дерматологія та венерологія.* – 2009. – №2(44). – С. 40-44.
 4. *Ермолаева М.В., Толстой В.А., Левада І.М., Цыбрий К.С.* Молекули середньої маси в організмі хворих на системний червоний вовчак // *Biomedical and Biosocial Anthropology.* – 2009. – №12. – Р. 253-254.
 5. *Казимирко В.К., Коваленко В.Н.* Ревматология. – Донецк: Изд. Заславский, 2009. – 626 с.
 6. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям в лабораторной диагностике. – М.: МЕД-пресс-информ, 2020. – 920 с.
 7. *Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А., Варшавский В.А.* Клинические и морфологические особенности волчаночного нефрита при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом // *Тер. арх.* – 2021. – Т.78, №5. – С. 21-31.
 8. *Ливенцова К.В., Стефаненко О.П., Ермолаева М.В., Цыбрий К.С.* Рівень токсичних мікроелементів в організмі хворих на системний червоний вовчак / Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». – Вінниця, 2010. – С. 74-75.
 9. *Ливенцова К.В., Каминская Е.Н., Стефаненко О.П., Цыбрий К.С.* Содержание токсичных микроэлементов в крови и волосах больных системной красной волчанкой / Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України «Актуальні питання ревматологів». – Київ, 2010 – С. 26.
 10. *Рогова И.В., Мусеев С.В.* Генно-инженерные противовоспалительные препараты в лечении системной красной волчанки // *Клин. фармакол. тер.* – 2020. – №5. – С. 78-83.
 11. *Синяченко О.В., Игнатенко Е.Г., Цыбрий К.С.* Синдром эндогенной интоксикации при системной красной волчанке // *Український терапевтичний журнал.* – 2013. – №4. – С. 26-30.
 12. *Синяченко О.В., Ливенцова Е.В., Игнатенко Е.Г., Цыбрий К.С.* Системная красная волчанка и экология // «Український ревматологічний журнал». – 2013. – №4(54). – С. 77-82.
 13. *Стефаненко Е.П., Ермолаева М.В., Синяченко П.О., Цыбрий К.С.* Клініко-патогенетичне значення змін вмісту мікроелементів у крові хворих на системний червоний вовчак // *Університетська клініка.* – 2008. – Т.4, №2 – С. 95-99.
 14. *Туликова З.А.* Среднемолекулярные уремические токсины (обзор литературы) // *Вопросы мед. химии.* – 2023. – №2. – С. 2-10.
 15. *Цыбрий К.С.* Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе системной красной волчанки // *Науково-практичний медичний журнал «Міжнародний вісник медицини».* – 2013. – Т.6, №2. – С. 55-58.
 16. *Цыбрий К.С.* Синдром эндогенной интоксикации и оптимизация лечения больных системной красной волчанкой // *Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования / Сборник материалов международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию Чеченского государственного университета. (26-27 сентября 2018 г.)* Грозный: ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет». – Махачкала: АЛЕФ, 2018. – С. 144-153.
 17. *Цыбрий К.С.* Экспирация молекул средней массы при системной красной волчанке // *Збірник статей «Питання експериментальної та клінічної медицини».* – 2010. – Вип.14, Т.1. – С. 109-113.
 18. *Цыбрий К.С.* Эндотоксиновые антитела в крови больных системной красной волчанкой // *Збірник статей «Питання експериментальної та клінічної медицини».* – 2013. – Вип.17, Т.3. – С. 48-52.
 19. *Abutiban F, Mokkaddam K, Ameen E, Moussa M.* Comparison between familial and sporadic systemic lupus erythematosus in Kuwaiti patients // *Lupus.* – 2022. – Vol.18, №1. – Р. 86-91.
 20. *Bertsias G.K., Pamfil C., Fanouriakis A., Boumpas D.T.* Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2023. – Vol.9, №7. – Р. 135-139.

21. *Boontaveeyuwat E., Silpa-archa N., Kulthanan K.* Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus (TEN-like ACLE) in SLE patients: a report of two cases // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2022. – Vol.30, №1. – P. 83-87.
22. *Chugh P.K.* Management of women with systemic lupus erythematosus // *Maturitas.* – 2023. – Vol.75, №3. – P. 207-214.
23. *Fanouriakis A., Boumpas D.T., Bertsias G.K.* Pathogenesis and treatment of CNS lupus // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2023. – Vol.25, №5. – P. 577-583.
24. *Ryan E., Marshman G., Astill D.* Toxic epidermal necrolysis-like subacute cutaneous lupus erythematosus // *Australas J. Dermatol.* – 2022. – Vol.53, №4. – P. 303-306.

УДК 616.132.1 (616.12)

В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, Р.Ш. Тинаева, В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ COVID-19 И В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Кафедра внутренних болезней

Реферат. COVID-19 является серьезной угрозой для здоровья человека и способен привести к многочисленным осложнениям. В статье описывается эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и ее последствия в постковидном периоде. Дисфункция эндотелия является одним из основных механизмов развития осложнений COVID-19, таких как тромбозы, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания. Постковидный период также может сопровождаться эндотелиальной дисфункцией и требует внимательного наблюдения и лечения. В данной статье показана непосредственная роль эндотелиальных клеток в развитии вызванной SARS-CoV-2 сосудистой дисфункции, ее патогенез и клинико-лабораторные проявления. Раннее выявление и лечение эндотелиальной дисфункции необходимо для предотвращения серьезных осложнений у пациентов с COVID-19, а также в постковидном периоде.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, COVID-19, постковидный период, активация свертывания крови.

Исходя данных, полученных за период 2023-2024 гг., в мире по-прежнему наблюдаются отдельные вспышки COVID-19, что характеризуется существенным ростом заболеваемости населения. При этом эпидемиологическая значимость заболевания нарастает в связи с мутациями и появлением новых штаммов вируса. Понимание механизмов развития и клинических особенностей заболевания дает надежду на формирование новых подходов в терапии больных [27, 29].

Спектр клинических проявлений инфекции SARS-CoV-2 варьирует от бессимптомных признаков до тяжелых форм заболевания и летального исхода [3]. В частности, у пациентов с более тяжелыми формами наблюдаются одышка, лимфоцитопения, хроническая обструктивная болезнь легких, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) или полиорганная недостаточность. Ведущей причиной смертности у пациентов с COVID-19 явля-

ется тяжелое поражение легких, вызванное цитокиновым штормом, коагулопатией, повреждением сосудов, приводящим к макро- и микроартериальным/венозным тромбозам [1, 3, 11].

Кроме того, при COVID-19 также может наблюдаться персистирующая микро-сосудистая эндотелиопатия, связанная с увеличением количества вирионов SARS-CoV-2 и/или его белков в крови и тканях [2].

Описаны различные патологические механизмы, приводящие к ОРДС, среди которых преимущественно выделяют ангиоцентрическое воспаление с эндотелиитом, микроангиопатию, возрастающую распространенность аберрантного инвагинального ангиогенеза и гиперкоагуляцию, связанную с высокой распространенностью тромбов в мелких артериолах и капиллярах [1].

В патогенезе ОРДС, ассоциированного с COVID-19 на первый план, ставится эндотелиальная дисфункция [19]. Это подтверждается грубыми изменениями сосудов легких, включающими в себя микроангиопатию, альвеолярно-капиллярные микротромбы и повреждение эндотелия, обнаруженные при гистологическом наблюдении [1].

Кроме того, доказательством поражения сосудов являются результаты, полученные в ходе микроскопического исследования сублингвальной микроциркуляции на животной модели: значительное снижение плотности и диаметра сосудов, а также регистрация увеличения числа лейкоцитов, микроагрегатов эритроцитов и гиперактивации тромбоцитов [7, 12]. Подобные изменения (эндотелиальная дисфункция, приводящая к гипоперфузии тканей, воспалению и прокоагулянтному состоянию) регистрируются у пациентов с COVID-19 и являются причиной смерти в

© В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, Р.Ш. Тинаева,
В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова

© Архив клинической и
экспериментальной медицины, 2024

отделениях интенсивной терапии [8].

Окислительный стресс с последующим снижением биодоступности NO представляется вероятным патогенным фактором эндотелиальной дисфункции при COVID-19. У госпитализированных с данным диагнозом пациентов наблюдается корреляция между биодоступностью NO и параметрами оксигенации [12, 24].

В исследовании Virgine Montiel и соавт. показано, что на начальном этапе заболевания у пациентов с COVID-19 наблюдается гиперкоагуляционное состояние в сочетании с выраженной NO-зависимой эндотелиальной дисфункцией, пропорциональной тяжести заболевания и усилению оксидативного стресса, не связанного с гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [24].

Роль эндотелиальных клеток в патогенезе эндотелиальной дисфункции была определена *in vitro*: SARS-CoV-2 первично поражает эндотелий, индуцируя высвобождение провоспалительных и проангиогенных молекул, которые способствуют приобретению ангиогенного фенотипа неинфицированными эндотелиальными клетками [6].

В исследовании Taejoon Won и соавт. При аутопсии пациентов с COVID-19 в легких были зарегистрированы серьезные нарушения коагуляции, инфильтрация иммунными клетками (макрофагами, моноцитами и Т-клеточками, что свидетельствует об активированном фенотипе) и активация тромбоцитов. В эндотелии сосудов легких пациентов с COVID-19 отмечается повышенная экспрессия прокоагулянтного фактора фон Виллебранда (ФВ) и сниженная экспрессия антикоагулянтов (тромбомодулина и рецептора эндотелиального протеина C) [7, 28].

Несмотря на увеличение количества иммунных клеток в легких пациентов с COVID-19, число молекул адгезии, таких как ICAM-1, VCAM-1, E-селектин и P-селектин, в эндотелиальных клетках таких больных уменьшалось. Примечательно, что снижение экспрессии тромбомодулина в эндотелиальных клетках было связано с усилением инфильтрации иммунных клеток в легких пациента с данной патологией. В эндотелии легких пациентов с COVID-19 не было обнаружено частиц SARS-CoV-2, при этом вскрытие легких таких больных выявило вирионы SARS-CoV-2 в поврежденном альвеолярном эпителии и признаки гипоксического нарушения [25, 28].

Эндотелиальная дисфункция при

COVID-19, характеризующаяся потерей экспрессии тромбомодулина, связанной с тяжелым тромбозом и инфильтрацией, обусловлена, прежде всего, не прямым действием инфекционных агентов SARS-CoV-2, а патологическим состоянием, развившимся в результате морфо-функциональных изменений, произошедших после первичного вирусного поражения [28].

Одновременное наличие воспалительного процесса в стенке сосуда и коагулопатии может объяснить высокую частоту тромбозомболических осложнений у пациентов с COVID-19 [10].

Lisa E. Gralinski и соавт. считают, что так как эндотелий является основным местом депонирования активаторов плазминогена, то прямое действие на него инфекционных агентов SARS-CoV-2 также может объяснить повышенную фибринолитическую активность при COVID-19. Эксперименты на мышах, включающие целенаправленную делецию гена плазминогена урокиназного типа, показали, что нарушение урокиназного пути является одной из основных причин смертности животных [14].

Вполне вероятно, что изменения со стороны эндотелиальных клеток, вызванные воспалением, приводят к значительному высвобождению активаторов плазминогена, что может объяснить высокие уровни D-димера у наиболее тяжело пораженных пациентов. Кроме того, действие плазмина на металлопротеиназы может привести к модификации внеклеточного матрикса, тем самым ускоряя капиллярную диффузию и отек легких [17, 27].

Следует отметить, что воздействие на активаторы плазминогена не приводит к гиперфибринолитическому состоянию или повышенному риску системного кровотечения у пациентов с COVID-19. Инфицирование и последующее повреждение эндотелиальных клеток могут стать основой для образования внутрисосудистых тромбов, а также привести к развитию в микроциркуляторном русле тромботической микроангиопатии вследствие усиления адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке [17].

В своей работе Varga Z. и соавт. описали основанное на иммуногистохимии исследование на наличие рецептора к ангиотензинпревращающему ферменту (ACE2), маркеров Т-клеток и маркеров макрофагов в различных анатомических областях коронарного дерева у шести пациентов с COVID-19, умерших от дыхательной или полиорганной недостаточности. Они об-

наружили, что артерии малого калибра, артериолы/венулы и капилляры были затронуты воспалительным повреждением и показали высокую плотность эндотелиальной экспрессии ACE2, тогда как крупные коронарные артерии были слабо или совсем не поражены [21].

По данным Varga Z. от 2020 года прямое вирусное поражение эндотелиальных клеток, приводящее к экспрессии ACE2, может привести к тотальной эндотелиальной дисфункции, связанной с реакцией сосудов в ответ на воспаление, которая более выражена у пациентов с существующим сосудистым заболеванием [27].

Авторы описывают большую плотность рецепторов ACE2 в артериолах, венах и капиллярах, подтверждая тем самым ключевую роль эндотелиальной дисфункции в неблагоприятном исходе у пациентов с COVID-19. Также отмечается значение ранее существовавшей эндотелиальной дисфункции, вызвавшей развитие сопутствующих заболеваний, в возникновении последующей [5, 22].

Повреждение эндотелия может быть вызвано как косвенными механизмами (гипоксия, гипервоспалительная и иммунная дисрегуляция), так и прямым взаимодействием SARS-CoV-2 с эндотелиальным рецептором ACE2 [9, 21].

Проведенное Umberto Массио и соавт. в 2021 году исследование выявило изменения эндотелия в сосудах сердца при COVID 19. У пациентов с подтвержденным COVID-19 было обнаружено увеличение экспрессии ACE2/TMPRSS2 в капиллярах и ее снижение в артериолах/венах. В то же время в эпикардиальных капиллярах лимфомоноцитарный эндотелиит был выражен сильнее, чем в артериолах/венах. В периферических/эпикардиальных нервах также были выявлены сильная экспрессия ACE2 и лимфомоноцитарное воспаление. У пациентов с отрицательным тестом на COVID-19 была отмечена минимальная экспрессия ACE2 в сосудах и отсутствие эндотелиита [9, 21].

Экспрессия ACE2/TMPRSS2 и лимфомоноцитарное воспаление при заболевании COVID-19 усиливаются по направлению к мелким сосудам, что позволяет предположить, что эндотелиит, вызванный COVID-19, является васкулитом сосудов малого калибра, не затрагивающим основные коронарные артерии. Воспалительная невропатия эпикардиальных нервов при заболевании COVID-19 является дополнительным доказательством ангио- и нейротрофической сродства SARS-CoV-2 и объясняет высокую распространенность

кардиальных осложнений, таких как повреждение миокарда и аритмии, при COVID-19 [21].

Многочисленные исследования показывают, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 часто наблюдается повышенная активность систем свертывания крови. Кроме того, сообщается о повышенных концентрациях ФВ в плазме у таких пациентов, увеличивающихся с тяжестью заболевания (средний антиген ФВ 565% у 48 пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ) по сравнению с 278% у 20 пациентов, не находящихся в ОИТ). Это наблюдение интересно тем, что синтез ФВ *in vivo* ограничен только эндотелиальными клетками и мегакариоцитами [10, 21].

Таким образом, высокие концентрации ФВ в плазме крови, связанные с тяжелой формой COVID-19, свидетельствуют о фульминантной активации эндотелиальных клеток.

В своей работе Goshua G и соавт. предлагают новое понимание механизма развития эндотелиопатии, связанной с COVID-19 [13, 17, 20]. Доказано, что высокие концентрации ФВ, наблюдаемые Goshua G и его коллегами, играют роль в патогенезе, лежащем в основе васкулопатии при COVID-19 (рис.). Во-первых, ФВ способен связываться с рецепторами тромбоцитов и, таким образом, модулировать адгезию и агрегацию тромбоцитов [10, 13].

Во-вторых, под действием патологических ультракрупных мультимеров ФВ развивается тромботическая микроангиопатия, которая является отличительной чертой тромботической тромбоцитопенической пурпуры. В-третьих, ультракрупные мультимеры ФВ также имеют значение в патогенезе окклюзии микроциркуляторного русла у детей с церебральной малярией [8, 17].

Важно отметить, что тромботические микроангиопатии, связанные с тромботической тромбоцитопенической пурпурой и церебральной малярией, имеют несколько общих черт с теми, что наблюдаются при тяжелой форме COVID-19. Наконец, было показано, что ФВ и, более того, ангиопозтин-2, другой белок, хранящийся в тельцах Вейбеля-Паладе, играют большую роль в регуляции ангиогенеза [4].

Эти наблюдения интересны тем, что у пациентов с COVID-19, закончившимся летальным исходом, был обнаружен интенсивный легочный инвагинационный ангиогенез [17, 18].

Нормальные кровеносные сосуды вы-

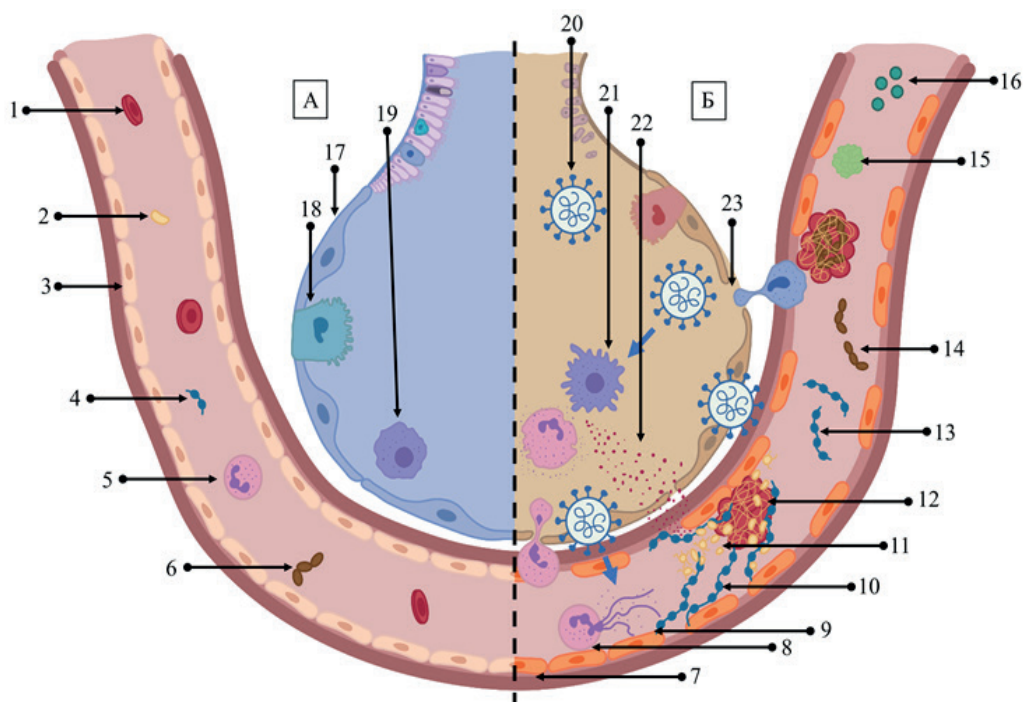


Рис. Эндотелиопатия при коагулопатии COVID-19 (Коломыцев В.В., 2023 г.)

А – интактный альвеолярно-капиллярный комплекс; Б – альвеолярно-капиллярный комплекс при COVID-19; 1 – эритроцит; 2 – тромбоцит; 3 – эндотелицит; 4 – ФВ; 5 – нейтрофил; 6 – тромбомодулин; 7 – воспаление эндотелия; 8 – нетоз; 9 – активация эндотелия; 10 – активация ФВ; 11 – активация тромбоцитов; 12 – микротромб; 13 – циркулирующий ФВ; 14 – тромбомодулин (растворимый); 15 – ингибитор активатора пламиногена-1; 16 – р-селектин; 17 – пневмоцит 1 типа; 18 – пневмоцит 2 типа; 19 – альвеолярный макрофаг; 20 – SARS-CoV-2; 21 – провоспалительный макрофаг; 22 – цитокиновый шторм; 23 – альвеолярная экссудация.

стланы однослойным плоским эпителием, который способствует снижению риска образования тромбов. В частности, ряд рецепторов, экспрессируемых на эндотелиальных клетках, активирует антикоагулянтные пути. Тромбомодулин представляет собой трансмембранный рецептор, экспрессируемый на поверхности эндотелиальных клеток и обладающий важной антикоагулянтной и антифибринолитической активностью (см. рис.). Связывание тромбомодулина меняет специфичность тромбина и приводит к активации антикоагулянтного протеина С и антифибринолитического тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза [17, 23].

Goshua G. и его коллеги сообщают о том, что показатели концентрации растворимого тромбомодулина в плазме крови 40 больных ОИТ и 10 пациентов других отделений существенно не отличались между собой, но среди обследуемых ОИТ, пациенты с низким содержанием растворимого тромбомодулина чаще, чем пациенты с высоким его содержанием, были выписаны из больницы. Предыдущие исследования также показали, что провоспалительные цитокины, внеклеточные гистоны и протеазы нейтрофилов могут способствовать высвобождению тромбомодулина из эндотелиальных клеток [4, 17].

Ожидается, что снижение экспрессии

тромбомодулина на поверхности эндотелиальных клеток будет нарушать выработку активированного протеина С, дополнительно стимулируя прокоагулянтную и провоспалительную системы в легочной сосудистой сети. Следует отметить, что большинство пациентов в ОИТ, описанных Goshua G. и соавт., получали лечение тоцилизумабом до проведения оценки сыровоточных биомаркеров эндотелиальной дисфункции, что могло снизить различие в анализе маркеров сыворотки эндотелиальных клеток между группой пациентов, находящихся в ОИТ, и группой больных из других отделений [17, 20].

Тем не менее, эти данные указывают на то, что эндотелиопатия является ключевым звеном патогенеза, лежащего в основе васкулопатии COVID-19.

Эндотелиальная инфекция при COVID-19 может иметь долгосрочные последствия для функции сосудов. Исследование, проведенное Haffke M, Freitag H., позволило обнаружить эндотелиальную дисфункцию и нарушение регуляции уровней эндотелиальных маркеров ET-1 и Ang-2 у подгруппы пациентов с постковидным синдромом, в среднем, через 8 месяцев после перенесения COVID-19 легкой или умеренной степени тяжести [15].

Незначительные признаки эндотелиальной дисфункции выявлены Kozłowski

Р., Śmiarowski М. у 294 пациентов через 6 месяцев после перенесенного COVID-19, при этом все исследуемые не страдают другими сопутствующими заболеваниями, связанными с поражением эндотелия [16].

В то же время китайские исследователи получили противоречивую по сравнению с предыдущей информацией. Tong M, Yan X. в своей работе исследовали 345 пациентов, перенесших COVID-19, а также 119 медицинских работников в качестве контрольной группы. Они выяснили, что уровни таких маркеров дисфункции эндотелия, как VCAM-1, ICAM-1, Р-селектин и фракталин, в сыворотке крови существенно не различаются у выздоровевших после COVID-19 пациентов и контрольной группы [26].

Учитывая социальную и медицинскую значимость изучения постковидного синдрома и противоречивость полученных данных, вопрос эндотелиальной дисфункции нуждается в дальнейшем изучении.

V.V. Skvortsov, A.V. Tumarenko, R.Sh. Tinayeva,
V.V. Kolomytsev, L.V. Goryunova

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COVID-19 AND POST-COVID PERIOD

Abstract. COVID-19 is a serious threat to human health and can lead to numerous complications. This article describes endothelial dysfunction in COVID-19 and its consequences in the post-COVID-19 period. Endothelial dysfunction is one of the main mechanisms for the development of COVID-19 complications such as thrombosis, arterial hypotension and other cardiovascular diseases. COVID-19 may also be associated with endothelial dysfunction and requires close monitoring and treatment. This article reviews the direct role of endothelial cells in the development of SARS-CoV-2-induced vascular dysfunction, its pathogenesis, and clinical and laboratory manifestations. Early detection and treatment of endothelial dysfunction is essential to prevent serious complications in COVID-19 patients as well as in the post-COVID period.

Key words: endothelial dysfunction, COVID-19, post-COVID period, activation of blood clotting.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol.383, №2. – P. 120-128.
2. Ahamed J., Laurence J. Long COVID endotheliopathy: hypothesized mechanisms and potential therapeutic approaches // J. Clin. Invest. – 2022. – Vol.132, №15. – P. e161167.
3. Aid M., Busman-Sahay K., Vidal S.J. et al. Vascular Disease and Thrombosis in SARS-CoV-2-Infected Rhesus Macaques // Cell. – 2020. – Vol.183, №5. – P. 1354-1366.e13.
4. Angriman F., Ferreyro B.L., Burry L. et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context // The Lancet Respiratory Medicine. – 2021. – Vol.9, №6. – P. 655-664.
5. Basta G. Direct or indirect endothelial damage? An unresolved question // EBioMedicine. – 2021. – №64. – P. 103215.
6. Caccuri F., Bugatti A., Zani A. et al. SARS-CoV-2 Infection Remodels the Phenotype and Promotes Angiogenesis of Primary Human Lung Endothelial Cells // Microorganisms. – 2021. – Vol.9, №7. – P. 1438.
7. Damiani E., Carsetti A., Casarotta E. et al. Microvascular alterations in patients with SARS-COV-2 severe pneumonia Microvascular alterations in patients with SARS-COV-2 severe pneumonia // Ann Intensive Care. – 2020. – Vol.10, №1. – P. 60.
8. Damiani S., Fiorentino M., De Palma A. et al. Pathological post-mortem findings in lungs infected with SARS-CoV-2. // J. Pathol. – 2021. – Vol.253, №1. – P. 31-40.
9. Del Turco S., Vianello A., Ragusa R. et al. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? // Thromb. Res. – 2020. – №196. – P. 143-151.
10. Di Minno A., Ambrosino P., Calcaterra I. et al. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies // Semin. Thromb. Hemost. – 2020. – Vol.46, №7. – P. 763-771.
11. Duhailib Z.A., Oczkowski S., Polok K. et al. Venous and arterial thrombosis in COVID-19: An updated narrative review // J. Infect. Public Health. – 2022. – Vol.15, №6. – P. 689-702.
12. Favaron E., Ince C., Hilty M.P. et al. Capillary Leukocytes, Microaggregates, and the Response to Hypoxemia in the Microcirculation of Coronavirus Disease 2019 Patients // Crit. Care Med. – 2021. – Vol.49, №4. – P. 661-670.
13. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study // Lancet Haematol. – 2020. – Vol.7, №8. – P. e575-e582.

14. Gralinski L.E., 3rd Bankhead A., Jeng S. et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury // *mBio*. – 2013. – Vol.4, №4. – P. e00271-13.
15. Haffke M., Freitag H., Rudolf G. et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS) // *J. Transl. Med.* – 2021. – Vol.20, №1. – P. 138.
16. Kozłowski P., Śmiarowski M. Mild-to-Moderate COVID-19 Convalescents May Present Pro-Longed Endothelium Injury // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol.11, №21. – P. 6461.
17. Levi M., Coppens M. Vascular mechanisms and manifestations of COVID-19 // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol.9, №6. – P. 551-553.
18. Levi M., Jecko Th., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 // *The Lancet Haematology*. – 2020. – Vol.7, №6. – P. e438-e440.
19. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // *Eur. Heart J.* – 2022. – Vol.41, №32. – P. 3038-3044.
20. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis // *Clin. Chim. Acta*. – 2020. – №506. – P. 145-148.
21. Maccio U., Zinkernagel A.S., Shambat S.M. et al. SARS-CoV-2 leads to a small vessel endotheliitis in the heart // *EBioMedicine*. – 2021. – №63. – P. 103182.
22. Mansueto G., Niola M., Napoli C. Can COVID 2019 induce a specific cardiovascular damage or it exacerbates pre-existing cardiovascular diseases? // *Pathol. Res. Pract.* – 2020. – Vol.216, №9. – P. 53086.
23. McElvaney O.J., Curley G.F., Rose-John S., McElvaney N.G. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol.9, №6. – P. 643-654.
24. Montiel V., Lobysheva I., Gérard L. et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients // *EBioMedicine*. – 2022. – №77. – P. 103893.
25. Scorcella C., Damiani E., Domizi R. et al. MicroDAIMON study: Microcirculatory Daily MONitoring in critically ill patients: a prospective observational study // *Ann. Intensive Care*. – 2018. – Vol.8, №1. – P. 64.
26. Tong M., Yan X., Jiang Y. et al. Endothelial Biomarkers in Patients Recovered from COVID-19 One Year after Hospital Discharge: A Cross-Sectional Study // *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* – 2022. – Vol.14, №1. – P. e2022033.
27. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet*. – 2020. – Vol.395, №10234. – P. 1417-1418.
28. Won T., Wood M.K., Hughes D.M. et al. Endothelial thrombomodulin downregulation caused by hypoxia contributes to severe infiltration and coagulopathy in COVID-19 patient lungs // *EBioMedicine*. – 2022. – №75. – P. 103812.
29. Yang L., Xie X., Tu Z. et al. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19 // *Signal Transduct. Target Ther.* – 2021. – Vol.6, №1. – P. 255.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОМИЕЛИТА ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)*ГБУ ДНР «Центральная городская клиническая больница №9 г. Донецка», Россия, ДНР*

Реферат. Обзор литературы посвящён актуальной проблеме хирургии – лечению больных с остеомиелитом при синдроме диабетической стопы. Тяжесть данного заболевания обусловлена отсутствием общепринятых алгоритмов диагностики и лечения, а также высоким риском потери конечности. В обзоре представлены современные методы диагностики, медикаментозного и хирургического лечения инфекционного процесса в костной ткани, а также определены направления для совершенствования лечения данной категории больных. До сих пор не определены неинвазивные диагностические критерии, которые были бы сопоставимы по информативности с гистологическим и микробиологическим исследованием биоптата кости, отсутствуют критерии эффективности проводимой консервативной терапии и органосохраняющих хирургических вмешательств, не определены чёткие показания и противопоказания к выбору метода лечения остеомиелита, рационального объёма хирургического вмешательства и длительности курса системной антибактериальной терапии, а имеющиеся подходы к хирургическому лечению, как правило, не учитывают биомеханику стопы. Недостаточность доказательной базы приводит к отсутствию сложившихся обоснованных алгоритмов диагностики и лечения пациентов с остеомиелитом диабетической стопы.

Ключевые слова: остеомиелит; синдром диабетической стопы; хирургическое лечение.

Тезис о том, что сахарный диабет (СД) в последние десятилетия приобрёл масштабы всемирной неинфекционной эпидемии, давно не вызывает сомнений. Количество пациентов увеличивается в 1,5 раза каждые 15-20 лет [41, 49]. По оценкам Международной Федерации Диабета [25], к 2021 году число лиц, столкнувшихся с этим заболеванием, достигло цифры в 537 миллионов взрослых в возрасте от 20 до 79 лет. Согласно данным Государственного (Федерального) регистра больных СД, в России на 28.03.2024 года зарегистрировали 5,2 миллиона человек с диабетом, что составило 3,63% населения. За последнее десятилетие число больных СД в России увеличилось более чем на 1300000 человек.

По данным Кислякова В.А. и его коллег [4], около половины пациентов с СД сталкиваются с его осложнениями на момент постановки диагноза. У 15-19% пациентов СД выявляется впервые уже после ампутации нижней конечности [4]. Поражения нижних конечностей являются одной из основных причин инвалидизации у пациентов с СД [32].

Согласно Международной рабочей группы по диабетической стопе в 2023 году [49], синдром диабетической стопы (СДС) определяется как заболевание стопы, связанное с СД, включающее в себя одно или несколько из следующих состояний у человека с текущим или ранее диагностированным СД: периферическая нейропатия, заболевание периферических артерий, инфекция, язва или язвы стопы, нейроостеоартропатия, гангрена или ампутация.

Увеличение числа случаев диабета непременно отражается на частоте осложнений, таких как инфекции стопы [25]. Частые визиты к врачу, ежедневный уход за ранами, применение антимикробных средств, хирургические вмешательства и значительные расходы на медицинское обслуживание становятся частью жизни пациентов с данной патологией [47]. Одно из обширных проспективных исследований [42] продемонстрировало неутешительные результаты лечения инфицированных диабетических язв стопы: к концу первого года заживление достигло лишь 46% язв, 10% из которых столкнулись с рецидивом, 15% пациентов скончались, а 17% перенесли ампутации нижней конечности. При распространении инфекции на костные структуры развивается остеомиелит. Ряд авторов отмечают [30], что остеомиелит составляет от 20% среднетяжёлых инфекций до 50–60% тяжёлых инфекций при СДС. Важно отметить, что остеомиелит может затронуть любую кость, но наиболее подвержены поражению передние участки стопы (до 83%), за которыми

© И.С. Карабак

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

следуют средние (примерно 10%) и задние участки (также около 7%) [38].

Поражения, характерные для диабетической стопы, развиваются при наличии двух или более факторов риска, с основной ролью, вероятно, принадлежащей диабетической нейропатии [49]. Нарушение периферической иннервации при СД включает вегетативную, моторную и сенсорную нейропатию, каждая из которых играет свою роль в патогенезе инфицированных форм СДС [10]:

- Снижение защитной болевой реакции приводит к повреждению кожи и инфицированию вследствие запоздалой обработки незамеченных ран и потёртостей.

- Нарушение вегетативной иннервации приводит к дегенерации потовых желёз и нарушению терморегуляции, капиллярной гипертензии и перераспределению крови через артериовенозные шунты. Гиперкератоз и трещины кожи, возникающие при этом, становятся входными воротами для инфекции.

- Нарушение архитектоники и деформации стопы вследствие моторной нейропатии приводят к нарушению синтопии костей свода стопы с появлением выступающих костных участков, которые подвержены травме и последующему инфицированию.

- Нарушение плотности и структуры кости при остеоартропатии способствует быстрому распространению инфекции в костную ткань.

- Нарушение нейрорегуляции воспалительного ответа приводит к дефекту первичного неспецифического иммунного ответа на бактериальную инвазию, а также к нарушению смены фаз течения раневого процесса, что приводит к формированию длительно незаживающих трофических язв.

Кроме того, в отличие от успешных методов лечения макроангиопатии, которые активно применяются в настоящее время, пациенты с нейропатией часто остаются без должного внимания специалистов - зачастую роль нейропатии как фактора, способного привести к ампутации конечности или даже угрожающего жизни пациента, недооценивается [1].

Известно, что нарушение кровоснабжения мягких тканей обычно является следствием атеросклероза, который часто наблюдается у пациентов с СДС. Заболевание периферических артерий также играет важную роль в нарушении заживления раны и увеличении риска ампутации нижней конечности [14]. У пациентов

с нейроишемической формой СДС часто отсутствуют симптомы перемежающейся хромоты, что затрудняет выявление ишемии конечности на ранних стадиях [40]. Обычно эти пациенты обращаются к врачу, когда у них уже развились трофические нарушения [5]. Атеросклероз, возникающий при СД, характеризуется определенными особенностями. Он начинает развиваться на 10-15 лет раньше, чем у людей без диабета, и чаще поражает артерии ниже коленных суставов [2]. В прошлом считалось, что основной причиной плохого заживления язвенных дефектов при СДС являлась диабетическая микроангиопатия, однако последние исследования не обнаружили подтверждений этого предположения [12]. В то же время известно [20], что наличие заболеваний артерий нижних конечностей резко повышает риск инфицирования язвы и отрицательно сказывается на результатах лечения инфекции.

Известен факт, что факторы, способствующие инфицированию тканей стопы, включают следующее: наличие раны, которая может быть глубокой, хронической, рецидивирующей или травматической по своей природе, и наличие нарушений иммунной системы, связанных с диабетом, особенно дисфункции нейтрофилов. Чаще всего патогенные микроорганизмы проникают через трофические язвы, однако даже небольшие раны могут представлять высокий риск развития остеомиелита [34, 54]. Кроме того, остеомиелит может возникнуть в результате распространения инфекции из острых гнойных процессов мягких тканей [6]. Анатомия стопы, которая разделена на несколько отдельных, но взаимосвязанных отделов, способствует проксимальному распространению инфекции, которая обычно перемещается из области с более высоким давлением в область с более низким давлением [15]. Чаще всего остеомиелит затрагивает кости, которые испытывают наибольшую нагрузку от веса тела, формируя так называемый «трипод» стопы: головка первой плюсневой кости, головка пятой плюсневой кости и пяточная кость [3].

Микробный пейзаж у больных с остеомиелитом диабетической стопы разнообразен. Среди наиболее распространённых микроорганизмов, вызывающих остеомиелит при СДС, встречаются *Staphylococcus aureus* (до 50% случаев), *Staphylococcus epidermidis* (около 25%), стрептококки (примерно 30%) и энтеробактерии (до 40%) [33]. Среди грамотрицательных микроорганизмов наиболее распространён-

ными являются *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus*, за которыми следует *Pseudomonas aeruginosa* [33]. При наличии глубоких и длительно существующих трофических язв, с вовлечением в патологический процесс костной ткани, микробный состав может значительно различаться в различных слоях раны. Согласно современным стандартам [11, 49], для получения полной бактериологической картины при остеомиелите необходимо проведение анализа биоптата костной ткани.

Клиническая диагностика остеомиелита при СДС довольно сложна. Среди клинических методов исследования стопы тест "зонд-к-кости" считается наиболее полезным, так как его положительный результат существенно повышает вероятность наличия остеомиелита у пациента [34, 49]. Комбинация теста "зонд-к-кости" и рентгенографии имеет высокую диагностическую точность для выявления остеомиелита при диабетической стопе, и может рассматриваться как полезная альтернатива более дорогим методам диагностики, таким как МРТ [16]. Систематический обзор теста "зонд-к-кости" показал, что для выявления остеомиелита его чувствительность составляла 0,87, а специфичность – 0,83 [16]. Эти показатели свидетельствуют о том, что при применении данного теста присутствует высокая вероятность обнаружить остеомиелит, при этом минимизируя ложноположительные и ложноотрицательные результаты [29].

Для всех пациентов с подозрением на остеомиелит в первую очередь рекомендуется выполнение рентгенографии стопы. Этот метод является основным, хотя и низкоспецифичным инструментальным методом обследования пациентов с костной патологией на фоне СДС [7]. Данный метод исследования предпочтителен из-за своей относительной доступности, невысокой стоимости и минимального воздействия на организм пациента. Однако рентгенография может быть недостаточно чувствительным методом на ранних стадиях заболевания, так как она не всегда позволяет выявить инфекционный процесс до тех пор, пока он не приведёт к значительным изменениям в костной структуре. В систематическом обзоре [18] пришли к выводу, что положительные результаты рентгенологического обследования могут прогнозировать остеомиелит лишь с некоторой степенью уверенности, а отрицательные результаты указывают на отсутствие остеомиелита с ещё меньшей вероятностью.

Согласно большинству сравнительных

исследований [19, 45], «золотым стандартом» для диагностики остеомиелита диабетической стопы является гистологическое и бактериологическое исследование биоптатов костной ткани, полученных в асептических условиях. Также, данный метод рекомендуется Международной рабочей группой по диабетической стопе [49] как наилучший из доступных методов для диагностики инфекции кости и получения достоверных данных о возбудителях. Биопсия может быть как чрескожной, так и интраоперационной. В случае чрескожной биопсии, образец следует получать через неповреждённую, неинфицированную кожу. Забор костного фрагмента проводится иглой для трепанобиопсии, желательно под рентгеновским контролем. Часть материала отправляется на патогистологическое исследование, часть – на микробиологическое. К сожалению, данный диагностический стандарт используется редко, и биопсия костной ткани на сегодняшний день не стала широко применимым методом [49].

Полирезистентность возбудителей раневой инфекции представляет серьёзную проблему в медицинской практике. Исследования последних лет позволили сделать вывод, что микробная флора в костной ткани значительно отличается от микроорганизмов, обнаруженных на поверхности раны [30]. Исследования также показали, что бактериологический анализ костной ткани не всегда является достаточно информативным для диагностики остеомиелита при СД из-за его низкой специфичности [36]. Полученные результаты не позволяют считать бактериологический анализ костной ткани надёжным критерием диагностики остеомиелита [8].

Сывороточные тесты на воспалительные биомаркеры, такие как количество лейкоцитов в крови, С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов и прокальцитонин, являются широкодоступными и относительно недорогими методами. Существующие исследования [43] оценивали значение этих воспалительных биомаркеров путём сопоставления их с результатами критериев IDSA/IWGDF для диагностики инфекции. Данные исследования показали, что концентрация лейкоцитов в крови слабо коррелирует с тяжестью инфекции. У примерно половины пациентов уровень лейкоцитов в крови оставался в пределах нормы [9, 27, 44, 55]. Сывороточные маркеры воспаления, такие как лейкоциты, С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов и прокальцитонин,

обычно повышены при остеомиелите и СДС по сравнению с обычными инфекциями мягких тканей [37]. Уровень скорости оседания эритроцитов может быть изменён различными сопутствующими заболеваниями, такими как анемия и азотемия, и может оставаться невысоким при острой инфекции из-за медленной реакции этого воспалительного биомаркера. Однако высокий уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (70 мм/ч или выше) демонстрирует чувствительность и специфичность для диагноза остеомиелита на уровне 81% и 80% соответственно [37]. В отличие от скорости оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка обычно повышается быстрее при наличии инфекции и быстрее снижается при её устранении. Показатели С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови всегда были повышены при наличии инфекции, в сравнении с наличием неинфицированных ран на стопе у пациентов с СД [51]. Также уровень СРБ был выше у больных с остеомиелитом, по сравнению с больными без диабетических трофических язв на стопе, и эти значения значительно возрастали с усугублением инфекции [37, 17]. Уровень СРБ и скорость оседания эритроцитов оказались более точными диагностическими показателями для остеомиелита по сравнению с лейкоцитами крови [17]. Исследования [9, 17, 27, 43] уровней прокальцитонина в крови также демонстрировали значительное повышение при наличии остеомиелита по сравнению с пациентами без него. Согласно систематическому обзору и мета-анализу, прокальцитонин демонстрировал наивысшую диагностическую точность по сравнению с СОЭ и лейкоцитами крови. При пороговом значении 0,33 нг/мл его чувствительность и специфичность составили 0,85 и 0,67 соответственно [17, 56]. В одном исследовании [57] было замечено, что сочетание повышенного уровня СОЭ (более 43 мм/ч) с положительным результатом теста "зонд-к-кости" коррелировало с положительными результатами культуры костей и/или гистологии.

Вопрос о том, следует ли отдавать предпочтение хирургическому или медикаментозному лечению, остаётся актуальным [26, 31, 35]. Исходя из конкретной ситуации, хирургический и консервативный подходы имеют свои преимущества и недостатки. Хирургическое лечение может обеспечить полное удаление инфицированной кости и сократить время антибактериальной терапии. Однако агрессивная хирургическая тактика может привести к

большой потере тканей стопы, и её следует использовать лишь в случаях с адекватным кровоснабжением.

Основным преимуществом медикаментозного лечения является его способность избежать хирургического вмешательства, что способствует сохранению архитектуры и биомеханики стопы [52].

Согласно руководству IDSA за 2023 год [50], существуют четыре клинические сценария, при которых можно рассмотреть применение антибактериальной терапии без хирургического вмешательства:

- 1) когда существует высокий риск потери функции стопы при радикальной резекции инфицированной кости;

- 2) в случае серьёзного дефицита перфузии стопы без возможности реваскуляризации;

- 3) при инфекции, ограниченной передней частью стопы с минимальным повреждением мягких тканей;

- 4) если высокий хирургический риск связан с общим состоянием пациента. Кроме того, антибактериальная терапия может быть предпочтительной в случае небольших язв на передней части стопы без обнажения костей.

Вопрос об оптимальной продолжительности антибактериальной терапии остаётся неопределённым. Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по диабетической стопе за 2023 год [49], системные схемы антибиотиков, при стандартной дозировке, следует использовать в течение 1-2 недель. Также рекомендуется рассмотреть возможность продолжения антибиотикотерапии в течение 3-4 недель в случае положительной динамики в лечении, или при наличии тяжёлой ишемии конечностей. Если признаки инфекции не исчезают после 4 недель лечения, необходимо его пересмотреть, не исключая возможность дополнительных диагностических исследований или альтернативных методов лечения.

Поскольку в культурах открытых ран обычно выявляют микроорганизмы, включая те, которые обычно считаются патогенами, это не всегда означает, что рана инфицирована. Примерно половина всех случаев остеомиелита клинически не инфицированы на момент осмотра, что означает, что назначение антибактериальной терапии может стать потенциально излишним и часто вредным лечебным мероприятием [21]. Международная рабочая группа по диабетической стопе [49], в своих рекомендациях на 2023 год, признает, что для пациентов с клинически неинфициро-

ванными язвами негативные последствия от антибактериальной терапии (такие как побочные эффекты, высокие затраты на медикаменты и возможное развитие резистентности к антибиотикам) могут превышать теоретические, но не доказанные, пользы от такого лечения.

В одном проспективном рандомизированном исследовании [53] были сравнены две группы пациентов с СДС на передней поверхности стопы осложнённого остеомиелитом, которые получали антибактериальную терапию в течение 6 и 12 недель соответственно. Исходно, антибактериальная терапия была эмпирической, затем корректировалась в соответствии с результатами микробиологических исследований. Остеомиелит был вылечен у 66% пациентов, и между двумя группами не было существенной разницы. Однако в группе, получавшей лечение в течение 12 недель, отмечалось больше побочных эффектов по сравнению с группой, получавшей лечение в течение шести недель.

Также, ряд авторов [24, 46] указывают, что при правильно подобранной антибактериальной терапии, в сочетании необходимой хирургической обработкой, правильным метаболическим контролем и уходом за раной, большинство случаев остеомиелита может быть успешно вылечено. Однако, до сих пор не существует консенсуса относительно оптимальной продолжительности антибиотикотерапии. Некоторые авторы [6] указывают, что в случае, если хирургическое вмешательство не проводилось, длительность антибиотикотерапии может проводиться до 42 недель.

Традиционным подходом к лечению остеомиелита любой локализации считается хирургическое удаление некротизированной или инфицированной кости [28]. Однако в случае остеомиелита при СДС этот подход не всегда применим, поскольку радикальная операция может привести к нарушению опороспособности стопы, и сохранение конечности может потерять смысл. Согласно ряду исследователей [35], выбор между первичной антибиотикотерапией и резекцией кости зависит от нескольких объективных и субъективных факторов. Консервативная терапия предпочтительна в случаях, когда состояние пациента нестабильно для хирургического вмешательства, либо вероятно неудовлетворительное послеоперационное восстановление функций стопы, или в случаях, когда инфекция ограничена небольшим поражением передней части стопы. Хирургическое

вмешательство предпочтительно в случаях, если инфекция привела к значительному распространению некроза кости или обнажению сустава, стопа не пригодна к сохранению с точки зрения функциональности, пациент не в состоянии самостоятельно передвигаться по каким-либо причинам, возбудитель инфекции устойчив к доступным антибиотикам, имеется неразрешимая ишемия конечности, препятствующая системному транспорту антибиотиков, или если пациент предпочитает хирургическое вмешательство.

После любого хирургического вмешательства на стопе, важным вопросом становится долгосрочная функциональность стопы. У пациентов, прошедших операцию, могут возникнуть последствия, которые приводят к нестабильности стопы и/или увеличивают риск рецидива трофической язвы. Например, при решении о том, удалять ли все метатарзальные кости, важно понимать, что после операции наибольшее плантарное давление будет сосредоточено именно на этих участках. Иногда может потребоваться удаление не только повреждённых, но и здоровых костей [22, 23]. Ампутация первого пальца стопы может привести к более значительной деформации стопы и повышению риска последующей ампутации [22, 23]. Резекция тарзальных костей не может быть проведена без последствий; с большой вероятностью может потребоваться ампутация голени [13]. В одном исследовании [48] проанализировали факторы риска рецидива язв у 119 пациентов с СД, у которых проводилась резекция головок плюсневых костей из-за остеомиелита - частота повторного образования язв была выше при резекции первой и третьей головок плюсневой кости (соответственно 69% и 52%), за которыми следовала резекция второй, четвёртой и пятой головок плюсневой кости (соответственно 44%, 25% и 19%). Удаление более одной головки плюсневой кости было связано с риском повторного образования язв примерно в 50%.

Определение объёма резекции костей стопы при остеомиелите на фоне СДС остаётся сложной задачей. В настоящее время, по мнению Международной рабочей группы по диабетической стопе в 2023 году [49], единственным надёжным способом оценки необходимого объёма резекции является визуальная оценка состояния костной ткани во время операции, основанная на данных предоперационного обследования. Важно также учитывать состояние артериального кровоснабжения стопы:

при ишемии необходимо сначала восстановить кровоток, прежде чем приступать к хирургическому лечению остеомиелита. При оценке объёма резекции стопы учитывается не только радикальность вмешательства, но и необходимость сохранения опороспособности стопы. Так, при поражении фаланг пальцев целесообразно провести радикальное удаление поражённых сегментов, в то время как при поражении проксимального отдела стопы предпочтительнее удалить только изменённые участки костной ткани с минимальным нарушением её архитектоники.

Исходя из анализа современной отечественной и зарубежной литературы, можно сделать вывод, что проблема диагностики и лечения остеомиелита стопы у пациентов с СД является чрезвычайно актуальной и широко обсуждаемой проблемой. До сих пор остаётся несколько спорных моментов и вопросов, требующих разрешения. Их можно сформулировать следующим образом:

1. Не определены неинвазивные диагностические критерии, которые были бы сопоставимы по информативности с гистологическим и микробиологическим исследованием биоптата кости для установления диагноза остеомиелита особенно у пациентов с сосудистыми осложнениями.

2. Отсутствуют критерии эффективности проводимой консервативной терапии и органосохраняющих хирургических вмешательств.

3. Не определены чёткие показания и противопоказания к выбору метода лечения остеомиелита, рационального объёма хирургического вмешательства и длительности курса системной антибактериальной терапии.

4. Имеющиеся подходы к хирургическому лечению, как правило, не учитывают биомеханику стопы, отсутствует обоснование выбора того или иного варианта хирургического лечения, а решение о сохранении стопы или выполнении ампутации принимается на основе субъективных критериев.

Недостаточность доказательной базы приводит к отсутствию сложившихся обоснованных алгоритмов диагностики и лечения пациентов с остеомиелитом диабетической стопы.

I.S. Karabak

**MODERN ASPECTS OF ETIOPATHOGENESIS,
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OSTEOMYELITIS
IN DIABETIC FOOT SYNDROME (LITERATURE
REVIEW)**

Abstract. The literature review is dedicated to the pressing issue in surgery – the treatment of patients with osteomyelitis associated with diabetic foot syndrome. The severity of this disease is due to the lack of universally accepted diagnostic and treatment algorithms, as well as the high risk of limb loss. The review presents modern methods of diagnosing, medicating, and surgically treating the infectious process in bone tissue, and identifies directions for improving the treatment of this patient category. Non-invasive diagnostic criteria that are comparable in informativeness to histological and microbiological examination of bone biopsy samples have not yet been determined. There are no criteria for the effectiveness of ongoing conservative therapy and organ-preserving surgical interventions. Clear indications and contraindications for choosing the method of osteomyelitis treatment, the rational extent of surgical intervention, and the duration of systemic antibacterial therapy are not defined. Existing surgical treatment approaches generally do not consider foot biomechanics. The lack of an evidence base leads to the absence of well-established, justified algorithms for diagnosing and treating patients with diabetic foot osteomyelitis.

Key words: osteomyelitis; diabetic foot syndrome; surgical treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бреговский В.Б., Храмин В.Н., Демидова И.Ю., Строков И.А., Гурьева И.В. Диабетическая дистальная полинейропатия. Обзор современных рекомендаций // *Анналы неврологии*. – 2015. – №1. – С. 60-68.
2. Булумбаева Д.М., Климонтов В.В., Хапаев Р.С., Королева Е.А. Факторы риска атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет - 2019: от мониторинга к управлению*. – 2019. – С. 19-22.
3. Дмитриенко А.А., Аничкин В.В., Курем М.Ф., Вакар А. Диагностика остеомиелита при синдроме диабетической стопы (обзор литературы) // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2014. – С. 62-67.
4. Кисляков В.А., Оболенский В.Н., Юсупов И.А. Синдром диабетической стопы: комплексный подход к лечению // *Российский медицинский журнал*. – 2015. – №12. – С. 768-770.
5. Ковалинин В.В., Клещевникова К.Ю., Джанчатова Б.А. Лучевая диагностика остеомиелита // *Российский электронный журнал радиологии*. – 2014. – №3. – С. 66-76.
6. Привольнев В.В., Забросаев В.С., Даниленко Н.В. Рекомендации по диагностике и лечению остеомиелита при син-

- дроме диабетической стопы (обзор) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №3. – С. 56-59.
7. Привольнев В.В., Рязанов Д.В. Трудности дифференциальной диагностики форм синдрома диабетической стопы // Эндокринология. – 2015. – №1. – С. 47-54.
 8. Цветков В.О., Колованова О.В., Фролова О.Е., Гусарова Т.А., Ежова Л.Г. Информативность бактериологического исследования костной ткани в диагностике остеомиелита при синдроме диабетической стопы // Сахарный диабет. – 2019. – Т.22, №5. – С. 428-435.
 9. Al-Shammaree S.A.W., Abu A.B.A., Salman I.N. Procalcitonin levels and other biochemical parameters in patients with or without diabetic foot complications // Journal of Research in Medical Sciences. – 2017. – Vol.22, №1. – P. 95.
 10. Anurag Markanday. Diagnosing Diabetic Foot Osteomyelitis: Narrative Review and a Suggested 2-Step Score-Based Diagnostic Pathway for Clinicians // Open Forum Infectious Diseases. – 2014. – Vol.1, №2. – P. ofu060.
 11. Aragon-Sanchez J., Lazaro-Martinez J.L., Cabrera-Galvan J.J. Additional information on the role of histopathology in diagnosing diabetic foot osteomyelitis // Diabetic Medicine. – 2014. – Vol.31, №1. – P. 113-116.
 12. Armstrong D.G., Boulton A.J., Bus S.A. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol.376, №24. – P. 2367-2375.
 13. Boffeli T.J., Waverly B.J. Transmetatarsal and Lisfranc Amputation // Osteomyelitis of the Foot and Ankle. – 2015. – P. 1-15.
 14. Boyko E.J., Seelig A.D., Ahroni J.H. Limb- and person-level risk factors for lower-limb amputation in the prospective Seattle Diabetic Foot Study // Diabetes Care. – 2018. – Vol.41, №4. – P. 891-898.
 15. Brownrigg J.R., Hinchliffe R.J., Apelqvist J. et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: a systematic review // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 2016. – Vol.32, Suppl.1. – P. 119-127.
 16. Calvo-Wright M.M., Álvaro-Afonso F.J., López-Moral M. et al. Is the Combination of Plain X-ray and Probe-to-Bone Test Useful for Diagnosing Diabetic Foot Osteomyelitis? A Systematic Review and Meta-Analysis // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol.12, №16. – P. 5369.
 17. Commons R.J., Raby E., Athan E. et al. Managing diabetic foot infections: a survey of Australasian infectious diseases clinicians // Journal of Foot and Ankle Research. – 2018. – Vol.11, №1. – P. 13.
 18. Dinh M.T., Abad C.L., Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis // Clinical Infectious Diseases. – 2014. – Vol.59, №4. – P. 519-527.
 19. Elmarsafi T., Kumar A., Cooper P.S. et al. Concordance between bone pathology and bone culture for the diagnosis of osteomyelitis in the presence of Charcot Neuro-Osteoarthropathy // The Journal of Foot and Ankle Surgery. – 2018. – Vol.57, №5. – P. 919-923.
 20. Fitridge R., Chuter V., Mills J. et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes mellitus and a foot ulcer // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 2023. – Vol.39. – P. e3686.
 21. Gardner S.E., Haleem A., Jao Y.L. et al. Cultures of diabetic foot ulcers without clinical signs of infection do not predict outcomes // Diabetes Care. – 2014. – Vol.37, №10. – P. 2693-2701.
 22. García-Madrid M., García-Álvarez Y., Álvaro-Afonso F.J. et al. Analysis of Plantar Pressure Pattern after Metatarsal Head Resection. Can Plantar Pressure Predict Diabetic Foot Reulceration? // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol.10, №11. – P. 2260.
 23. Geng X., Shi J., Chen W. et al. Impact of first metatarsal shortening on forefoot loading pattern: a finite element model study // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2019. – Vol.20. – P. 625.
 24. Haug F., Waibel F.W.A., Lisy M. et al. The impact of the length of total and intravenous systemic antibiotic therapy for the remission of diabetic foot infections // International Journal of Infectious Diseases. – 2022. – Vol.120. – P. 179-186.
 25. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. – Belgium, 2021.
 26. Kalantar, Motamedi A., Ansari M. Comparison of Metatarsal Head Resection Versus Conservative Care in Treatment of Neuropathic Diabetic Foot Ulcers // The Journal of Foot and Ankle Surgery. – 2017. – Vol.56, №3. – P. 428-433.
 27. Korkmaz P., Kocak H., Onbasi K. et al. The role of serum pro-calcitonin, interleukin-6, and fibrinogen levels in differential diagnosis of diabetic foot ulcer infection // Journal of Diabetes Research. – 2018. – Vol.2018. – P. 7104352.

28. *Kremers H.M., Nwojo M.E., Ransom J.E. et al.* Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-based study, 1969 to 2009 // *The Journal of Bone and Joint Surgery.* – 2015. – Vol.97, №10. – P. 837-845.
29. *Lam K., van Asten S.A., Nguyen T. et al.* Diagnostic accuracy of probe to bone to detect osteomyelitis in the diabetic foot: a systematic review // *Clinical Infectious Diseases.* – 2016. – Vol.63, №7. – P. 944-948.
30. *Lázaro Martínez J.L., García Álvarez Y., Tardáguila-García A. et al.* Optimal management of diabetic foot osteomyelitis: challenges and solutions // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* – 2019. – Vol.12. – P. 947-959.
31. *Lazaro-Martinez J.L., Aragon-Sanchez J., Garcia-Morales E.* Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol.37. – P. 789-795.
32. *Lazzarini P.A., Pacella R.E., Armstrong D.G. et al.* Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability // *Diabetic Medicine.* – 2018. – Vol.35, №9. – P. 1297-1303.
33. *Lipsky B.A., Aragón-Sánchez J., Diggle M. et al.* IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* – 2016. – Vol.32, Suppl.1. – P. 45-74.
34. *Lipsky B.A., Senneville É., Abbas Z.G. et al.* Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update) // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* – 2020. – Vol.36, Suppl.1. – P. e3280.
35. *Lipsky B.A.* Treating Diabetic Foot Osteomyelitis Primarily with Surgery or Antibiotics: Have We Answered the Question? // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol.37, №3. – P. 593-595.
36. *Liu J., Liu L., Li Y. et al.* Concordance of bone culture and deep tissue culture during the operation of diabetic foot osteomyelitis and clinical characteristics of patients // *European Journal of Trauma and Emergency Surgery.* – 2023. – Vol.49. – P. 2579-2588.
37. *Majeed A., Mushtaq A., Iftikhar A. et al.* Role of Inflammatory Markers in Diagnosing Diabetic Foot Infection: A Meta-Analysis // *Open Forum Infectious Diseases.* – 2018. – Vol.5, Suppl.1. – P. S122-S123.
38. *Malone M., Erasmus A., Schwarzer S. et al.* Utilisation of the 2019 IWGDF diabetic foot infection guidelines to benchmark practice and improve the delivery of care in persons with diabetic foot infections // *Journal of Foot and Ankle Research.* – 2021. – Vol.14. – P.10.
39. *Matheson E.M., Bragg S.W., Blackwelder R.S.* Diabetes-Related Foot Infections: Diagnosis and Treatment // *American Family Physician.* – 2021. – Vol.104, №4. – P. 386-394.
40. *Morbach S., Sigl M.* Peripheral Arterial Disease and the Diabetic Foot Syndrome: Neuropathy Makes the Difference! A Narrative Review // *Journal of Clinical Medicine.* – 2024. – Vol.13, №7. – P. 2141.
41. *Murphy-Lavoie H.M., Ramsey A., Nguyen M. et al.* Diabetic Foot Infections // *StatPearls [Internet].* – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
42. *Ndosi M., Wright-Hughes A., Brown S. et al.* Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study // *Diabetic Medicine.* – 2018. – Vol.35, №1. – P. 78-88.
43. *Ozer Balin S., Sagmak Tartar A., Ugur K. et al.* Pentraxin-3: a new parameter in predicting the severity of diabetic foot infection? // *International Wound Journal.* – 2019. – Vol.16, №3. – P. 659-664.
44. *Park J.H., Suh D.H., Kim H.J. et al.* Role of procalcitonin in infected diabetic foot ulcer // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2017. – Vol.128. – P. 51-57.
45. *Peters E.J., Lipsky B.A., Aragon-Sanchez J. et al.* Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* – 2016. – Vol.32, Suppl.1. – P. 145-153.
46. *Pratama V., Risni H.W., Yunir E. et al.* A systematic review of randomized controlled trials of antibiotic use in diabetic foot ulcer infections: focus on clinical cure // *Infection & Chemotherapy.* – 2022. – Vol.54, №1. – P. 125-139.
47. *Raspovic K.M., Wukich D.K.* Self-reported quality of life and diabetic foot infections // *The Journal of Foot and Ankle Surgery.* – 2018. – Vol.11. – P. 53.
48. *Sanz-Corbalán I., Tardáguila-García A., García-Alamino J.M. et al.* Metatarsal Head Resections in Diabetic Foot Patients: A Systematic Review // *Journal of Clinical Medicine.* – 2020. – Vol.9, №6. – P. 1845.
49. *Schaper N.C., van Netten J.J., Apelqvist J. et al.* Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update) // *Diabetes/Metabolism Research and*

- Reviews. – 2024. – Vol.40, №3. – P. e3657.
50. *Senneville É., Albalawi Z., van Asten S.A. et al.* IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023) // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* – 2024. – Vol.40, №3. – P. 1-23.
 51. *Sharma H., Sharma S., Krishnan A. et al.* The efficacy of inflammatory markers in diagnosing infected diabetic foot ulcers and diabetic foot osteomyelitis: Systematic review and meta-analysis // *PLOS ONE.* – 2022. – Vol.17, №4. – P. e0267412.
 52. *Tardáguila-García A., Sanz-Corbalán I., García-Alamino J.M. et al.* Medical versus surgical treatment for the management of diabetic foot osteomyelitis: A systematic review // *Journal of Clinical Medicine.* – 2021. – Vol.10, №6. – P. 1237.
 53. *Tone A., Nguyen S., Devemy F. et al.* Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol.38. – P. 302-307.
 54. *Uçkay I., Aragon-Sanchez J., Lew D. et al.* Diabetic foot infections: what have we learned in the last 30 years? // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2020. – Vol.92. – P. 1-6.
 55. *Umapathy D., Dornadula S., Rajagopalan A. et al.* Potential of circulatory procalcitonin as a biomarker reflecting inflammation among South Indian diabetic foot ulcers // *Journal of Vascular Surgery.* – 2018. – Vol.67, №4. – P. 1283-1291.
 56. *Van Asten S.A., Nichols A., La Fontaine J. et al.* The value of inflammatory markers to diagnose and monitor diabetic foot osteomyelitis // *International Wound Journal.* – 2017. – Vol.14, №1. – P. 40-45.
 57. *Xu J., Cheng F., Li Y. et al.* Erythrocyte sedimentation rate combined with the probe-to-bone test for fast and early diagnosis of diabetic foot osteomyelitis // *The International Journal of Lower Extremity Wounds.* – 2021. – Vol.20, №3. – P. 227-231.

УДК 615.246

*М.В. Виноградова, Е.М. Скворцова, В.В. Скворцов, А.А. Карчевский***СИНДРОМ ПОВЫШЕННОЙ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ И ЕГО
СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)***ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Кафедра внутренних болезней*

Реферат. Известно, что эпителиальная выстилка кишечника выполняет барьерную функцию, предотвращая попадание люминального содержимого (из просвета кишки) в ткани и органы. Нарушение барьерной функции кишечного эпителия приводит к проникновению через стенку кишечника токсинов, пищевых антигенов и микроорганизмов, что лежит в основе патогенеза различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний. В последние годы все больший интерес вызывает изучение роли микрофлоры кишечника в патогенезе синдрома повышенной эпителиальной проницаемости и регуляции барьерной функции кишечника. В данной статье подробно рассматривается препарат ребамипид. Препарат обладает комплексными протективными эффектами на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Уникальная особенность препарата ребамипид заключается в способности восстанавливать целостность плотных контактов в эпителии кишечника, благодаря чему он поддерживает нормальную барьерную функцию его стенки.

Ключевые слова: ребамипид, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, безопасность, эффективность, плотные контакты.

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости – это патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которая возникает вследствие развития аллергических реакций, аутоиммунных заболеваний и действия различных повреждающих факторов. В основе данного синдрома лежит процесс воспаления, которое вызывается и поддерживается внешними и внутренними факторами [3, 7, 9].

Защитные барьеры желудочно-кишечного тракта

Для обеспечения нормального функционирования желудочно-кишечного тракта, необходимо постоянное поддержание нормального функционирования барьерных систем кишечника. К этим барьерным си-

стемам относятся: физический, биохимический и иммунологический барьеры [9].

Физический барьер

Основу физического барьера кишечника составляет эпителиальный слой, общая площадь которого превышает 400 м². Эпителиальная выстилка кишечной стенки непрерывна. Механическое соединение клеток обеспечивается плотными контактами, через которые осуществляется парацеллюлярный транспорт веществ из полости кишечника в кровоток и лимфу. Парацеллюлярный транспорт обеспечивает проникновение через барьер воды, ионов, натрия, хлора, электролитов и солей, водорастворимых веществ массой до 20 кДа. Этот путь транспорта исключает проникновение бактерий.

Для транспорта жирорастворимых веществ существует внутриклеточный транспорт. Глубже по отношению к плотным контактам расположены связывающие зоны, состоящие из белков кадгеринов и катенинов, а также фиксированные с ними белки ZO (*zonula occludens*). Самый отдаленный компонент, десмосомы, состоит из белков десмоколлина и десмоглеина. Различия по функциям соединений просты: плотные контакты регулируют пропускную способность межклеточного пространства, а связывающие зоны и десмосомы обеспечивают фиксацию клеток между собой. Поэтому с клинической точки зрения в большей степени интерес представляют именно плотные контакты [3].

Пропускная способность плотных контактов зависит от состояния белков, преимущественно клаудина. В нормальном физическом состоянии проницаемость эпителия находится в гомеостатическом равновесии. При развитии патологии воз-

© М.В. Виноградова, Е.М. Скворцова, В.В. Скворцов, А.А. Карчевский

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

никает дисбаланс регулирующих субстанций, что изменяет проницаемость эпителия в сторону ее повышения.

Биохимический барьер

Усилению барьерных функций слизистой оболочки кишечника способствуют молекулы, обладающие антимикробным действием, в частности желчные кислоты и антимикробные пептиды. Эти соединения усиливают барьерную функцию эпителия и препятствуют прямому контакту люминального содержимого с тканями и органами. Количество микроорганизмов значительно увеличивается по мере продвижения от проксимальных отделов ЖКТ, где обнаруживается лишь небольшое количество бактерий, к дистальным. Антимикробные пептиды, продуцируемые представителями кишечной микрофлоры, включают α - и β -дефенсины, лектин С, кателицидины, лизоцим и кишечную щелочную фосфатазу.

Также в состав биохимического барьера входит слизь, которая продуцируется мукоцитами. Экспериментальные данные подтверждают, что отсутствие генов продукции слизи MUC 2 приводит к развитию диареи и достоверному снижению массы тела. При воспалительных заболеваниях, что подтверждено ограниченными данными, изменяется структура слизи [3].

Иммунологический барьер

Иммунологический барьер кишечника представлен одиночными лимфоидными фолликулами и пейеровыми бляшками – периферическими скоплениями лимфоидных клеток, расположенными в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки. Внутри фолликулов находятся различные иммунные элементы, включая В- и Т-лимфоциты, дендритные клетки и нейтрофилы, секретирующие цитокины и антитела в ответ на проникновение антигена. М-клетки участвуют в транцитозе антигенов из просвета кишечника к подлежащим иммунным клеткам [3].

При снижении барьерных механизмов кишечника происходит нарушение целостности его стенки, что ведет к повышению ее проницаемости и нарушению функций ЖКТ. Типовым процессом, развивающимся при действии внешних и внутренних факторов, является воспаление. Повышенная проницаемость при повреждении и воспалении может быть вызвана нарушением функции самих эпителиоцитов и активацией трансцеллюлярного транспорта.

В клинической практике врач сталкивается с некой последовательной сменой градаций или степеней нарушения прони-

цаемости эпителия. Наиболее выраженные эндоскопические признаки воспалительных изменений слизистой оболочки соответствуют значительным нарушениям проницаемости эпителия. В то же время отсутствие эндоскопических признаков воспаления у пациентов с функциональными нарушениями не исключает нарушенной проницаемости, а целый ряд исследований подтверждает повышение проницаемости эпителиального барьера у данной группы больных [7].

Наиболее наглядными являются исследования постинфекционного воспаления и развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника. По сравнению с контрольной группой здоровых людей проницаемость кишечника резко возрастает в период острой инфекции, затем к 12-й неделе постинфекционного периода снижается у выздоровевших. В то же время у пациентов с развившимся постинфекционным синдромом раздраженного кишечника повышенная проницаемость продолжает нарастать после элиминации возбудителя, превышая показатели острого инфекционного периода.

Схожая симптоматика наблюдается у пациентов с пищевой аллергией и пищевой непереносимостью. Исследования по пищевой аллергии, семейному анамнезу атопических заболеваний, повышению уровня иммуноглобулина Е и эозинофилии также подтверждают наличие повышенной проницаемости и нарушений плотных контактов. Обнаружено повышение проницаемости у таких людей при употреблении коровьего молока, пшеницы, дрожжей и сои.

Причины развития синдрома повышенной эпителиальной проницаемости

Множество просветных факторов и содержимое кишечной трубки оказывают влияние на проницаемость стенки, в том числе продукты питания и компоненты диеты, сложный состав микробиоты кишечника и желчные кислоты. Повышение кишечной проницаемости способствует проникновению большого количества веществ в подслизистый слой.

Рассматривая факторы, которые приводят к синдрому повышенной эпителиальной проницаемости, хочется отметить неблагоприятное влияние диетических факторов на эпителиальную проницаемость.

Состав кишечной микробиоты и барьерная функция кишечника зависят от

диетических предпочтений человека. Положительное влияние витамина D на функцию слизисто-эпителиального барьера кишечника основано на его регуляторном воздействии на экспрессию белков плотных контактов и клаудина. Инактивация транскрипции рецепторов витамина D приводит к развитию колита.

Диета с низким содержанием пищевых волокон провоцирует рост бактерий, нарушающих целостность слизистой оболочки кишечника, в частности *Akkermansia muciniphila* и *Bacteroides caccae*, что приводит к снижению толщины слизистого слоя.

Диета, богатая насыщенными жирами и сахарами, вызывает снижение популяции *Lactobacillus* и рост *Oscillibacter*, что приводит к повышению проницаемости межклеточного барьера в проксимальных отделах толстого кишечника и снижению экспрессии белка плотных контактов.

Также немаловажную роль в развитии воспаления кишечной стенки играют стрессорные факторы, в частности ожоговые поражения и длительное употребление алкоголя.

Повышение эпителиальной проницаемости, ассоциированной с ожоговым шоком, опосредовано увеличением активности киназы легких цепей миозина, приводящим к изменениям состояния актин-миозиновых комплексов и расширению плотных соединений между клетками кишечного эпителия.

Повреждение эпителиального барьера кишечника, вызванное систематическим употреблением алкоголя, опосредовано повышением секреции фактора некроза опухоли (ФНО) кишечными моноцитами и макрофагами кишечника, а также увеличением уровня энтероцитов, несущих ФНО-рецепторы типа I, что приводит к угнетению активности киназы легких цепей миозина.

В свою очередь была установлена роль инфекционных агентов в изменении свойств кишечного барьера. Так, например, грамотрицательные бактерии *Helicobacter pylori* способны напрямую взаимодействовать с белками плотных контактов, вызывая повышение проницаемости эпителия [9].

Исходя из всего вышесказанного, можно сделать вывод, что коррекция и профилактика рассмотренного синдрома имеют большую важность. Особое внимание стоит уделять пациентам с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, для чего были созданы современные препараты для коррекции этого патоло-

гического состояния. Вышеизложенные факторы повышают риски для пациентов кардиологического профиля, поскольку при повреждении кишечного барьера создаются условия для ускорения атерогенеза, развития провоспалительного состояния, в первую очередь в сосудистом ложе, и возникновения неблагоприятных сдвигов в липидном профиле крови.

Методы (способы) коррекции СПЭП

Коррекция СПЭП основывается на применении лекарственных средств, оказывающих гастро-энтеропротективный эффект. На российском рынке существует несколько препаратов с доказанной эффективностью, благоприятно воздействующих на ЖКТ. К ним относятся: ингибиторы протонной помпы (ИПП), в частности рабепразол, препараты висмута, пробиотики и ребамипид [4].

ИПП – антисекреторные препараты, инактивирующие мембранный фермент париетальных клеток желудка – H^+/K^+-ATP -Фазы, благодаря чему происходит снижение базальной и стимулированной секреции соляной кислоты. С целью коррекции СПЭП применяется рабепразол, обладающий антисекреторным эффектом, а также стимулирующий продукцию защитной слизи и муцина.

Еще один класс препаратов, применяющийся при данной патологии – препараты висмута. В России большое распространение получил трикалия трицитрат, действие которого основывается на образовании резистентной к кислоте пленке в зоне дефекта слизистой оболочки, путем образования хелатных соединений. Цитопротективный эффект обусловлен также защитой рецептора эпидермального фактора роста EGFR от гидролитического разрушения, стимуляцией простагландинов PG и образованием фосфолипидной слизи [5].

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые заселяют слизистую кишечника человека и приносящие ему пользу. Восстановление микрофлоры является фактором защиты кишечника от повреждающего влияния факторов агрессии и патогенов. Также, отмечено снижение активности СПЭП при приеме пробиотиков, вызванного провоспалительными цитокинами.

В современной практике широкое распространение получил препарат, оказывающий благоприятное воздействие на слизистую оболочку кишечника. Пре-

парат Ребамипид обладает комплексным протективным эффектом на всем протяжении ЖКТ. Ребамипид восстанавливает целостность плотных контактов в эпителии слизистой оболочки, благодаря чему он поддерживает нормальную барьерную функцию стенки кишечника [2].

Строение действующего вещества препарата Ребамипид

Если рассматривать строение действующего вещества препарата ребамипид, то оно представляет из себя оптически активную α -аминокислоту, производное 2(1H)-хинолинона. Впервые препарат появился в клинических рекомендациях в 1990 г. в Японии, в связи с чем к настоящему времени имеется длительный опыт его применения в реальной практике, равно как и широкая доказательная база эффективности и безопасности [1].

Механизм действия и фармакологические эффекты

После однократного перорального приема 100 мг ребамипида 27 здоровыми мужчинами препарат быстро всасывался: $C - 216 \pm 79$ нг/мл и $T - 2,4 \pm 1,2$ ч. Период полувыведения из плазмы составил $1,9 \pm 0,7$ ч. В исследованиях на животных ребамипид абсорбировался преимущественно из верхних отделов тонкой кишки путем пассивного транспорта. На всасывание препарата Ребамипид влияют доза, уровень кислотности в желудке и диета. При однократном пероральном приеме 100 мг ребамипида 10% введенной дозы выводится с мочой, остаток обнаруживается в кале в виде неактивных метаболитов [6].

Ребамипид обладает широким спектром плеiotропных влияний на уровне ЖКТ, среди которых индукция синтеза простагландинов и собственно слизи (муцинов) в слизистой оболочке кишечника, элиминация гидроксильных радикалов, подавление активации нейтрофилов, угнетение процессов воспаления в слизистой оболочке, регуляция активности апоптоз-ассоциированных генов, ингибирование нитрования тирозина, что способствует снижению выраженности оксидативного стресса и токсического действия на слизистую оболочку. Кроме того, ребамипид оказывает антиатеросклеротические и противовоспалительные эффекты в сосудистом ложе, благоприятно влияет на функцию эндотелия и проявляет активность в отношении регуляции состава микробиома кишечника.

Стоит отметить, что действие препа-

рата Ребамипид осуществляется на всех структурных уровнях оболочки кишечника. Так, на презептимальном уровне стимулируется образование слизи, на уровне эпителия восстанавливаются плотные контакты и ускоряются процессы регенерации клеточных элементов, на субэпителиальном уровне улучшается микроциркуляция в собственной пластинке слизистой оболочки.

Профилактика и лечение синдрома повышенной эпителиальной проницаемости

Было установлено, что ребамипид способствует восстановлению стенок ЖКТ уже на 10-й день. На фоне применения препарата Ребамипид наблюдалось значительное уменьшение индекса повреждения слизистой оболочки тонкого кишечника. После назначения ребамипида в кишечном эпителии произошло увеличение ($p < 0,05$) содержания матричных РНК ZO-1 и окклюдина, что указывает на стимуляцию восстановления плотных контактов, также возросла продукция простагландина E2, оказывающего комплексное протективное действие на слизистую оболочку, β -катенина, участвующего в процессах пролиферации энтероцитов, и циклооксигеназы. Следовательно, в данном исследовании препарат Ребамипид продемонстрировал способность восстанавливать структуру плотных контактов, а также стимулировать процессы регенерации слизистой оболочки ЖКТ [6].

Форма выпуска и способ применения

Формой выпуска препарата являются таблетки по 100 мг, покрытые пленочной оболочкой. Препарат применяют внутрь, по 1 таблетке 3 раза в сутки, запивая небольшим количеством жидкости. Курс лечения составляет 2-4 недели, в случае необходимости может быть продлен до 8 недель [8].

Безопасность

Препарат не обладает особенностями действия при первом приеме или при его отмене. Специальных мер предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата или препарата с истекшим сроком годности не требуется.

По данным большого рандомизированного многоцентрового контролируемого исследования, частота нежелательных реакций при приеме данного препарата не отличалась от плацебо, что свидетельствует о достаточной безопасности и возможности его использования в лечении функ-

циональных нарушений [1].

Выведение препарата

Элиминация препарата происходит в основном кишечником (около 90%), оставшаяся часть выводится почками (10%). Этот факт дает возможность назначения препарата Ребамипид пациентам с сопутствующими заболеваниями почек.

Было изучено применение препарата Ребамипид в составе традиционных схем терапии для пациентов с выявленным инфицированием *Helicobacter pylori*. Установлено, что эффективность эрадикационной терапии достоверно возрастает. Однако, реакции взаимодействия с другими лекарственными средствами не изучены.

Таким образом, исходя из имеющихся данных, можно утверждать, что в настоящее время увеличение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ и дисбаланс микробиома рассматриваются как триггер неблагоприятных событий на уровне целого организма, и в этих процессах ведущую роль играют нарушения структуры плотных контактов в эпителии желудочно-кишечного тракта, представленных на всем его протяжении. Современный подход к коррекции и профилактики нарушений целостности слизистой оболочки основывается на применении пациентами препарата Ребамипид. Мишенью данного препарата являются плотные контакты в эпителии желудочно-кишечного тракта. Эффект от препарата Ребамипид обеспечивается на всем протяжении кишечной стенки.

Отличительной особенностью ребамипида является не только уникальная способность воздействовать на экспрессию белков плотных контактов, но и широкий спектр плеiotропных эффектов как на уровне пищеварительной системы, так и на системном уровне: препарат обеспечивает комплексную защиту слизистой оболочки, стимулируя секрецию муцинов, обеспечивая элиминацию гидроксильных радикалов, активируя репарацию эпителия желудочно-кишечного тракта и способствуя улучшению микроциркуляции в подслизистом слое. Кроме того, ребамипид оказывает антиатеросклеротические и противовоспалительные эффекты в сосудистом ложе, благоприятно влияет на функцию эндотелия и проявляет активность в отношении регуляции состава микробиома кишечника [10]. Столь многообразные плеiotропные эффекты ребамипида позволяют рассматривать его в качестве перспективного препарата не только в гастроэнтерологической практике, но и

при ведении коморбидных пациентов кардиологического профиля.

M.V. Vinogradova, E.M. Skvortsova, V.V. Skvortsov, A.A. Karchevsky

THE SYNDROME OF INCREASED EPITHELIAL PERMEABILITY AND ITS MODERN PHARMACOLOGICAL CORRECTION (CLINICAL LECTURE)

Abstract. *The epithelial lining of the intestine performs a barrier function, preventing the entry of luminal contents (from the lumen of the intestine) into tissues and organs. Violation of the barrier function of the intestinal epithelium leads to the penetration of toxins, food antigens and microorganisms through the intestinal wall, which underlies the pathogenesis of various inflammatory and autoimmune diseases. In recent years, there has been increasing interest in studying the role of intestinal microflora in the pathogenesis of the syndrome of increased epithelial permeability and regulation of intestinal barrier function. This article discusses in detail the drug Rebagid (PRO.MED.CA, Prague a.o.; Czech Republic), the active substance of which is rebamipid. The drug has complex protective effects throughout the gastrointestinal tract. A unique feature of the drug Rebagid is the ability to restore the integrity of tight contacts in the intestinal epithelium, so that it supports the normal barrier function of its wall.*

Key words: *rebagit, syndrome of increased epithelial permeability, safety, effectiveness, tight contacts.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Д.Н., Кулиева А.К. Механизмы действия ребамипида: систематизация литературных данных // *Consilium medicum*. – 2020. – Т.22, №8. – С. 41-45.
2. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии // *Терапевтический архив*. – 2020. – №12. – С. 97-104.
3. Андреев Д.Н., Ульяновкина Е.В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости при органических заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта: систематизация литературных данных // *Consilium medicum*. – 2021. – Т.23, №5. – С. 422-427.
4. Ардатская М.Д., Масловский Л.В., Зверков И.В. Коррекция нарушений микробиоты кишечника при хроническом панкреатите // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2021. – №11(195). – С. 5-11.
5. Викторова И.А., Трухан Д.И., Иванова Д.С. Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированных энтеропатий // *Медицинский*

- совет. – 2020. – №5. – С. 29-39.
6. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени // Терапевтический архив. – 2020. – №92(2). – С. 104-111.
7. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – №8(192). – С. 5-117.
8. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Никогосян А.А. Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта литературный обзор // Медицинский совет. – 2016. – №19. – С. 88-94.
9. Симаненков В.И., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т.20, №1. – С. 121-278.
10. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в развитии сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний: теоретические и практические аспекты применения ребамипида // Фарматека. – 2021. – Т.28, №5. – С. 115-126.