

Научный центр «LJournal»

Рецензируемый научный журнал

ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

№110, Июнь 2024
(Часть 11)



Самара, 2024

T33

Рецензируемый научный журнал «Тенденции развития науки и образования» №110, Июнь 2024 (Часть 11) - Изд. Научный центр «LJournal», Самара, 2024 - 232 с.

doi: 10.18411/trnio-06-2024-p11

Тенденции развития науки и образования - это рецензируемый научный журнал, который в большей степени предназначен для научных работников, преподавателей, доцентов, аспирантов и студентов высших учебных заведений как инструмент получения актуальной научной информации.

Периодичность выхода журнала – ежемесячно. Такой подход позволяет публиковать самые актуальные научные статьи и осуществлять оперативное обнародование важной научно-технической информации.

Информация, представленная в сборниках, опубликована в авторском варианте. Орфография и пунктуация сохранены. Ответственность за информацию, представленную на всеобщее обозрение, несут авторы материалов.

Метаданные и полные тексты статей журнала передаются в наукометрическую систему ELIBRARY.

Электронные макеты издания доступны на сайте научного центра «LJournal» - <https://ljournal.org>

© Научный центр «LJournal»
© Университет дополнительного
профессионального образования

УДК 001.1
ББК 60

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Черноятов Александр Михайлович

Кандидат экономических наук, Профессор

Царегородцев Евгений Леонидович

Кандидат технических наук, доцент

Пивоваров Александр Анатольевич

Кандидат педагогических наук

Малышкина Елена Владимировна

Кандидат исторических наук

Ильященко Дмитрий Павлович

Кандидат технических наук

Дробот Павел Николаевич

Кандидат физико-математических наук, Доцент

Божко Леся Михайловна

Доктор экономических наук, Доцент

Бегидова Светлана Николаевна

Доктор педагогических наук, Профессор

Андреева Ольга Николаевна

Кандидат филологических наук, Доцент

Абасова Самира Гусейн кызы

Кандидат экономических наук, Доцент

Попова Наталья Владимировна

Кандидат педагогических наук, Доцент

Ханбабаева Ольга Евгеньевна

Кандидат сельскохозяйственных наук, Доцент

Вражнов Алексей Сергеевич

Кандидат юридических наук

Ерыгина Анна Владимировна

Кандидат экономических наук, Доцент

Чебыкина Ольга Альбертовна

Кандидат психологических наук

Левченко Виктория Викторовна

Кандидат педагогических наук

Петраш Елена Вадимовна

Кандидат культурологии

Романенко Елена Александровна

Кандидат юридических наук, Доцент

Мирошин Дмитрий Григорьевич

Кандидат педагогических наук, Доцент

Ефременко Евгений Сергеевич

Кандидат медицинских наук, Доцент

Шалагинова Ксения Сергеевна

Кандидат психологических наук, Доцент

Катермина Вероника Викторовна

Доктор филологических наук, Профессор

Полицинский Евгений Валериевич

Кандидат педагогических наук, Доцент

Жичкин Кирилл Александрович

Кандидат экономических наук, Доцент

Пузыня Татьяна Алексеевна

Кандидат экономических наук, Доцент

Ларионов Максим Викторович

Доктор биологических наук, Доцент

Афанасьева Татьяна Гавриловна

Доктор фармацевтических наук, Доцент

Байрамова Айгюн Сеймур кызы

Доктор философии по техническим наукам

Лыгин Сергей Александрович

Кандидат химических наук, Доцент

Заломнова Светлана Петровна

Кандидат педагогических наук, Доцент

Биймурсаева Бурулбубу Молдосалиевна

Кандидат педагогических наук, Доцент

Радкевич Михаил Михайлович

Доктор технических наук, Профессор

Гуткевич Елена Владимировна

Доктор медицинских наук

Матвеев Роман Сталинарьевич

Доктор медицинских наук, Доцент

Шамутдинов Айдар Харисович

Кандидат технических наук, Профессор

Найденов Николай Дмитриевич

Доктор экономических наук, Профессор

Романова Ирина Валентиновна

Кандидат экономических наук, Доцент

Хачатурова Карине Робертовна

Кандидат педагогических наук

Кадим Мундер Мулла

Кандидат филологических наук, Доцент

Григорьев Михаил Федосеевич

Кандидат сельскохозяйственных наук

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ XV. МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ	8
Агафонова Е.А., Фазлова И.Х., Радайкина О.Г., Гуранова Н.Н. Особенности течения инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста.....	8
Ананьев Г.В. Регуляция кровотока в работающих мышцах за счет физиологического механизма симпатолитизиса.....	11
Анненкова В.С., Кудряшова К.О. Артериальная гипертензия у лиц с ожирением.....	17
Артамонова А.А., Карякина А.Е. Патофизиология аномалий развития мюллеровых протоков у женщин.....	21
Ахадова А.Т., Хорошева Е.В., Ядигарова Э.Х., Даниловцева А.В. Синдром Жильбера. Роль препарата Урсосана в лечении данного заболевания.....	25
Бачурина О.И. Неорганическое функциональное расстройство слуха у детей.....	28
Беляев А.Н., Бояркин Е.В., Логашин Е.И., Логашина Е.С. Лапароскопическая технология моделирования обратимой механической желтухи на мелких лабораторных животных.....	32
Бердинская Ю.К., Попугайло М.В. Нарушения полового созревания у подростков.....	36
Бергова О.И., Минаева Д.А., Писарева С.Н. Роль <i>Porphyromonas gingivalis</i> в патогенезе пародонтита и его связи с системными заболеваниями.....	43
Бокарева У.Р., Гамзаева Н.Н., Макеева А.В. Воспалительные заболевания на слизистой оболочке ротовой полости: стоматиты.....	48
Бокарева У.Р., Гамзаева Н.Н., Макеева А.В. Микрофлора полости рта: её роль и значение на примере <i>Helicobacter pylori</i>	51
Гронь И.А., Кириллова Е.А., Мутье Е.А., Кадников Л.И., Изможерова Н.В. Влияние полиморфизма карбоксилэстеразы-1 (CES1) на метаболизм клопидогрела.....	54
Гудаева Т.Г., Фоминова Г.В., Тюрина Е.П. Некоторые аспекты акушерской тактики при фетальной макросомии.....	59
Гуцол М.В., Фертикова Н.С. Биохимические основы применения лекарственных препаратов (на основе эдта) при распломбировке корневых каналов.....	63
Дербушева Е.А., Плисковская А.А., Попугайло М.В. Эффективность терапии препаратами железа у пациентов с железорезистентной железодефицитной анемией.....	66
Думаневич А.С., Кошелева А.А., Титова Л.А., Толстых Е.М., Маркс С.И., Ищенко Н.В., Гончарова А.Ю., Баранов И.А., Иванова А.С., Грицай А.А., Бавыкин Д.В. Лучевые методы визуализации в диагностике дилатационной кардиомиопатии, спровоцированной COVID-19.....	71
Ефремова В.О., Канаев П.М. Характерные особенности malt-лимфомы желудка.....	75
Зайдуллин И.И., Каримова Л.К. Условия труда и состояние стоматологического здоровья работников химической отрасли экономики (обзор литературы).....	78
Зайцева К.Р., Гаврилова К.С., Шарапов А.С. Сравнение рисков применения тикагрелора и клопидогрела в двойной антиагрегантной терапии у пациентов с критической ишемией нижних конечностей в послеоперационном периоде.....	82
Зерчанинова Е.И., Демина С.А., Носовская С.А., Седойкина Ю.А. Инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий, как следствие применений анаболических стероидов.....	84

Камбаров А.О., Королев А.А., Гурченкова М.А., Каде М.А. Зеленин И.В. Пасько Д.А. Киселев В.А. Цифровая трансформация данных в нутрициологии	88
Каримова Л.К., Шаповал И.В., Мулдашева Н.А., Бейгул Н.А., Ильина Л.А., Волгарева А.Д. Оценка вредных производственных факторов на рабочих местах работников, занятых добычей рудных полезных ископаемых	95
Колотыгина А.Г., Коротыч О.В., Попугайло М.В. Внезапная сердечная смерть: патогенетические механизмы и принципы морфологической диагностики	98
Коптякова Е.А., Байматова Ш.А., Попугайло М.В. Беременность в период угасания репродуктивной функции женщины	102
Крохалев А.В., Лазарев А.Ю., Фертикова Н.С., Вилкова И.В. Рассмотрение биохимических основ изменения уровня тромбоцитов у пациентов перенесших интрамедулярный остеосинтез бедренной кости	108
Кубанычова А.К., Сатыбалдиев Д.С., Абдыраева Б.Р., Турусбекова А.К., Тайкараева А.И., Омурзак О.Ж., Мухаммадзиё В. Эпидемиологическая характеристика бруцеллеза в г. Ош Кыргызской Республики	112
Куделько П.А., Капралов А.И., Фертикова Н.С., Даниловцева А.В. Изменение показателей натрия и калия при COVID-19	116
Лунёва Е. А., Аносова С.Р., Трофимова С.С. Особенности воздействия препаратов, улучшающих когнитивные функции, у студентов медицинского вуза	119
Мезенцева Э.А., Лидохова О.В. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных, перенёсших асфиксию	125
Мухомедзянова С.В. Лабораторные методы исследования при осложнениях после замены тазобедренного сустава (Обзор литературы)	128
Никонова Д.С., Привалова В. А., Александрова А.Д. Роль стресса в патогенезе сахарного диабета	134
Осипова А.А., Даниловцева А.В. ¹ Исследование показателей мочевины и трансаминаз в плазме крови у беременных с гестационным сахарным диабетом	138
Паршина В.А., Макеева А.В. Изменения вкусовой чувствительности у лиц, переболевших COVID-19	141
Проскурнина В.Р., Попугайло М.В. Синдром Бругада в практике врача-педиатра	144
Рыжова К.В., Миних А.В., Попугайло М.В. Современные взгляды на патогенез миеломной нефропатии и принципы ее диагностики	147
Семена А.А., Дронов Б.В., Курдаев А.А. Прогнозирование загрязнения воздуха Санкт-Петербурга в зависимости от количества автотранспорта с применением метода искусственного интеллекта	152
Силаева А. М., Леонтьев Л. Д., Маклакова И.Ю. Возвращение к эффекту варбурга в честь столетия открытия: ретроспективный анализ его исторического значения и современная оценка	157
Симонова В.М., Курбанова Д.Р., Александрова А.Д. Взаимосвязь инсулинорезистентности и синдрома поликистозных яичников	162
Слукина И.Ю., Чернецова А.Д., Гаврилова К.А. Фиброз печени: этиология, аспекты механизмов развития и роль синусоидальных клеток. Механизмы действия и значение гепатопротекторов в лечении фиброгенеза в печени	165
Степанова М. Э., Лебедева А. Э., Каминская Л.А., Ворошилина Е.С. Ферментативная активность и ультразвуковое исследование печени на фоне дисбиоза кишечника	174

Стримбину А.К., Ваулина Т.А., Фертикова Н.С. Биохимические аспекты нарушенный состояния полости рта у беременных женщин	180
Сырецких Ф.А., Суховерхова К.М., Лидохова О.В., Ануфриева Е.И. Ангина как одна из причин возникновения острого аппендицита	182
Титова Л.А., Грицай А.А., Толстых Е.М. Маркс С.И., Ищенко Н.В., Бавыкин Д.В. Гончарова А.Ю., Баранов И.А., Иванова А.С. Возможности лучевой диагностики при экзостозной хондродисплазии сложной анатомической локализации.....	185
Тиунова И.Н., Овчаренко О.П., Надейкина О.С. Применение биодентина в стоматологии детского возраста	189
Топузиди А.К.¹, Елышев В.К.¹, Гаврилова К.А.¹, Плотникова М.А.² Диагностика панлобулярной эмфиземы лёгких, рассмотренная на клиническом случае	191
Фаттахов В. В., Максумова Н.В. Инновационные преформированные факторы в реабилитации лиц экстремальных профессий	194
Шаповал И.В., Каримова Л.К., Мулдашева Н.А. Бейгул Н.А., Ильина Л.А., Волгарева А.Д. Профилактика внезапной смерти от общих заболеваний на рабочем месте.....	200
Шонасратова З.О., Радынова С.Б., Зиновьев Е.В. Анализ контрацептивного поведения женщин в республике Мордовия.....	202
РАЗДЕЛ XVI. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ	207
Евсеева Е.А., Подловченко Ю.В., Лунева Е.А. Оценка населением эффективности обезболивающих препаратов	207
Суховерхова К.М., Лунёва Е.А., Дядина К.С., Чечельницкая А.И. Применение психотропных средств в качестве премедикации на стоматологическом приёме	211
РАЗДЕЛ XVII. ПИЩЕВАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ	216
Кизимов А.П. Роль ферментации в производстве пищевых продуктов из отходов рыбоперерабатывающей отрасли.....	216
Мухаметшина И.И., Апокина К.В. Перспектива развития рынка без сахарной продукции	222
Сурина О.В., Павловна Я.С. Санитарный контроль. Источники загрязнения молока	224

РАЗДЕЛ XV. МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Агафонова Е.А., Фазлова И.Х., Радайкина О.Г., Гуранова Н.Н.

Особенности течения инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста

*Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет имени Н.П. Огарёва
(Россия, Саранск)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-577

Аннотация

Особенности течения инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста остаются большой проблемой и требуют особого внимания с точки зрения диагностики и лечения. В статье рассмотрены особенности течения инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста, поступивших в кардиологическое отделение №2 ГБУЗ РМ «МРЦКБ» с ОКС. Представленное исследование демонстрирует высокую коморбидность пожилых пациентов и позднюю обращаемость за медицинской помощью.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, пожилой и старческий возраст, коморбидность.

Abstract

The peculiarities of the course of myocardial infarction in elderly and senile patients remain a big problem and require special attention from the point of view of diagnosis and treatment. The article considers the features of the course of myocardial infarction in elderly and senile patients admitted to the cardiology department №2 of the GBUZ RM "MRTSKB" with OKS. The presented study demonstrates the high comorbidity of elderly patients and late access to medical care.

Keywords: myocardial infarction, elderly and senile age, comorbidity.

На протяжении последних лет лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности населения занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Самый серьезный процент в структуре ССЗ составляет смерть от ИБС или острого ИМ [1]. В значительной степени это обусловлено сохраняющимися высокими уровнями заболеваемости и смертности от ССЗ среди лиц пожилого возраста, для которых ИБС является доминирующей причиной смерти, а также инвалидизации [2]. По статистическим данным, средний возраст скончавшихся от ишемической болезни сердца (ИБС) составляет 73,6 лет, при этом 50% пациентов приходится на возрастную категорию 70-79 лет [3]. Важно подчеркнуть, что большая часть клинических исследований фокусируется на аудитории среднего возраста (45-60), тем самым исключая пациентов пожилых лет.

Цель исследования – изучить особенности течения инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных больных, получавших лечение в кардиологическом отделении №2 ГБУЗ РМ «МРЦКБ» по поводу ОКС в течение 2023 года. Критерий включения пациентов в исследование: пациенты с ОКС пожилого и старческого возраста.

Результаты исследования и их обсуждение. Проанализировано 243 историй болезней. У всех больных диагноз был подтвержден с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования.

Аналізу подвергнуты следующие факты:

1. Пол и возраст пациентов
2. Результаты ЭКГ (ОКС с подъемом сегмента ST, ОКС без подъема сегмента ST)
3. Время до вызова бригады СП

4. Наличие сопутствующей патологии
5. Клинические проявления в дебюте ОКС
6. Маркеры некроза
7. Формирование зубца Q на ЭКГ
8. Сроки выполнения и результаты КАГ
9. Функция почек (СКФ) на фоне ИМ
10. Выраженность локальных нарушений сократимости
11. Глобальная сократимость левого желудочка на фоне ИМ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью стандартных методов вариационной статистики с расчетом средних величин и ошибок репрезентативности.

Обследованная группа состояла из 243 человек, из которых 180 пожилого возраста, что составляет 74%, и 63 старческого возраста, что составляет 26%. Средний возраст составил $70,4 \pm 5,1$ лет.

В группе оказалось 148 мужчин, что составляет 61%, и 95 женщин, что составляет 39%.

В обследуемой группе ОКС с подъемом сегмента ST был диагностирован у 205 человек, что составляет 84%, а ОКС без подъема ST – у 38 человек, что составляет 16%.

В обследуемой группе пациентов, обратившихся за помощью в первые 2 часа после начала заболевания, было 57 человек, что составляет 24%, в первые сутки – 144 человека, что составляет 59%, а обратившихся позднее суток – 42 человека, что составляет 17%.

69 человек в обследуемой группе имели сахарный диабет в качестве сопутствующего заболевания, что составляет 28% от общей выборки, а 236 пациентов имели артериальную гипертензию в качестве сопутствующего заболевания, что составляет 97% всех исследуемых.

31 пациент, что составляет 13%, в обследуемой группе имели атипичную клиническую картину в дебюте ОКС (астматический вариант начала - одышка, сопровождающаяся влажными хрипами в легких), в отличие от остальных 212 человек, что составляет 87%, которые имели в дебюте жгучие боли за грудиной, с иррадиацией влево, не купирующиеся нитроглицерином.

Мы проанализировали уровни маркеров некроза миокарда в обследованной группе. Установлено, что тропонин T был повышен у 223 человек, что составляет 92% от 243 исследуемых, а у 20 он был в норме, что составляет 8%. Что касается МВ-КФК, то у 114 пациентов он был повышен, что составляет 47% от 243 исследуемых, а у 129 в норме, что составляет 53%.

Формирование патологического зубца Q на ЭКГ отмечено у 29 пациентов из 243, что составляет 12%, а у 214 зубец Q не сформировался, что составляет 88%.

В обследуемой группе при проведении анализа было выяснено, что 224 пациентам была проведена КАГ, что составляет 92% от общего количества исследуемых, а ЧКВ было проведено 158 людям, что составляет 65% от общего количества исследуемых.

При изучении СКФ в обследованной группе было обнаружено её снижение у всех пациентов пожилого и старческого возраста с ИМ (100% случаев).

При изучении результатов ультразвукового исследования сердца локальные нарушения сократимости обнаружены у 233 пациентов (96% случаев). Наибольшая частая локализация гипо-/акинеза – нижние, нижне-боковые сегменты на базальном, среднем и верхушечном уровнях.

При анализе глобальной сократимости левого желудочка выяснено, что только в 33% случаев (79 пациентов) фракция выброса левого желудочка была сохранной (50% и более), в 43% (104 пациента) – промежуточной (от 40% до 49%), в 24% случаев (60 человек) – низкой.

В 3% случаев (6 пациентов) развилась острая аневризма ЛЖ передне-перегородочной верхушечной локализации.

Кроме того, в 100% случаев наблюдалась диастолическая дисфункция ЛЖ.

Заключение. В обследованной группе пациентов кардиологического отделения №2 ГБУЗ РМ «МРЦКБ», перенесших ИМ в 2023 году, больных пожилого возраста было больше, чем старческого (74% против 26%), при этом мужчины страдали этой патологией чаще, чем женщины (61% против 39%). Это согласуется с многочисленными статистическими данными, свидетельствующими о том, что атеросклероз, являющийся основной причиной ИМ, выявляется у мужчин в 3-4 раза чаще, чем у женщин, что обусловлено гендерной предрасположенностью к данному заболеванию.

Пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST было гораздо больше пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (84% против 16%). Известно, что ОКС с подъемом ST чаще сопровождается тяжелыми органическими поражениями сердца, чаще приводит к обширному инфаркту с формированием зубца Q в последующем, стремительно прогрессирующему процессу деструкции кардиальных структур. Восстановление и прогноз у таких пациентов гораздо хуже.

Также необходимо отметить, что временной интервал от начала болевого синдрома до вызова бригады СМП у большинства обследованных пациентов (76% случаев) был большим, что может быть связано со стертой клинической картиной ИМ в дебюте и старческой астенией.

Пациенты старческого и пожилого возраста с кардиоваскулярной патологией, как правило, коморбидны, что ухудшает прогноз и утяжеляет течение заболевания. Наши результаты согласуются с этими литературными данными. Так, АГ в сопутствующем диагнозе имели 97% пациентов, СД - 28% пациентов, скорость клубочковой фильтрации была снижена у всех пациентов (100% случаев).

Вероятность развития осложнений ИМ у пациентов пожилого и старческого возраста выше, чем у людей молодого и среднего возраста. В нашей группе пациентов острая аневризма левого желудочка развилась в 3% случаев.

В нашем исследовании практически все пациенты (92% случаев) были подвергнуты КАГ и в 62% случаев пациентам было выполнено ЧКВ со стентированием проблемного сосуда. Своевременно проведенное ЧКВ значительно повышает выживаемость пациентов и улучшает прогноз заболевания.

В связи с особенностями течения ИМ у пациентов пожилого и старческого возрастов, необходимо тщательное наблюдение за такими пациентами с целью своевременной диагностики сосудистой катастрофы. Контроль должен осуществляться не только медицинской службой, но и членами семей пациентов и социальными работниками.

1. Иванов Д.О. Заболевания сердечно-сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы / Д.О. Иванов, В.И. Орел, Ю.С. Александрович и др. // Медицина и организация здравоохранения. — 2019. — № 2. — С. 4-12.
2. Прогнозирование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста (по данным 5-летнего проспективного клинико-эпидемиологического исследования) / Тукиш О.В. // 14.01.05 кардиология— 2018. — С. 3.
3. Ишемические болезни сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти/ И.В. Самородская, Т.К. Чернявская, Е.П. Какорина [и др.] // Российский кардиологический журнал. -2022.- №27(1).- С. 22-28
4. Особенности течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных пожилого и старческого возраста/ О.А. Осипова, В.В. Букатов // Журнал «Научные результаты биомедицинских исследований» 2020;6(3): С.402-416
5. Влияние коморбидной патологии и клинико-прогностических факторов на исходы инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста/ М.А. Чичкова, Б.Г. Завьялов, Ю.М. Чичков, О.С. Козлова, А.М. Чичков, Г.М. Кадиев// Журнал «Астраханский медицинский журнал» 2019 С. 101-107

Ананьев Г.В.

Регуляция кровотока в работающих мышцах за счет физиологического механизма симпатолитизисаАО "ФАРМСТАНДАРТ"
(Россия, Москва)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-578

Аннотация

При работе мышц происходит многократное увеличение кровотока в артериальных сосудах сокращающихся мышц. Этот механизм регуляции известен более ста лет и был представлен как рабочая мышечная гиперемия, в зарубежной литературе он известен под названием симпатолитизис. Но до настоящего времени существует множество гипотез рабочих механизмов феномена рабочей мышечной гиперемии, возможно, каждая из них играет свою роль в регуляции симпатолитизиса. Исследование механизма симпатолитизиса имеет как фундаментальный научный характер, так и практический интерес в физиологии регуляции системного артериального давления. Этим проблемам и посвящен данный научный обзор литературы.

Ключевые слова: рабочая мышечная гиперемия, симпатолитизис, артерии, адренорецепторы

Abstract

When muscles work, there is a multiple increase in blood flow in the arterial vessels of the contracting muscles. This regulatory mechanism has been known for more than a hundred years and was presented as working muscle hyperemia; in foreign literature it is known as sympatholysis. But to date, there are many hypotheses about the working mechanisms of the phenomenon of working muscle hyperemia, perhaps each of them plays its role in the regulation of sympatholysis. The study of the mechanism of sympatholysis has both a fundamental scientific nature and practical interest in the physiology of the regulation of systemic blood pressure. This scientific review of the literature is devoted to these problems.

Keywords: working muscle hyperemia, sympatholysis, arteries, adrenergic receptors

Введение. Любая физическая активность человека сопровождается серьезными изменениями в гемодинамике, распределении крови между тканями и органами, интенсивности метаболизма. Так при интенсивной мышечной работе потребление кислорода (показателя активности метаболизма) возрастает более чем в 10 раз с 250 мл/мин до более чем 3000 мл/мин у тренированных людей [1]. Полезную работу совершают мышцы за счет энергии, получаемой при окислении энергетических субстратов (глюкоза и гликоген для мышечной ткани, жирные кислоты для миокарда), что обуславливает возрастающие требования к кровоснабжению мышц для их обеспечения кислородом, субстратом [2], а также выведения продуктов распада, метаболитов. При этом, кровоснабжение мышечной ткани может увеличиваться с 1200 мл/мин до более 20000 мл/мин, составляя при этом до 88% от объема циркулирующей крови [1], а доставка O₂ непосредственно мышцам увеличиваться до 80 раз [3]), и это несмотря на усиленную эфферентную симпатическую активацию.

Особое функциональное состояние сосудов мышц, благодаря которому в условиях возбуждения симпатической нервной системы, возрастания концентрации прессорных гормонов адреналина и норадреналина, кровоснабжение мышц увеличивается в десятки раз, называется мышечная гиперемия (МГ), также известная в англоязычной литературе как симпатолитизис.

Само явление мышечной гиперемии описано еще в конце XIX века [4-6], активные исследования проводили в 60-80-е годы XX века [7-11], и продолжают до сих пор на новом

этапе с применением современных методов и широкого использования ЭВМ [12-16]. Но механизм данного феномена длительное время оставался невыясненным.

Ранее выдвигались различные теории, объясняющие механизм развития мышечной гиперемии. Среди них можно отметить влияние продуктов распада на сосудистый тонус (молочная кислота [6], CO₂), закисления крови, взаимодействия мышечных филаментов с артериолами [17], гистохимическая теория [9-10], локальной температуры [18]. Но все они оказывались несостоятельными.

Значительный прорыв произошел после открытия так называемого X-фактора – закиси азота (NO) [19-22].

Тем не менее, выделение мощного вазодилатора NO в сокращающихся мышцах не смогло полностью обосновать явление симпатолитизиса [23].

Очевидно, что в основе развития симпатолитизиса лежит несколько механизмов действия, взаимодополняющих друг друга при различных условиях, и способных в определенной степени компенсировать утрату эффективности одного из них.

Методы исследования и результаты обзора литературы. Попробуем представить схематичную модель развития МГ на основании доступных результатов исследований, опубликованных в биомедицинских и библиографических базах данных pubmed.com, scholar.google.com., elibrary.ru, cyberleninka.ru. Ключевыми словами для поиска являлись: smooth muscles contraction, epinephrine, norepinephrine, α 2-AR, α 1-AR, blood flow regulation, prostaglandin, nitric oxide, EDHF, symphatholysis, мышечная гиперемия.

Всякая активная мышечная деятельность сопровождается активацией симпатической нервной системы (СНС), в результате чего увеличивается выделение норадреналина в постсинаптических ганглиях, с преимущественной активацией альфа1-адренорецепторов (α 1-AR). α 1-AR, так же, как и другие подвиды AR есть во всех сосудах [24], но большее их количество отмечено в сосудах кожи, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек [25]. Также, при симпатической активации возрастает выделение из хромафинных клеток надпочечников адреналина (75%) и в меньшей степени норадреналина (около 25%) в кровотоки [26]. Воздействие гормонов на внесинаптические α 2-AR (главным образом) и постсинаптические α 1-AR (в меньшей степени) в сосудах кожи, ЖКТ усиливает их вазоконстрикцию. Стимуляция AR в почках также снижает почечный кровоток, а возбуждение β 1-AR почек усиливает выделение ренина. Активация СНС и увеличение концентрации адреналина и норадреналина в крови через воздействие на β 1-AR сердца оказывает положительное инотропное и хронотропное действие на миокард [27].

В результате описанных выше изменений в СНС происходит централизация кровообращения, усиливается работа сердца, возрастает минутный объем кровообращения (МОК) [1].

Параллельно в части сосудов развивается вазодилатация. Описаны явления симпатического ускользания, миоэндотелиальной обратной связи и симпатолитизис. Эффект симпатического ускользания заключается в уменьшении вазоконстрикторной реакции в ответ на длительное действие агониста AR, носит ограниченный характер [28]. Эффект миоэндотелиальной обратной связи описан в резистивных артериолах, в эндотелии которых под действием активации СНС или агониста AR развивается гиперполяризация мембраны, опосредованная активацией инозитол трифосфат – Ca²⁺-активируемых K⁺-каналов (IKCa), что снижает реакцию сужения сосудов [29], [28]. Но влияние данного эффекта также ограничено [28].

Главным механизмом, обеспечивающим вазодилатацию сосудов в мышцах и увеличение кровотока в условиях сокращающейся мышечной ткани на фоне симпатической активации, является мышечная гиперемия (симпатолитизис). Однако, стоит отметить, что не всякая физическая нагрузка сопровождается симпатической активацией: изометрические упражнения с нагрузкой до 20% от максимальной сопровождаются уменьшением активности симпатического нерва (MSNA), в то время как увеличение нагрузки до 50% от максимальной приводит к увеличению активности MSNA [30]. При этом, степень выраженности мышечной

гиперемии увеличивается при возрастании интенсивности нагрузки (сокращении времени отдыха между мышечными сокращениями [31-32]), увеличении метаболизма [33]. Таким образом, афферентация от мышечной нагрузки различной интенсивности [34] модулирует формирование симпатико-парасимпатической коактивации с различными параметрами [35]. Факторами, определяющими эти взаимоотношения являются: стимуляция барорецепторов [36], хеморецепторов [37], периферических опиоидных рецепторов в мышцах [38].

Возможно, одним из пусковых факторов является гидродинамический удар крови (давление крови, напряжение сдвига), который через возбуждение рецепторов TRPP2, TRPA1 активирует Ca^{2+} -сигнальный путь с последующим увеличением продукции eNOS закиси азота [39-40]. Под действием NO и АТФ, выделяемой эритроцитами со сниженным содержанием HbO₂, развивается явление проводной вазодилатации [41], в основе которой лежит проводная эндотелий-зависимая гиперполяризация гладкомышечных клеток сосудов [42], развивающаяся вследствие активации Ca^{2+} -зависимых калиевых каналов малой (SKCa) [43] и средней проводимости в местах контакта между эндотелиальными клетками и миоэндотелиальными контактами (MEP) соответственно [43]. Возрастание количества ионов K^{+} в области MEP активирует K^{+} -каналы внутреннего выпрямления (K_{ir}), что усиливает гиперполяризацию [44]. Гиперполяризация гладких мышечных клеток (ГМК) сосудов делает их менее восприимчивыми к симпатической активации.

Сигнальный путь NO включает активацию eNOS, выделение NO, диффузию в клетку, активацию фермента растворимой гуанилатциклазы (sGC) в ГМК, превращение гуанозинтрифосфата в циклический гуанозинмонофосфат (cGMP) [45], активацию протеинкиназы G (PKG), фосфорилирование клеточных мишеней (фосфорилированная легкая цепь миозина pMLC) за счет снижения внутриклеточных концентраций Ca^{2+} [46]. Влияние pNOS на развитие мышечной гиперемии ограничено [47]. Факторами, модулирующими эффективность данного компонента симпатолитизиса являются пол (у самок более выражен) [48-49], в частности концентрация эстрогена (половые различия нивелируются в постменопаузе) [49], воспаление (снижается) [50], питание (нитраты [31, 51], витамины С [50], D3 [52]).

Сигнальный путь АТФ включает активацию TRPC Ca^{2+} мембранных белков с участием в генерации токов Ca^{2+} -пульсаров в MEP за счет запасающего входа ионов кальция [42, 53].

Исследования на животных с нокаутом генов eNOS и COX1 [54] выявили также наличие эндотелий зависимого фактора вазодилатации (EDHF), который компенсировал отсутствие NO у самок, но не у самцов. Данные указывают, что его активность также опосредуется через увеличение проводимости Ca^{2+} -зависимых K^{+} -каналов с развитием гиперполяризации и расслабления ГМК [55], а также, что он не является главным компонентом развития симпатолитизиса [15].

Другим фактором является сосудорасширяющий простагландин [56]. Его выделение, также, как и NO увеличивается при гипоксии [56]. Блокада выделения NO и PG вызывает уменьшение выраженности симпатолитизиса приблизительно на 30% [57], что указывает на связь этих компонентов (оба стимулируются аденозином), но не на их определяющую роль в развитии мышечной гиперемии.

Выше было отмечено, что NO усиливает гиперполяризацию ГМК сосудов [41-42]. В самих клетках NO вызывает десенситизацию к Ca^{2+} -сигнальному пути, уменьшение внутриклеточной концентрации ионов кальция и открытие калиевых каналов. Блокада Na^{+}/K^{+} -АТФазы вызывает 50% уменьшение эффективности мышечной гиперемии [58]. Таким образом, мы можем предполагать, что примерно половина эффекта симпатолитизиса обусловлена миоэндотелиальной гиперполяризацией, связанной с изменением проводимости Ca^{2+} и K^{+} -каналов [28, 42], а другая половина реализуется под действием NO, PG, EDHF, которые в некоторой степени могут компенсировать действие друг друга (по крайней мере у самок) и ведут к усилению гиперполяризации [42, 55, 56].

Ранее, в исследовании [13] автором было сделано предположение, что при симпатолитизисе изменяется чувствительность AR. Стоит отметить, что активация β_2 -AR сосудов поперечно-полосатой мышечной ткани (ППМТ) не оказывает существенного влияния на

сосудистый тонус при мышечной гиперемии, хотя известно, что их возбуждение сопровождается расслаблением ГМК сосудов [59-60]. Данное утверждение подтвердилось в экспериментах с применением пропранолола [61]. С другой стороны, активация β 2-AR сопровождается увеличением цАМФ, γ -коактиватора 1α [62], PPAR γ 1A [62] [63], то есть, возможно, играет определенную роль в адаптации мышечной ткани к физическим нагрузкам, а также в модуляции мышечной утомляемости, мышечной силы через активацию Na⁺/K⁺-АТФазы [64].

Также, есть основания полагать, что чувствительность AR не связана с продукцией и влиянием NO [65]. В пользу данного факта говорит также развитие мышечной гиперемии в контралатеральной (находящейся в покое конечности) при сокращении мышц одной конечности [66], то есть развитие МГ прежде всего связано с изменением функционирования нервной системы, а не местной регуляцией короткоживущим NO. Выше было указано, что МГ развивается вопреки увеличивающейся симпатической активации при мышечной работе. Исходя из положения, что за поддержание сосудистого тонуса отвечают главным образом α 1 [67], α 2-AR, нами было сделано предположение, что одним из механизмов симпатолитизиса является изменение количества и/или чувствительности AR к агонистам адреналин и норадреналин.

Возбуждение α 1-AR через Gq-белок и фосфолипазу C (PLC) активирует синтез инозитол трифосфата (IP3) и диацилглицерола [68], IP3 в свою очередь воздействуя на одноименные рецепторы в эндоплазматическом ретикулуме вызывает высвобождение ионов кальция из внутриклеточных депо [69], а возбуждение α 2-AR через Gi-белок ингибирует аденилатциклазу [68], что в конечном итоге также ведет к сокращению ГМК сосудов [70].

Значит, уменьшение числа активных α -AR и/или их чувствительности будет сопровождаться уменьшением количества ионов кальция в цитоплазме, стабилизации внутриклеточных депо кальция, развитием кальциевой десенситизации – и в итоге уменьшением вазоконстрикции. Результаты наших собственных исследований подтвердили это предположение. В исследовании [71] показано, что при стимуляции мышц сосудосуживающее действие норадренина значительно снижено обратно пропорционально введенной дозе: при низких дозах (0,5 мкг/кг) сосудосуживающее действие уменьшилось в 21,7 раза, при средних дозах норэпинефрина (5 мкг/кг) - в 5,7 раза, при высоких дозах норэпинефрина (30 мкг/кг) симпатолитизис при сокращении мышц уменьшил его сосудосуживающее действие в 1,9 раза. В другом нашем исследовании [72] мы установили, что аналогичные изменения происходят при введении адреналина. Анализ полученных результатов в обратных координатах Лайнуивера-Берка позволил сделать следующий вывод: при симпатолитизисе количество активных AR не меняется, но снижается чувствительность AR к адреналину в 24,48 раза и в 34,28 раза для норадреналина.

Кроме того, мы показали [72], что регулярная мышечная активность у пациентов с артериальной гипертензией в течение 60 дней способствует нормализации артериального давления, что демонстрирует актуальность и практическую значимость понимания фундаментальных механизмов развития МГ.

Выводы. симпатолитизис (мышечная гиперемия) – особое функциональное состояние резистивных сосудов сокращающихся мышц, в основе которого лежит: снижение количества активных α 1-AR, снижение чувствительности α 1-AR к норадреналину, проводная миоэндотелиальная гиперполяризация, активируемая такими факторами как гидродинамический удар, давление крови, напряжение сдвига, NO, EDHF, PG, АТФ. По всей видимости, ключевыми звеньями механизма симпатолитизиса являются изменение количества/чувствительности α 1-AR, NO и EDHF. Будущие исследования с применением модели, описанной в исследованиях [72] [71], на животных с нокаутом eNOS, ингибированием α 1-AR, α 2-AR, нагрузками различной силы и интенсивности, нагрузками в условиях гипоксии и/или гипоксии позволили бы оценить приблизительный вклад каждого из компонентов в общий эффект. В заключение, симпатолитизис играет важную роль в физиологии мышц и способствует улучшению спортивной производительности. Дальнейшие исследования в этой

области могут помочь в разработке новых методов тренировок и реабилитации для улучшения результатов спортсменов. понимание фундаментальных механизмов мышечной гиперемии позволило бы разработать научно-обоснованные программы лечебно-оздоровительной физкультуры для пациентов, страдающих артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца.

1. Амосов .М. М. Физическая активность и сердце. Здоровья, 1989.
2. Koga S. et al. Dynamic heterogeneity of exercising muscle blood flow and O₂ utilization // *Medicine and science in sports and exercise*, Vol. 46, No. 5, 2014. pp. 860-876.
3. Poole D. C. et al.. August Krogh's theory of muscle microvascular control and oxygen delivery: a paradigm shift based on new data // *The Journal of Physiology*, Vol. 598, No. 20, 2020. pp. 4473-4507.
4. H. G.W. Further researches on the vasomotor nerves of ordinary muscles // *The Journal of Physiology*, Vol. 1, No. 4-5, 1878. P. 262.
5. C. B. Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. 1857.
6. H. G.W. Gaskell W. H. On the tonicity of the heart and blood vessels // *The Journal of physiology*, Vol. 3, No. 1, 1880. P. 48.
7. J. H.F. HADDY F. J. Role of chemicals in local regulation of vascular resistance // *Circulation Research*, Vol. 18, No. s6, 1966. pp. I-14-I-22.
8. Хаютин В. М. Механизмы управления сосудами работающей скелетной мышцы: гистомеханическая гипотеза // *Проблемы современной физиологической науки*. Ленинград: Изд-во АН СССР, 1971. pp. 123-140.
9. Хаютин В. М. Два подхода к проблеме механизмов рабочей гиперемии скелетных мышц // *Регуляция кровообращения в скелетных мышцах*. Рига, «Зинатне, 1973. pp. 77-93.
10. Хаютин В. М. Сокращение мышц: рабочая гиперемия и вазомоторные рефлексы // В кн. *Регионарное и системное кровообращение*, Л.: Наука, 1978. P. 101.
11. Конради Г.П. Регуляция сосудистого тонуса. Ленинград: Наука, ленинградское отделение, 1973. 328 pp.
12. Lymperopoulos A. et al. Sympatholytic mechanisms for the beneficial cardiovascular effects of SGLT2 inhibitors a research hypothesis for dapagliflozin's effects in the adrenal gland // *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 22, No. 14, 2021. P. 7684.
13. van der Horst J. et al. Functional sympatholysis in mouse skeletal muscle involves sarcoplasmic reticulum swelling in arterial smooth muscle cells // *Physiological Reports*, Vol. 9, No. 23, 2021. P. e15133.
14. Luchkanych A. et al.. Cerebral sympatholysis: experiments on in vivo cerebrovascular regulation and ex vivo cerebral vasomotor control, University of Saskatchewan, 2023.
15. Buelow A. The Importance of EDHF in Functional Sympatholysis in Healthy Young Adults, university of oklahoma, Norman, 2022.
16. Buelow A. et al. Contribution of cytochrome P450 2C9 pathways to functional sympatholysis in healthy young adults // *Physiology*, Vol. 38, No. 1, 2023. P. 5731483.
17. Gray S. D., Carlsson E., Staub N. C. Site of increased vascular resistance during isometric muscle contraction // *American Journal of Physiology-Legacy Content*, Vol. 213, No. 3, 1967. pp. 683-689.
18. Chiesa S. T. et al. Local temperature-sensitive mechanisms are important mediators of limb tissue hyperemia in the heat-stressed human at rest and during small muscle mass exercise // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 309, No. 2, 2015. P. H369.
19. Furchgott R. F. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide (nobel lecture) // *Angewandte Chemie International Edition*, Vol. 38, No. 13-14, 1999. pp. 1870-1880.
20. Ignarro L. J. Haem-dependent activation of guanylate cyclase and cyclic GMP formation by endogenous nitric oxide: a unique transduction mechanism for transcellular signaling // *Pharmacology and Toxicology*, Vol. 67, No. 1, 1990. pp. 1-7.
21. Murad F. The nitric oxide–cyclic GMP signal transduction system for intracellular and intercellular communication // *Proceedings of the 1992 Laurentian Hormone Conference*, Academic Press, 1994. pp. 239-248.
22. Ванин А. Ф. Механизмы синтеза и функционального действия оксида азота в биосистемах. // *Российский фонд фундаментальных исследований*, Vol. 96, No. 04, 1998. P. 48066.
23. Pikhova B. et al. Nitrate as a source of nitrite and nitric oxide during exercise hyperemia in rat skeletal muscle // *Nitric Oxide*, Vol. 55, 2016. pp. 54-61.
24. Rokosh D. G. et al. Distribution of $\alpha 1C$ -adrenergic receptor mRNA in adult-rat tissues by RNase protection assay and comparison with $\alpha 1B$ and $\alpha 1D$ // *Biochemical and biophysical research communications*, Vol. 200, No. 3, 1994. pp. 1177-1184.
25. Guarino R. D., Perez D. M., Piascik M. T. Recent advances in the molecular pharmacology of the $\alpha 1$ -adrenergic receptors // *Cellular signalling*, Vol. 8, No. 5, 1996. pp. 323-333.
26. Carbone E. et al. Chromaffin cells of the adrenal medulla: physiology, pharmacology, and disease // *Compr Physiol*, Vol. 9, No. 4, 2019. pp. 1443-1502.

27. Gorain B. et al. Pharmacology of Adrenaline, Noradrenaline, and Their Receptors // In: *Frontiers in Pharmacology of Neurotransmitters*. 2020. pp. 107-142.
28. Wei R. et al. Vasoconstrictor stimulus determines the functional contribution of myoendothelial feedback to mesenteric arterial tone // *The Journal of physiology*, Vol. 596, No. 7, 2018. pp. 1181-1197.
29. Navedo M. F., Amberg G. C.. Going with the flow: contextual fine-tuning of vascular reactivity // *The Journal of Physiology*, Vol. 596, No. 7, 2018. P. 1127.
30. Katayama K., Saito M. Muscle sympathetic nerve activity during exercise // *The Journal of Physiological Sciences*, Vol. 69, No. 4, 2019. pp. 589-598.
31. Caldwell J.T. Functional sympatholysis and blood flow: regulatory changes with duty cycle, sodium intake, and dietary nitrate supplementation., Kansas State University, Manhattan, 2018.
32. Kruse et al. Vasoconstrictor responsiveness in contracting human muscle: influence of contraction frequency, contractile work, and metabolic rate // *European Journal of Applied Physiology*, Vol. 117, No. 8, 2017.
33. Bentley et al. Characteristics and effectiveness of vasodilatory and pressor compensation for reduced relaxation time during rhythmic forearm contractions // *Experimental Physiology*, Vol. 102, No. 6, 2017.
34. Mueller P. J. et al. Integration of Central and Peripheral Regulation of the Circulation during Exercise: Acute and Chronic Adaptations // *Comprehensive Physiology*, Vol. 8, No. 1, 2017. pp. 103-151.
35. Weippert M. et al. Cycling before and after exhaustion differently affects cardiac autonomic control during heart rate matched exercise // *Frontiers in Physiology*, Vol. 8, 2017. P. 844.
36. Ernst G. The autonomic nervous system // *Heart Rate Variability*, 2014. pp. 27-49.
37. Furuya W. I. et al.. Differential modulation of sympathetic and respiratory activities by cholinergic mechanisms in the nucleus of the solitary tract in rats // *Experimental physiology*, Vol. 99, No. 5, 2014. pp. 743-758.
38. Barbosa T. C. et al. Oscillatory blood pressure response to the onset of cycling exercise in men: role of group III/IV muscle afferents // *Experimental physiology*, Vol. 100, No. 3, 2015. pp. 302-311.
39. Pala R. et al. Ciliotherapy: remote control of primary cilia movement and function by magnetic nanoparticles // *ACS nano*, Vol. 13, No. 3, 2019. pp. 3555-3572.
40. Pala R. et al.. Personalized nanotherapy by specifically targeting cell organelles to improve vascular hypertension // *Nano letters*, Vol. 19, No. 2, 2018. pp. 904-914.
41. Gliemann L. et al. Regulation of skeletal muscle blood flow during exercise // *Current Opinion in Physiology*, Vol. 10, 2019. pp. 146-155.
42. Murphy T. V., Sandow S. L. Agonist-evoked endothelial Ca²⁺ signalling microdomains // *Current Opinion in Pharmacology*, Vol. 45, 2019. pp. 8-15.
43. Hong K. et al. TRPV4 (transient receptor potential vanilloid 4) channel-dependent negative feedback mechanism regulates Gq protein-coupled receptor-induced vasoconstriction // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, Vol. 38, No. 3, 2018. pp. 542-554.
44. Brasen J. C., de Wit C., Sorensen C. M.. Myoendothelial coupling through Cx40 contributes to EDH-induced vasodilation in murine renal arteries: evidence from experiments and modelling // *Acta Physiologica*, Vol. 222, No. 1, 2018. P. e12906.
45. Feil R. et al. Visualising and understanding cGMP signals in the cardiovascular system // *British Journal of Pharmacology*, Vol. 179, No. 11, 2022. pp. 2394-2412.
46. Tran N. et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: In Physiology and in Disease States // *American journal of biomedical science & research*, Vol. 15, No. 2, 2022. P. 153.
47. Hirai D. M. et al. Neuronal nitric oxide synthase regulation of skeletal muscle functional hyperemia: exercise training and moderate compensated heart failure // *Nitric Oxide*, Vol. 74, 2018. pp. 1-9.
48. Cooper I. R., Liu S., DeLorey D. S. Effects of sex and exercise training on β -adrenoreceptor-mediated opposition of evoked sympathetic vasoconstriction in resting and contracting muscle of rats // *Journal of Applied Physiology*, Vol. 130, No. 1, 2021. pp. 114-123.
49. Keir D. A. et al. Influence of sex and age on muscle sympathetic nerve activity of healthy normotensive adults // *Hypertension*, Vol. 76, No. 3, 2020. pp. 997-1005.
50. Daiber A. et al. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease // *International journal of molecular sciences*, Vol. 20, No. 1, 2019. P. 187.
51. Piknova B. et al. Skeletal Muscle as an Endogenous Nitrate Reservoir // *Free Radical Biology and Medicine*, No. 76, 2014. pp. S17-S18.
52. Enkhjargal B. et al. Vitamin D attenuates cerebral artery remodeling through VDR/AMPK/eNOS dimer phosphorylation pathway after subarachnoid hemorrhage in rats // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, Vol. 39, No. 2, 2019. pp. 272-284.
53. Groschner K., Shrestha N., Fameli N. Non-Orai Partners of STIM Proteins // In: *Calcium Entry Channels in Non-Excitable Cells*. CRC Press/Taylor & Francis, 2018.
54. Luksha L., Agewall S., Kublickiene K. Endothelium-derived hyperpolarizing factor in vascular physiology and cardiovascular disease // *Atherosclerosis*, Vol. 202, No. 2, 2009. pp. 330-344.
55. Trinity J. D. et al. Trinity J. D. et al. The role of the endothelium in the hyperemic response to passive leg movement: Looking beyond nitric oxide // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 320, No. 2, 2021. pp. H668-H678.

56. Racine M. et al. Contribution of vascular hyperpolarization to augmented skeletal muscle hyperemia during hypoxic exercise in humans (1079.20) // The FASEB Journal, Vol. 28, No. 1, 2014. P. 1079.20.
57. Mortensen S. P. et al. Adenosine contributes to blood flow regulation in the exercising human leg by increasing prostaglandin and nitric oxide formation // Hypertension, Vol. 53, No. 6, 2009. pp. 993-999.
58. Hearon Jr C. M., Dinunno F. A.. Escape, lysis, and feedback: endothelial modulation of sympathetic vasoconstriction // Current Opinion in Pharmacology, Vol. 45, 2019. pp. 81-86.
59. O'Donnell S. R., Wanstall J. C. Demonstration of both beta 1-and beta 2-adrenoceptors mediating relaxation of isolated ring preparations of rat pulmonary artery // British Journal of Pharmacology, Vol. 74, No. 3, 1981. P. 547.
60. Cohen M. L., Wiley K. S. Beta1 and beta2 receptor mechanisms in rat jugular veins: differences between norepinephrine and isoproterenol-induced relaxation // Life Sciences, Vol. 23, No. 20, 1978. pp. 1997-2006.
61. Cooper I. R., Just T. P., DeLorey D. S. β -Adrenoceptors do not oppose sympathetic vasoconstriction in resting and contracting skeletal muscle of male rats // Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, Vol. 44, No. 11, 2019. pp. 1230-1236.
62. Khan M. M. et al. Sympathetic innervation controls homeostasis of neuromuscular junctions in health and disease // Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol. 113, No. 3, 2016. pp. 746-750.
63. Pillon N. J. et al. Transcriptomic profiling of skeletal muscle adaptations to exercise and inactivity // Nature communications, Vol. 11, No. 1, 2020. P. 470.
64. Wirth K. J., Scheibenbogen C. Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) // Journal of Translational Medicine, Vol. 19, No. 1, 2021. P. 162.
65. Leech C. J., Faber J. E. Differential sensitivity of venular and arteriolar α -adrenergic receptor constriction to inhibition by hypoxia: role of receptor subtype and coupling heterogeneity // Circulation research, Vol. 78, No. 6, 1996. pp. 1064-1074.
66. Heinonen I. H. et al. Regulation of human skeletal muscle perfusion and its heterogeneity during exercise in moderate hypoxia // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, Vol. 299, No. 1, 2010. pp. 72-79.
67. Yu J., Tyml K. Capillary adrenoceptors in rat skeletal muscle // Microvascular research, Vol. 53, No. 3, 1997. pp. 235-244.
68. Neves S. R., Ram P. T., Iyengar R. G protein pathways // Science. – 2002. – Т. 296. – №. 5573. – С. 1636-1639. // Science, Vol. 296, No. 5573, 2002. pp. 1636-1639.
69. Lin Q. et al. IP3 receptors regulate vascular smooth muscle contractility and hypertension // JCI insight, Vol. 1, No. 17, 2016.
70. Kanagy N. L. α 2-adrenergic receptor signalling in hypertension // Clinical science, Vol. 109, No. 5, 2005. pp. 431-437.
71. Ананьев В.Н., Ананьев Г.В., Ананьева О.В. Значение адренорецепторов артерий при симпатоллизисе в регуляции кровотока в работающих мышцах. // Человек. Спорт. Медицина, Vol. 23, No. 2, 2023. pp. 61-68.
72. Ананьев В.Н., Прокопьев Н.Я., Ананьев Г.В. и др. Значение физических нагрузок для нормализации повышенного артериального давления // Теория и практика физической культуры, No. 6, 2023. pp. 76-78.

Анненкова В.С., Кудряшова К.О.

Артериальная гипертензия у лиц с ожирением

*Северный государственный медицинский университет
(Россия, Архангельск)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-579

Научный руководитель: Соловьева Н.В.

Аннотация

Артериальная гипертензия (АГ) – заболевание в основе которого лежит повышение систолического и/или диастолического артериального давления. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению частоты встречаемости артериальной гипертензии, сочетанной с ожирением. При ожирении активируется симпатическая нервная система (СНС). Негативное воздействие гиперсимпатикотонии на сосудистую стенку, сердце и почки приводит к повышению артериального давления. В обзорной статье представлены данные о механизмах развития АГ у лиц с ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, механизмы развития, дисбиоз, ожирение, лептин, РААС

Abstract

Arterial hypertension (AH) is a disease based on an increase in systolic and/or diastolic blood pressure. Currently, there is a tendency to increase the incidence of hypertension associated with obesity. In obesity, the sympathetic nervous system (SNS) is activated. The negative effect of hypersympathicotonia on the vascular wall, heart and kidneys leads to an increase in blood pressure. The review article presents data on the mechanisms of hypertension development in obese people.

Keywords: arterial hypertension, mechanisms of development, dysbiosis, obesity, leptin, RAAS

Цель: систематизировать данные об артериальной гипертензии, возникающей у лиц с ожирением

Актуальность: Артериальная гипертензия (АГ) одно из основных заболеваний XXI века и является важнейшей медико-социальной проблемой современного общества. Выделяют 2 группы факторов риска: изменяемые – избыточная масса тела, курение, употребление алкоголя, низкая физическая активность, стресс; неизменяемые – наследственность, возраст старше 55.

Повышенный индекс массы тела (ИМТ) рассматривается, как один из основных факторов развития АГ [3]. Согласно оценкам экспертов ВОЗ, избыточный вес диагностируется у 39%, а ожирение – у 13% взрослого населения, и предполагается, что количество людей с ожирением к 2030 г. в мире составит 1,1 млрд. [4]. Связь между ожирением и развитием артериальной гипертензии была выявлена по результатам Фремингемского исследования. Данное исследование охватило более 1 млн. человек и показало, что ожирение играет основную роль в развитии гипертонической болезни у 78% мужчин и 65% женщин [3]. У лиц среднего возраста с избыточной массой тела вероятность развития АГ на 50% выше, чем у тех, кто не страдает ожирением.

Стремительное увеличение числа больных с избыточной массой тела и артериальной гипертензией требует предупреждения болезни на ранних этапах ее развития, так как постоянно повышенное артериальное давление является одной из причин ухудшения общего самочувствия, снижения качества жизни, развития осложнений со стороны других органов и систем. В результате АГ может принять кризовое, либо злокачественное течение, что приводит к инвалидности и ранней смерти.

Материалы и методы: проведен анализ литературных источников, размещенных на библиографических и реферативных базах данных КиберЛенинка, PubMed по исследованиям артериальной гипертензии, возникающей в молодом возрасте

Результаты и обсуждение. Как показано в исследовании INTERSALT от 1989 года [6] уровень артериального давления (АД) увеличивается по мере возрастания индекса массы тела (ИМТ), и на каждые лишние 4,5 кг систолическое АД (САД) повышается на 4,5 мм рт. ст. Накопленный за последние годы объем клинических данных позволяет подтвердить ведущую роль ожирения в развитии АГ и определить патогенетические механизмы данного явления [5].

Механизмы формирования АГ при ожирении связывают с развитием гормонально-метаболических отклонений, вызванных накоплением жировой ткани.

При наличии висцерального (внутреннего) ожирения патогенетические механизмы АГ имеют конкретные причины — дисфункцию адипоцитов висцеральной жировой ткани, приводящую к гиперсекреции различных биологически активных веществ (БАВ), способствующих активации ренин-ангиотензиновой системы (РААС), дисбалансу симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы и различные почечные механизмы (секреция вазопрессоров, нарушение солевого обмена, хроническое иммунное воспаление в почках и др.). Общим исходом действия этих механизмов является формирование эндотелиальной дисфункции и ремоделирование артерий и артериол, что, собственно, формирует и поддерживает АГ [5].

Важно отметить, что жировая ткань обладает собственной РААС, и адипоциты способны синтезировать все ее компоненты [6]. Предполагается, что активация компонентов РААС жировой ткани оказывает локальное паракринное и аутокринное действие на адипоциты,

регулируя их рост и дифференцировку, развитие субклинического воспаления жировой ткани, что приводит к развитию висцерального ожирения. В жировой ткани могут синтезироваться компоненты РААС, одним из них является ангиотензин [6]. Ангиотензиноген, ангиотензины (АТ I) и (АТ II) одновременно захватываются клетками с суперэкспрессией рецепторов АП. Синтез ангиотензиногена является следствием гипертрофии адипоцитов и приводит к повышению АГ за счет действия АТ II, который вызывает системную вазоконстрикцию, способствует удержанию натрия и воды и увеличению продукции альдостерона [8].

Жировая ткань характеризуется синтезом большого количества БАВ, в частности лептина, который секретируется белыми адипоцитами. Гипертензивный эффект лептина связан с периферической вазоконстрикцией и задержкой натрия [6], которые в норме выражены незначительно и компенсируются другими механизмами. Однако на фоне эндотелиальной дисфункции, которая практически всегда имеет место при ожирении, этот эффект усиливается. Лептин в высоких концентрациях стимулирует гиперсимпатикотонию, способствует повышению уровня адренокортикотропного гормона, кортизола и альдостерона [12], что и становится одной из причин развития АГ.

Висцеральные жировые депо продуцируют большое количество БАВ (фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и др.), которые поддерживают в тканях процесс хронического воспаления [7]. Длительный хронический воспалительный процесс в организме способствует накоплению активных окислителей, что, в свою очередь, влияет на функцию эндотелия. Следствием накопления активных форм кислорода являются такие механизмы АГ, как вазоконстрикция, повышение тонуса симпатической нервной системы, эндотелиальная дисфункция, задержка натрия. Кроме того, в стенке сосуда постоянно присутствует и поддерживается хронический воспалительный процесс посредством инфильтрации лимфоцитами, накопления молекул клеточной адгезии, выделения хемокинов. В свою очередь, это хроническое воспаление поддерживает эндотелиальную дисфункцию и также способствует ремоделированию сосудов. Нарушение функции эндотелия приводит к снижению синтеза оксида азота, накоплению в клетках сосудов провоспалительных цитокинов и хемокинов, к поддержанию эндотелиальной дисфункции, таким образом способствуя повышению АД [11].

За активацию воспалительного ответа отвечают инфламмосомы, являющиеся многобелковым олигомерным комплексом, образующиеся в миелоидных клетках и являющиеся частью врожденного иммунитета. Инфламмосомы способствуют созреванию и секреции провоспалительных цитокинов — интерлейкина- 1β (IL- 1β) и интерлейкина 18 (IL-18). Повышенная активность инфламмосом способствует повышению АД.

В исследованиях [9] было показано, что тиоцианат синаптин влияет на эндотелиальную дисфункцию сосудов путем ингибирования активации инфламмосомы NLRP3, тем самым приводит к снижению АД.

Также при АГ повышается активность системы комплемента и трансформация моноцитов, нейтрофилов и других клеток в активные макрофаги [7].

Таким образом, у пациента с висцеральным ожирением уже поддерживается хронический воспалительный процесс, самостоятельно приводящий к повышению АД. Но любой дополнительный воспалительный фактор, например, острая инфекция, длительная персистенция инфекционного агента, острые аллергические реакции, хроническое иммунное воспаление, онкопроцесс и пр., способствует взаимодействию между иммунными клетками, сосудистой стенкой и гуморальными медиаторами, что приводит к изменению функции эндотелия и повышению АД.

В результате несбалансированного и избыточного питания при ожирении развивается дисбиоз кишечника. Взаимодействие АГ и состояния микробиоты кишечника является в настоящее время активно изучаемой проблемой. При проникновении в кровь некоторых продуктов жизнедеятельности бактерий при дисбиозе развивается эндотелиальная дисфункция. Липополисахариды, накапливающиеся в результате активного размножения кишечной палочки, приводят к усилению процессов перекисного окисления липидов, снижают активность

эндотелиальной NO-синтазы, поддерживают хроническое воспаление в сосудистой стенке, накопление в ней цитокинов и молекул клеточной адгезии [10].

Кроме того, дисбиоз влияет на синтез липидов. Так, например, описаны подобные механизмы влияния кишечной микробиоты на адипогенез: снижение уровня желчных кислот, липолитических ферментов, повышение концентрации липополисахаридов, которые запускают ряд воспалительных реакций, повышают экспрессию провоспалительных интерлейкинов в жировых депо, поддерживают метаболическую эндотоксемию и способствуют гиперплазии адипоцитов, что приводит к гиперсекреции биологически активных веществ, принимающих участие в повышении АД.

Заключение

Ожирение и артериальная гипертензия – две глобальные проблемы современного здравоохранения. Эти два заболевания имеют тесную патогенетическую связь, провоцируя развитие друг друга, усугубляя течение и потенцируя риск развития сердечно-сосудистых и метаболических осложнений.

Вероятность возникновения АГ у лиц с избыточной массой тела зависит и от семейного анамнеза (генетической предрасположенности), образа жизни, физической активности и качества сна.

В механизмах развития АГ у лиц с ожирением играют значимую роль высокое содержание биологически активных веществ, синтезируемых жировой тканью, и активирующих РААС, поддерживающих хроническое воспаление, регулирующих липидный обмен, способствующих развитию эндотелиальной дисфункции, а также дисбиоз кишечника.

1. Аметов А. С., Гариева М. А., Оздемира К. Р. Современные возможности терапии пациентов с ожирением и избыточной массой тела в условиях новой реальности // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2023; 2 (43). С. 12-13.
2. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечения и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019
3. Цыганкова Д.П., Кривошапова К.Е., Максимов С.А., Индукаева Е.В., Шаповалова Э.Б., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Ожирение и артериальная гипертензия: роль критериев. // Системные гипертензии, 2019; 16(1). С. 32-36.
4. Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) // Ожирение и метаболизм, 2022; 19(1). С. 96-105.
5. Овсянникова А. Механизмы развития гипертензии при ожирении // Актуальная эндокринология, 2015. С. 29-39.
6. Медицинский научно-практический портал «Лечащий врач» // Эпидемии XXI века: ожирение и артериальная гипертензия. 2023
7. Н.Н. Крюков, М.М. Гинзбург, Е.В. Киселева Современный взгляд на роль асептического воспаления жировой ткани в генезе ожирения и метаболического синдрома // Артериальная гипертензия, 2020. С. 306.
8. Мустафаева А.Г. Механизмы развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста с избыточным весом // Проблемы Эндокринологии, 2019; 65(3). С. 191-196.
9. Yang Liu, Hong-Lin Yin, Chao Li, Feng Jiang, Shi-Jun Zhang, Xin-Rong Zhang, Yun-Lun Li Sinapine. Thiocyanate Ameliorates Vascular Endothelial Dysfunction in Hypertension by Inhibiting Activation of the NLRP3 Inflammasome, 2021. С. 3-7.
10. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. Многоликость артериальной гипертензии при ожирении // Российский кардиологический журнал, 2023; 28(4). С. 53-60.
11. Maroszynska-Dmoch EM, Wozakowska-Kaplon B. Coronary artery disease in young adults: clinical and angiographic characterization // A single centre study. Polish Heart Journal, 2015. С. 1-17.
12. Robles-Vera I, Toral M, Duarte J. Microbiota and Hypertension: Role of the Sympathetic Nervous System and the Immune System // Am J. Hypertens, 2020; 33(10). С. 890-901.
13. Sysoyev K.A. Morphofunctional changes in the endothelium in the pathogenesis of hypertension. Arterial'nyye gipertenziya, 2017; 23. С. 447-456.

Артамонова А.А, Карякина А.Е.

Патофизиология аномалий развития мюллеровых протоков у женщин

Уральский Государственный Медицинский Университет
(Россия, Екатеринбург)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-580

Научный руководитель: Маклакова И.Ю.

Аннотация

Аномалии мюллеровых протоков - это пороки развития, вызванные нарушениями их формирования, которые начинают закладываться на 5-6 неделе развития плода путем погружения целомического эпителия в латеральную сторону мезонефроса. При нарушении эмбриогенеза, связанного с мюллеровыми протоками, возможны аплазия, гипоплазия матки или развитие однорогой матки. Был проведен анализ медицинской документации и отобраны карты 7 пациенток с аномалиями развития системы протоков Мюллера - однорогая матка с рудиментарным рогом.

Ключевые слова: протоки; эмбриональное развитие; врожденные аномалии; однорогая матка.

Abstract

Anomalies of the Muller ducts are malformations caused by disorders of their formation, which begin to be laid at 5-6 weeks of fetal development by immersion of the coelomic epithelium into the lateral side of the mesonephros. With impaired embryogenesis associated with the Muller ducts, aplasia, uterine hypoplasia or the development of a single-horned uterus are possible. The analysis of medical documentation was carried out and the maps of 7 patients with anomalies of the development of the Muller duct system - a single-horned uterus with a rudimentary horn were selected.

Keywords: muller ducts; embryonic development; congenital anomalies; single-horned uterus.

Введение.

Мюллеров проток или парамезонефральный проток - это парный канал, который формируется у эмбрионов в конце 2-го месяца внутриутробного развития. Проток соединяет первичную почку с полостью клоаки, развивается из желобков целомического эпителия [1].

Нарушение процесса эмбриогенеза мюллеровых протоков приводит к формированию пороков развития. Предполагаемая распространенность этих аномалий колеблется от 0,001 до 10% и в 8-10% случаев проявляется у женщин неблагоприятным исходом (бесплодие, выкидыши, преждевременные роды, патологическое предлежание плода и т. д.). Из-за тесной связи между развитием женской репродуктивной системы и мочевыводящей системой в эмбриональном периоде до 25% пациенток сталкиваются с дефектами в развитии мочевыводящей системы. Часто также наблюдаются аномалии в развитии желудочно-кишечного тракта (12%) или опорно-двигательного аппарата (10–12%) [2].

Женские половые органы формируются из парных мюллеровых протоков, в то время как мужские органы формируются из вольфовых (мезонефральные) протоков. В нормальном развитии женских половых путей, включая фаллопиевы трубы, матку, шейку матки и верхние две трети влагалища, участвует целый ряд процессов, включая дифференцировку и миграцию клеток, слияние и последующую канализацию мюллеровых протоков [3].

К 4-й неделе эмбриогенеза рядом с половыми тяжами из мезодермы образуются парные вольфовы протоки, а к 5-й неделе латерально от них формируются мюллеровы протоки и определяются индифферентные половые железы (гонады), расположенные на вентральной поверхности мезонефроса в виде утолщенного валика целомического эпителия [3]. На 7-8-ой неделе эмбриогенеза начинается дифференцировка индифферентной гонад по мужскому или женскому типу, которая, продолжается до конца 3 месяца. В это же время (на 7-й нед

внутриутробного развития) кпереди от клоаки возникает половой бугорок [4]. В отсутствие мюллерова ингибирующего фактора и тестостерона мюллеровы протоки дифференцируются и растут по мере феминизации женских внутренних и наружных гениталий (формируются маточная труба, половина тела матки (которая позже срастается с противоположной половиной) и верхние две трети влагалища) [5,6]. Яичники не участвуют в дифференцировке мюллеровых протоков, поэтому при дисгенезии яичников формирование производных этих протоков не нарушается [5].

Мюллеровы протоки образуются путем погружения целомического эпителия в латеральную сторону мезонефроса. Замедление пролиферации эпителия, покрывающего половые гребни, от которых и происходят мюллеровы протоки, может нарушить их дальнейшее развитие. Мюллеровы протоки начинают формироваться у эмбриона на 5-6 неделях развития, а к 20 неделе образуются матка и влагалище (Таблица 1) [7].

Таблица 1

Период формирования женских половых органов.

<i>Период формирования (недели)</i>	<i>Женские половые органы</i>
4-6	<i>Образование мюллеровых протоков из урогенитальной складки</i>
8	<i>Рост мюллеровых протоков в медиальном и каудальном направлениях</i>
9	<i>Слияние левого и правого протоков</i>
11	<i>Слияние протоков с урогенитальным синусом</i>
14-16	<i>Образование матки</i>
К 20-ой	<i>Окончательное формирование влагалища</i>

Формирование мочеполовой системы можно разделить на 3 этапа [3]:

I этап (2-3 неделя гестации) – первичная кишечная трубка делится на верхнюю часть аллантоис и нижнюю часть клоаку, образуется целом.

II этап (4-5 неделя) – клоака делится на два отдела – мочеполовой синус и прямую кишку. Образуются мюллеровы тяжи, идёт процесс их канализации.

III этап (8-12 неделя) – разделение мочеполового синуса. Слияние мюллеровых каналов и образование патологической вариации тела матки.

Следовательно, на ранних стадиях развития эмбриона формируются наиболее серьезные дефекты. При нарушении органогенеза, связанного с мюллеровыми протоками, возможны отсутствие, недоразвитие матки или развитие однорогой матки. При врожденной аномалии в форме однорогой матки образуется только один из парных протоков, в то время как второй либо не развивается, либо развивается недостаточно. Это половина нормальной матки, которая может быть представлена в виде одного рога или с добавочным рудиментарным рогом. Рудиментарный рог может быть без полости, замкнутым или соединенным с полостью

основного рога. Однорогая матка имеет округлую форму, сужающуюся к концу, и непосредственно переходящую в маточную трубу [1].

На однорогую матку приходится от 2 до 13% всех аномалий Мюллера [8]. Однорогая матка с не сообщающимся рудиментарным рогом может быть связана с гинекологическими и акушерскими осложнениями, такими как бесплодие, эндометриоз, аномалии мочевыводящих путей, выкидыши и преждевременные роды [9].

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ медицинской документации за период с 2018 по 2022 год. В аналитическую выборку включены медицинские карты 7 пациенток с диагнозом - однорогая матка.

Возраст пациенток - от 25 до 39 лет. Всем пациенткам было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза на амбулаторном этапе, в ходе которого диагностирован порок развития матки; общеклинические исследования с целью подготовки к плановому оперативному вмешательству.

Результаты

При выполнении ретроспективного анализа медицинских карт нами были получены следующие данные:

Пациентка №1. 36 лет, рост 165 см, масса тела 103 кг.

Из гинекологического анамнеза пациентки получена следующая информация: возраст менархе - 13 лет, менструальный цикл 24-40 дней, менструальные выделения - 6-7 дней, болезненные, скудные. Беременностей у пациентки не было. При планировании беременности в ходе ультразвукового исследования органов малого таза диагностирован порок развития матки.

Оперативное удаление рудиментарного рога слева (2,5 x 2,8 x 2,5 см) проведено без осложнений, согласно вышеизложенному стандартному ходу оперативного вмешательства. Были выявлены сопутствующие патологии других систем органов: ожирение и гипертоническая болезнь, связей которых с основной патологией нет.

Пациентка №2. 30 лет, рост 173 см, масса тела 78 кг.

Из гинекологического анамнеза пациентки получена следующая информация: возраст менархе - 14 лет, менструальный цикл 30-35 дней, менструальные выделения - 5-7 дней, болезненные, обильные. Беременностей у пациентки не было. Установлен диагноз бесплодие I - 15 лет. Оперативное удаление рудиментарного рога слева (2,2 x 2,0 x 2,3 см) проведено без осложнений, согласно стандартному ходу оперативного вмешательства. Соматические заболевания отсутствуют.

Пациентка №3. 25 лет, рост 173 см, масса тела 61 кг.

Из гинекологического анамнеза пациентки получена следующая информация: менархе в возрасте 13 лет, менструальный цикл 32-43 дня, менструальные выделения - 6-7 дней, болезненные, скудные. Беременности у пациентки не было. Установлен диагноз бесплодие I - 4 года. Оперативное удаление рудиментарного рога слева (1,5 x 0,5 x 2,0 см) проведено без осложнений, согласно стандартному ходу оперативного вмешательства. Соматические заболевания отсутствуют.

Пациентка №4. 25 лет, рост 158 см, масса тела - 51 кг.

Из гинекологического анамнеза пациентки получена следующая информация: менархе в возрасте 15 лет, менструальный цикл 25-42 дней, менструальные выделения - 5-7 дней, болезненные, обильные. У пациентки была 1 беременность, которая закончилась оперативными родами в срок 38 недель в связи с основной патологией матки. Оперативное удаление рудиментарного рога слева (1,5 x 1,0 x 2,0 см) проведено без осложнений, согласно стандартному ходу оперативного вмешательства. Сопутствующих патологий других систем органов не выявлено.

Пациентка №5. 29 лет, рост 160 см, масса тела 64 кг.

Из гинекологического анамнеза пациентки получена следующая информация: возраст менархе - 15 лет, менструальный цикл 35-39 дней, менструальные выделения - 5-7 дней,

болезненные, скудные. Помимо вышеуказанного диагноза в анамнезе присутствует эндометриоз тазовой брюшины.

У пациентки была 1 беременность, которая закончилась оперативными родами в сроке 34 недели. Установлен диагноз бесплодие II - 4 года. Оперативное удаление рудиментарного рога слева (3,6 x 4,0 x 2,9 см) проведено на 5 день менструального цикла. Во время операции произведены миомэктомия и коагуляция очагов эндометриоза. Сопутствующих патологий других систем органов не выявлено.

Пациентка №6. 40 лет, рост 154 см, масса тела - 65 кг.

Из гинекологического анамнеза пациентки получена следующая информация: возраст менархе в возрасте 14 лет, менструальный цикл 22-37 дней, менструальные выделения - 6-8 дней, болезненные, скудные.

У пациентки была 1 беременность, которая закончилась оперативными родами в сроке 36 недель (преждевременное излитие околоплодных вод). Установлен диагноз бесплодие II – 2 года. Оперативное удаление рудиментарного рога слева (2,5 x 3,1 x 1,0 см) проведено без осложнений, согласно вышеуказанному стандартному ходу оперативного вмешательства. Среди сопутствующих патологий выявлен сахарный диабет 2 типа, влияние которого на течение основной патологии обнаружено не было.

Пациентка №7. 35 года, рост 166 см, масса тела 57 кг.

Из гинекологического анамнеза пациентки получена следующая информация: возраст менархе - 14 лет, менструальный цикл 24-35 дней, менструальные выделения - 5-7 дней, болезненные, умеренные. Помимо вышеуказанного диагноза в анамнезе присутствует аденомиоз 1 степени, не оперированная киста молочной железы. У пациентки было 2 беременности, одна из которых закончилась оперативными родами в сроке 32 недели (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты). Вторая беременность - самопроизвольный выкидыш в сроке 6 недель. Установлен диагноз бесплодие II - 1 год. Оперативное удаление рога слева (2,5 x 2,0 x 2,5 см) проведено без осложнений, согласно стандартному ходу оперативного вмешательства. Сопутствующих патологий других систем органов не выявлено.

Выводы

1. Мюллеровы протоки формируются у эмбриона на 5-6 неделях развития и при нарушении их развития возможны аплазия, недоразвитие матки или формирование однорогой матки.
2. Зачастую пациентки с недоразвитием мюллеровых протоков выявляются в результате ультразвукового исследования при планировании или во время беременности.
3. Важно проходить скрининг с помощью 2D и 3D ультразвуковых исследований у пациенток с дисменореей и хронической тазовой болью, для раннего выявления пациенток с однорогой маткой с рудиментарным рогом.
4. Пациентки с однорогой маткой подвержены высокому риску акушерских осложнений, таких как преждевременные роды, задержка внутриутробного развития, внутриутробная гибель плода, выкидыш в первом и втором триместрах беременности.

1. Цимарис П., Кароунцос В., Делегеороглу Е. Обследование, тактика ведения и лечение врожденных аномалий влагалища в пубертатном периоде // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2019. №2.
2. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review // Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2011. P. 371-382.
3. Acién P, Acién M. Diagnostic imaging and cataloguing of female genital malformations // Insights Imaging. 2016. P. 713-26.
4. Puerta-Fonollá AJ. Morphogenesis of the human genital tract // Italian journal of anatomy and embryology . 1998. P.3-15. PMID: 11315960.

5. Styne DM. Disorders of sexual differentiation and puberty // Clinical Pediatric Endocrinology. 1990. P. 367.
6. Ostrer H. Sexual differentiation // Semin Reprod Med. 2000. P.41-49.
7. Серов В. Н., Сухих Г. Т., Прилепская В. Н., Радзинский В. Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии // 2016. С. 1136.
8. Быстрицкая Т.С., Луценко М.Т., Лысяк Д.С., Колосов В.П. Плацентарная недостаточность // Благовещенск, 2010. – 136 с.
9. Баран Н.М., Богданова Е.А. Трудности диагностики пороков развития внутренних половых органов у девочек // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010. С. 35-42.

Ахадова А.Т., Хорошева Е.В., Ядигарова Э.Х., Даниловцева А.В.
Синдром Жильбера. Роль препарата Урсосана в лечении данного заболевания

*Уральский Государственный Медицинский Университет
(Россия, Екатеринбург)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-581

Научный руководитель: Маклакова А.В.

Аннотация

В данной статье был рассмотрен синдром Жильбера, а также роль препарата «Урсосан», использованного при терапии данного заболевания. Представлен сравнительный анализ уровня билирубина в крови у детей подросткового возраста (13-15 лет) до лечения и после. На основании полученных результатов был подтвержден положительный эффект Урсосана в лечении данного синдрома.

Ключевые слова: Синдром Жильбера, неконъюгированная гипербилирубинемия, УДФ-глюкуронилтрансфераза, гепатобилиарные нарушения, желтуха.

Abstract

This article examined Gilbert's syndrome, as well as the role of the drug "Ursosan", used in the treatment of this disease. A comparative analysis of the level of bilirubin in the blood of adolescent children (13-15 years old) before and after treatment is presented. Based on the results obtained, the positive effect of Ursosan in the treatment of this syndrome was confirmed. The purpose of the study is to consolidate the effectiveness of Ursosan in the treatment of Gilbert's syndrome for patients in the Russian Federation, namely, the Sverdlovsk region.

Keywords: gilbert's syndrome, unconjugated hyperbilirubinemia, UDP-glucuronyltransferase, hepatobiliary disorders, jaundice.

Цель исследования: консолидировать эффективность Урсосана при лечении синдрома Жильбера для пациентов Российской Федерации, а именно, Свердловской области.

Примерно 110 лет назад французский терапевт Август Жильбер и педиатр Пьер Леребуль впервые описали "семейную желтуху" как отдельное заболевание. Длительное время данное заболевание являлось редким. Однако с распространением биохимического анализа плазмы крови в медицинской практике случаи повышения уровня билирубина из-за непрямой фракции без признаков повреждения печени и гемолиза стали обнаруживаться гораздо чаще. Синдром Жильбера требует постоянного наблюдения и должен быть отличен от других состояний с неконъюгированной гипербилирубинемией. Перед установлением диагноза синдрома Жильбера нужно тщательно изучить клиническую картину, провести лабораторные исследования, исключить другие состояния, связанные с неконъюгированной гипербилирубинемией, а также рассмотреть другие острые и хронические заболевания печени. После установления диагноза синдрома Жильбера проводится консервативное лечение, которое состоит из приёма препарата Урсосана и наблюдения за изменением уровня билирубина в крови.

Синдром Жильбера - генетическое заболевание, связанное с основным нарушением метаболизма билирубина, проявляющееся умеренной желтухой, которая периодически

усиливается при физических нагрузках, лихорадочных состояниях, неправильном питании, психологическом стрессе и голодании, которые могут спровоцировать данное заболевание [1].

При синдроме Жильбера необходимо избегать следующие факторы:

- переутомление, стрессовые ситуации;
- голодание или большие промежутки между приемами пищи;
- ограничить жирные сорта мяса и консервированные продукты;
- алкоголь;
- тяжелые физические нагрузки;
- инсоляция (не загорать);
- прием некоторых лекарственных препаратов (парацетамол, анаболические стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, гормоны).

Это патологическое состояние обусловлено нарушением ферментативных процессов, связанных с билирубиновой связью в печени. Из-за этого токсичные уровни не конъюгированного билирубина попадают в кровь, распространяются по органам и тканям тела через кровоток. Взаимодействуя с липидными компонентами клеточных мембран, избыток билирубина вызывает появление желтой дисфункции на коже и слизистых оболочках. Во время обострения пациенты могут испытывать быструю утомляемость, тяжесть и боль в правом подреберье, слабость, тошноту, горечь во рту и изжогу.

В редких случаях могут появляться пигментные пятна на теле и лице. Однако у большинства людей заболевание может протекать без симптомов. Врач может назначить лекарственную терапию, регулярное питание и прием витаминов А, В, Е. Прогноз болезни в большинстве случаев благоприятный.

Материалы и методы исследования. Исследовался и анализировался синдром Жильбера у детей подросткового возраста Свердловской области.

Для сравнительного анализа были взяты анализы двух пациентов (13-15 лет) Свердловской области города Екатеринбурга Детской городской клинической больницы №11. Родители пациентов были уведомлены о проведении анализа и заблаговременно подписали заявление о согласии.

В соответствии с клиническими рекомендациями был рассмотрен рекомендуемый препарат «Урсосан», в состав которого входит урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [2].

Урсосан – это препарат, предназначенный для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Уменьшает насыщенность желчи холестерином за счёт угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и понижения секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи.

Урсодезоксихолевая кислота обладает способностью растворять небольшие холестериновые камни и билиарный сладж, способствует улучшению состава желчи и оказывает мягкий желчегонный эффект, что позволяет использовать его в терапии органов гепатобилиарной системы (печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей).

Результаты. В течение 9 месяцев пациенты принимали Урсосан. Постоянный мониторинг состояния пациентов основывается в первую очередь на отслеживании уровня следующих показателей сыворотки крови: общего билирубина, прямого билирубина и непрямого билирубина до начала лечения, через 2 месяца после начала приёма препарата, через 3 месяца после начала приёма препарата и через 9 месяцев после начала приёма препарата.

Таблица 1

Показатели биохимического анализа
крови пациентов в процессе приёма препарата «Урсосан».

Откл.	Показатель	Значения первого пациента	Значения второго пациента	Референсный интервал [3]
<i>1-й забор крови (до начала лечения) Мат.: Сыворотка</i>				
>>	Билирубин общий	30.3 мкмоль/л	42.1 мкмоль/л	5.0-21.0 мкмоль/л

Откл.	Показатель	Значения первого пациента	Значения второго пациента	Референсный интервал [3]
>	Билирубин прямой	5.8 мкмоль/л	6.4 мкмоль/л	0.0-5.0 мкмоль/л
	Билирубин непрямой	24.5 мкмоль/л	35.7 мкмоль/л	0.0-16.4 мкмоль/л
<i>2-й забор крови (через 2 мес. после начала приёма препарата)</i>				
>>!	Билирубин общий	37.9 мкмоль/л	47.7 мкмоль/л	5.0-21.0 мкмоль/л
	Билирубин прямой	5.6 мкмоль/л	6.3 мкмоль/л	0.0-5.0 мкмоль/л
	Билирубин непрямой	30.1 мкмоль/л	33.2 мкмоль/л	0.0-16.4 мкмоль/л
<i>3-й забор крови (через 3 мес. после начала приёма препарата)</i>				
>>	Билирубин общий	39.1 мкмоль/л	23.8 мкмоль/л	5.0-21.0 мкмоль/л
>	Билирубин прямой	5.2 мкмоль/л	5.0 мкмоль/л	0.0-5.0 мкмоль/л
	Билирубин непрямой	33.9 мкмоль/л	18.8 мкмоль/л	0.0-16.4 мкмоль/л
<i>4-й забор крови (через 9 мес. после начала приёма препарата)</i>				
	Билирубин общий	20.6 мкмоль/л	19.3 мкмоль/л	5.0-21.0 мкмоль/л
	Билирубин прямой	3.8 мкмоль/л	4.5 мкмоль/л	0.0-5.0 мкмоль/л
	Билирубин непрямой	15.8 мкмоль/л	16.0 мкмоль/л	0.0-16.4 мкмоль/л

Таблица 2

Сравнительная таблица показателей уровня билирубина до и после лечения пациентов.

Показатель	1 пациент		2 пациент	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Билирубин общий (5.0-21.0 мкмоль/л)	30.3 мкмоль/л	20.6 мкмоль/л	42.1 мкмоль/л	19.3 мкмоль/л
Билирубин прямой (0.0-5.0 мкмоль/л)	5.8 мкмоль/л	3.8 мкмоль/л	6.4 мкмоль/л	4.5 мкмоль/л
Билирубин непрямой (0.0-16.4 мкмоль/л)	24.5 мкмоль/л	15.8 мкмоль/л	35.7 мкмоль/л	16.0 мкмоль/л

Обсуждение. Пациенты проходили лечение в течение 9 месяцев. Полученные значения были сравнены с референсными значениями [3]. Результаты анализов коррелируются с ранее исследованными случаями данного заболевания в других регионах [4]. В них сообщается, что уже начиная с первых шагов, как только ставился диагноз синдром Жильбера, проводили превентивные курсы «Урсодезоксихолиевой кислоты» (УДХК) два раза в год в виде препарата «Урсосан», с которым научные исследователи работают уже много лет.

У пациентов почти в 65% случаев нормальное состояние билиарного тракта. Количество больных с желчнокаменной болезнью сократилось в 4,5 раза, то есть до 2,8%. После первого забора крови, то есть до лечения препаратом, видно, что изначально уровень ОБ у обоих больных был выше 30 мкмоль/л, ПБ составлял более 5 мкмоль/л, НБ был больше 16 мкмоль/л.

Через 2 месяца (2-й забор крови) после приема Урсосана снова исследовали сыворотку крови детей и обнаружили, что показатели уровня ОБ значительно повысились, практически в 2 раза! При этом уровень ПБ снизился, а НБ – намного увеличился. Через месяц (3-й забор) значения снова стали выше: у первого пациента ОБ=39.1 мкмоль/л, а у второго – 23.8 мкмоль/л. Прямой билирубин колеблется около нормы. Уже на контрольном анализе, через 3 месяца,

значения билирубина нормализовались, что говорит о том, что препарат действенен и состояние пациентов стабилизировалось, не смотря на разное изменение уровня билирубина в крови.

Стоит отметить, что у 1-го пациента резкие изменения произошли между 3 и 4 заборами крови, уровень ОБ резко уменьшился с 39.1 до 20.6 мкмоль/л, уровень НБ с 33.9 до 15.8 мкмоль/л. А у 2-го пациента идентичные изменения произошли раньше: между 2 и 3 заборами крови, уровень ОБ с 47.7 до 23.8 мкмоль/л, уровень НБ с 33.2 до 5.0 мкмоль/л.

Таким образом, у всех наблюдаемых пациентов заметно значительное эффективное действие препарата, которое проявляется на разных периодах лечения.

Показатели конечного результата хорошие, уровень билирубина в крови снижается до предела нормы, и минимизируя риск возникновения таких осложнений, как:

- развитие желтухи
- нарушения, связанные с уменьшением/прекращением выведения желчи (внутрипечёночный и экстрапечёночный холестаз)
- при обострениях - снижение иммунитета пациента

Такие риски могут возникнуть в случае невыполнения мер предотвращения синдрома Жильбера, а также при умышленном игнорировании данного заболевания или из-за непонимания о наличии симптомов болезни.

Заключение. В данной статье была проанализирована роль «Урсосана» при лечении синдрома у пациентов подросткового возраста (13-15 лет), проходивших лечение в ДГКБ №11 Свердловской области. Поскольку это заболевание, связанное с неконъюгированной гипербилирубинемией до сих пор недостаточно изучено, поэтому полного лечения на данный момент времени нет. В соответствии с этим требуется постоянный контроль течения болезни с регулярным мониторингом уровня билирубина, чьё повышение может повлечь за собой тяжёлые последствия (желчнокаменная болезнь, дуоденит). Проанализировав немногочисленные случаи данного синдрома у подростков города Екатеринбурга, можем подтвердить благоприятное влияние Урсосана и входящего в его состав урсодезоксихолевой кислоты для профилактики и лечения.

1. Vosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. J Hepatol. 2003 Jan;38(1):107-17.
2. Клинические рекомендации и фармакологический справочник: Под ред. И.Н.Денисова, Ю.Л. Шевченко - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 1184 с.:ил. (серия «Доказательная Медицина»)
3. <<О чем говорит уровень билирубина?>> СМ-Клиника.
4. Последнее обновление статьи: 09.12.2022г. URL: <https://www.smclinic-spb.ru/sm-info/2543-o-chem-govorit-uroven-bilirubina>.
5. Синдром Жильбера. Современные воззрения, исходы и терапия. Рейзис А.Р. 13 сентября 2012. URL: <https://internist.ru/publications/detail/sindrom-zhilbera.-sovremennye-vozzreniya,-ishody-i-terapiya/>

Бачурина О.И.

Неорганическое функциональное расстройство слуха у детей

*Ростовская областная клиническая больница
(Россия, Ростов-на-Дону)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-582

Аннотация

Функциональное расстройство слуха (ФРС) является формой функциональных неврологических расстройств, характеризующейся снижением слуховой чувствительности без корреляции при стандартном аудиологическом тестировании. В общей педиатрической популяции распространенность ФРС оценивается менее чем в 2%. Распространенность составляет около 7% у детей в возрасте 6-17 лет. Однако некоторые авторы считают ФРС наиболее распространенной этиологией внезапной двусторонней тугоухости у детей. Средний возраст детей с ФРС составляет 11,3 года. Оно редко встречается в возрасте до 7 лет. ФРС

поражает девочек в два раза больше, чем мальчиков. Потеря, как правило, возникает внезапно, двусторонняя, влияет на все частоты в одинаковой степени и может быть связана с идентифицируемым психосоциальным стрессом. ФРС можно диагностировать с помощью двух наборов тестов: поведенческие тесты: чистотональная и речевая аудиометрия; и физиологические тесты: иммитантная аудиометрия, отоакустическая эмиссия, слуховые вызванные потенциалы и функциональная нейровизуализация. Основу лечения ФРС составляют когнитивно-поведенческая терапия и, при необходимости, психиатрическое лечение.

Ключевые слова : слух, неврология, снижение, диагностика, лечение.

Abstract

Functional hearing disorder (FRD) is a form of functional neurological disorders characterized by decreased auditory sensitivity without correlation in standard audiological testing. In the general pediatric population, the prevalence of FRD is estimated at less than 2%. The prevalence is about 7% in children aged 6-17 years. However, some authors consider FRD to be the most common etiology of sudden bilateral hearing loss in children. The average age of children with the Fed is 11.3 years. It is rarely found before the age of 7 years. The Fed affects girls twice as much as boys. Loss, as a rule, occurs suddenly, is bilateral, affects all frequencies to the same extent and may be associated with identifiable psychosocial stress. FRD can be diagnosed using two sets of tests: behavioral tests: pure tone and speech audiometry; and physiological tests: imitation audiometry, otoacoustic emission, auditory evoked potentials and functional neuroimaging. The basis of treatment for FRD is cognitive behavioral therapy and, if necessary, psychiatric treatment.

Keywords : hearing, neurology, reduction, diagnosis, treatment.

Актуальность. Нормальный слух – это сложное, скоординированное взаимодействие ряда связанных анатомических структур в том числе внутри уха. С другой стороны, потеря слуха характеризуется аудиометрическим порогом ниже уровня слышимости 25 децибел (дБ НЛ). Повреждение компонентов слуховой системы (барабанной перепонки, косточек среднего уха, улитки, нервов, нервных путей, ядер и центральных процессорных центров), может способствовать потере слуха [].

Среди множества причин потери слуха есть особая, но часто нераспознанная проблема — неорганическая []. До сих пор в практике отсутствуют достоверных данных о причине, эпидемиологии, диагностики, лечении данной патологии.

Цель. Представить современные данные о неорганическом функциональном расстройстве слуха у детей.

Материал и методы. Работа основана на данных Российских и зарубежных источников литературы. Поиск проводился на известных порталах, таких как eLIBRARY, Clinicalkey, sci-hub.org, AAID.com, Medline, Springer.

Текст исследования был написан при помощи Microsoft Word (2016) на персональном компьютере.

Неорганическое функциональное потери слуха.

Функциональные неврологические расстройства (ФНР) — это состояние, характеризующееся дисфункцией одного или нескольких неврологических центров, вызывая ряд расстройств, таких как функциональные двигательные расстройства, психогенные неэпилептические припадки, функциональный паралич, функциональная слепота и другие [,].

Неорганическая Функциональное расстройство слуха (ФРС) – это одной форма ФНР, состояние, сопровождающееся снижением слуховой чувствительности без объективного нарушения, то есть несоответствие между субъективными и объективными параметрами при проведении аудиологического тестирования. ФРС называют «функциональной тугоухостью», «психогенной тугоухостью», «неорганической тугоухостью» и «псевдогипакузисом» [].

Предполагается, что симптомы ФНР имеют психологическое происхождение из-за постоянного стресса, неразрешенных конфликтов, психологических травм. Выраженность ФРС может варьировать от преувеличения подлинной потери слуха до полной потери слуха [].

Эпидемиология неорганической функциональной потери слуха.

Частота встречаемости ФРС существенно отличается. Это по причине отсутствия достоверной оценки, недостаточной осведомленности и неправильного диагноза [].

Распространенность психических расстройств среди детей в США достигла масштабов эпидемии. По данным Pracy JP отмечено, что количество ФРС составляет 2-7% детей [].

По данным Национального исследования здоровья детей (NSCH) 2016 г примерно 13-20% детей в США страдают психическими, эмоциональными или поведенческими расстройствами, среди них - 3,2% детей страдают депрессией, а 7,1% — тревогой. В то же время отмечено, что у 75% этих детей наблюдаются сопутствующие психические нарушения [,].

В 2010 г Hohenweg и соавт. обнаружили, что возрастное распределение неорганической функциональной тугоухости было выше у взрослых в возрасте от 19 до 57 лет по сравнению с детьми [].

Этиология неорганической функциональной потери слуха.

Данная форма тугоухости может быть результатом сознательных или бессознательных факторов, оказывающих влияние в диапазоне от симуляции до конверсионного расстройства. Модель Austen-Lynch описывает причины неорганической функциональной тугоухости на основе уровня намерения пациента продемонстрировать дефицит слуха. Описаны три категории ФРС: конверсионное расстройство (низкий уровень намерения), искусственное расстройство (умеренный уровень намерения) и симуляция (высокий уровень намерения). Данные факторы происходят непрерывно: чем ниже уровень намерения, тем более внутренним и бессознательным является риск нарушения слуха [].

Этиология также различается среди субпопуляций внутри этих групп. У взрослых неорганическая функциональная потеря слуха часто возникает из-за симуляции, мотивированной денежной выгодой или компенсационными требованиями. Конверсионное расстройство встречается реже и в основном возникает после травмы [].

У детей эмоционально или физически травмирующие состояния являются факторами конверсионного расстройства неорганической функциональной потери. Известно также, что симуляция у детей возникает из-за академической успеваемости ниже среднего [].

Диагностика неорганической функциональной потери слуха.

Сбор тщательного анамнеза и физическое обследование имеют первостепенное значение при попытке выявить ФРС. Многие особенности поведения и клинические признаки могут быть обнаружены во время клинического обследования, что позволяет врачу заподозрить неорганическую функциональную потерю слуха. Важно изучать историю психических заболеваний, а также анамнез уха. Поведение является важным признаком неорганической функциональной потери слуха. Однако в случаях односторонней тугоухости реакции на звуки и коммуникативные способности не могут служить основанием для предположения о неорганической функциональной тугоухости. Необходимо провести полный аудиологический анамнез слуха, включая начало, скорость прогрессирования, колеблется ли потеря слуха или нет, латеральность симптомов и другие сопутствующие симптомы, такие как головокружение, ощущение полноты в слухе, боль и шум в ушах. Собираются истории воздействия шума, баротравмы, травмы головы, воздействия ототоксических препаратов и предыдущих операций на ухе [].

Для установления диагноза необходима объективная аудиологическая оценка. Для установления диагноза необходима объективная аудиологическая оценка. Субъективные аудиологические тесты включают камертонные тесты (тесты Ринне и Вебера), чистотональную аудиометрию и речевую аудиометрию [].

MacPherson и соав. использовали функциональную нейровизуализацию, в частности функциональную магнитно-резонансную томографию для изучения закономерностей активности мозга, связанных с ФРС [].

Лечение неорганической функциональной потери слуха.

При данной патологии терапевтический план может включать консультирование и психиатрическое лечение [].

Некоторые пациенты выздоравливают без назначения определённой терапии. Однако для оптимизации лечения необходима тщательная оценка психического состояния. Неэффективная терапия нередко может привести к развитию рецидива или ухудшению общего состояния. Соответствующее консультирование включает в себя выявление несоответствий в аудиологическом тестировании в неконфронтационной манере. Объяснение, заверение и поощрение часто являются эффективными методами [].

Выводы.

Неорганическое функциональное расстройство слуха считается состоянием, характеризующимся снижением слуховой чувствительности без объективной корреляции при стандартном тестировании слуха. Средний возраст обращения составляет 11,3 г, при этом девочки в два раза чаще сообщают о СГД, чем мальчики. В зависимости от возраста ребенка диагноз ФРС можно поставить исключительно с помощью поведенческих тестов. Однако в некоторых случаях диагноз зависит от физиологических тестов. Начальными этапами лечения пациента с данным заболеванием являются разъяснение диагноза, включающее когнитивно-поведенческую терапию и, при необходимости, психиатрические препараты.

1. Sohmer H, Feinmesser M, Bauberger-Tell L, Edelstein E. Cochlear, brain stem, and cortical evoked responses in nonorganic hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1977;86(2 pt. 1):227-34.
2. Austen S, Lynch C. Non-organic hearing loss redefined: understanding, categorizing and managing non-organic behaviour. *Int J Audiol.* 2004;43(8):449-57.
3. Parodi M, Rouillon I, Rebours C, Denoyelle F, Loundon N. Childhood psychogenic hearing loss: Identification and diagnosis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017;134(6):415-418. doi: 10.1016/j.anorl.2017.03.009
4. Drouillard M, Petroff N, Majer J, Perrot C, Quesnel S, François M; ORL et CCF, CHU Robert Debré, Paris, France. Pseudohypacusis in children: circumstances and diagnostic strategy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(10):1632-6. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.07.010
5. Ghandour RM, Sherman LJ, Vladutiu CJ, Ali MM, Lynch SE, Bitsko RH, Blumberg SJ. Prevalence and Treatment of Depression, Anxiety, and Conduct Problems in US Children. *J Pediatr.* 2019;206:256-267.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.09.021
6. Pflug C, Kiehn S, Koseki JC, Pinn Schmidt H, Müller F, Nienstedt JC, Flügel T, Niessen A. Prognostic factors in non-organic hearing loss in children. *Int J Audiol.* 2022;61(5):400-407. doi: 10.1080/14992027.2021.1922942
7. Schmidt CM, am Zehnhoff-Dinnesen A, Matulat P, Knief A, Rosslau K, Deuster D. Nonorganic hearing loss in children: audiometry, clinical characteristics, biographical history and recovery of hearing thresholds. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(7):1190-3.
8. Pracy JP, Bowdler DA. Pseudohypacusis in children. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1996;21(5):383-4.
9. Schmidt CM, am Zehnhoff-Dinnesen A, Matulat P, Knief A, Rosslau K, Deuster D. Nonorganic hearing loss in children: audiometry, clinical characteristics, biographical
10. history and recovery of hearing thresholds. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(7):1190-3. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.04.037
11. Cushing SL, Gordon KA, Sokolov M, Papaioannou V, Polonenko M, Papsin BC. Etiology and therapy indication for cochlear implantation in children with single-sided deafness : Retrospective analysis. *HNO.* 2019;67(10):750-759. English. doi: 10.1007/s00106-019-00729-8
12. Hohenweg A, Kompis M. Non-organic hearing loss: new and confirmed findings. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(8):1213-9.
13. Austen S, Lynch C. Non-organic hearing loss redefined: understanding, categorizing and managing non-organic behaviour. *Int J Audiol.* 2004;43(8):449-57
14. Raghavan D, Naga R, Gupta A, Khan S, Saxena N, Patil B. Evaluation of the Viability of Auditory Steady State Response Testing for Detection of Pseudohypacusis in Serving Personnel of the Indian Armed Forces. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;75(Suppl 1):83-87. doi: 10.1007/s12070-022-03270-3

15. Schmidt CM, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Deuster D. Nichtorganische (funktionelle) Hörstörungen bei Kindern [Nonorganic (functional) hearing loss in children]. HNO. 2013;61(2):136-41. German. doi: 10.1007/s00106-012-2504-3
16. Parodi M, Rouillon I, Rebours C, Denoyelle F, Loundon N. Childhood psychogenic hearing loss: Identification and diagnosis. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2017;134(6):415-418.
17. Abdullah SN, Zakaria MN, Salim R, Md Daud MK, Nik Othman NA. Comparing the diagnostic accuracy of audiometric Weber test and tuning fork Weber test in patients with conductive hearing loss. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2022;7(2):523-529. doi: 10.1002/lio2.747
18. Weisleder DH, Weisleder P. Functional Hearing Disorder in Children. Semin Pediatr Neurol. 2022;41:100956. doi: 10.1016/j.spen.2022.100956
19. Abu Libdeh A, Alkalbani L, Freedman D, Quezada J, Nyp SS. Considerations in the Management of Functional Neurological Disorders in Patients with Hearing Loss. J Dev Behav Pediatr. 2023;44(4):e333-e335. doi: 10.1097/DBP.0000000000001170

Беляев А.Н., Бояркин Е.В., Логашин Е.И., Логашина Е.С.

Лапароскопическая технология моделирования обратимой механической желтухи на мелких лабораторных животных

*Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва
(Россия, Саранск)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-583

Аннотация

Целью данного исследования является создание нового метода моделирования обратимой механической желтухи (МЖ) на мелких лабораторных животных с применением лапароскопической технологии. Создание МЖ на половозрелых крысах (n=10) проводили с помощью набора лапароскопических инструментов под контролем видеолапароскопа с возможностью фото и видеофиксации. Блок желчевыводящей системы создавали наложением сосудистого зажима DeBakey на дистальный отдел холедоха. Оценка степени выраженности холестатического и цитолитического синдромов определяли по показателям биохимического анализа крови (общий билирубин (ОБ), прямой билирубин (ПБ), аланиновая аминотрансфераза (АлАТ), аспарагиновая аминотрансфераза (АсАТ), щелочная фосфатаза (ЩФ) стандартными методами.

Ключевые слова: механическая желтуха, мини-инвазивный оперативный доступ, лапароскопия.

Abstract

The purpose of this study is to create a new method for modeling reversible mechanical jaundice (MJ) in small laboratory animals using laparoscopic technology. The creation of MJ in mature rats (n =10) was carried out using a set of laparoscopic instruments under the control of a video laparoscope with the possibility of photo and video fixation. The block of the biliary system was created by applying a DeBakey vascular clamp to the distal part of the choledochus. The severity of cholestatic and cytolytic syndromes was assessed by biochemical blood tests (total bilirubin (OB), direct bilirubin (PB), alanine aminotransferase (AlAT), aspartic aminotransferase (AsAT), alkaline phosphatase (alkaline phosphatase) using standard methods.

Keywords : mechanical jaundice, mini-invasive surgical access, laparoscopy.

Введение

В настоящее время во многих экспериментальных исследованиях используются многочисленные модели механической желтухи (МЖ). Важным требованием к модели МЖ является ее воспроизводимость, низкая летальность и отсутствие осложнений [1]. Это связано с определёнными недостатками каждого метода и технологическими особенностями их проведения [2, 3, 4]. Наиболее доступными для проведения экспериментальных исследований, в том числе моделирования механической желтухи, являются лабораторные крысы, ввиду схожести строения их гепатодуоденальной зоны с таковым у человека [5, 6, 7]. Трудности

оперативных вмешательств на мелких лабораторных животных связаны с применением микрохирургических навыков, в связи с чем количество осложнений при проведении операций значительно возрастает. В послеоперационном периоде у животных в брюшной полости нередко возникает выраженный спаечный процесс, деформация гепатодуоденальной связки, нарушение крово и лимфообращения [8].

В литературных источниках имеются публикации по лигатурным и дренажным способам моделирования МЖ [9, 10, 11, 12], которые предусматривают повторное оперативное вмешательство для восстановления пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку.

Среди способов обратимой (декомпрессия холедоха без повторного оперативного вмешательства) МЖ следует отметить способ С.А. Визгалолова [10], который моделируется без повторного оперативного вмешательства, однако рекомендован на более крупных лабораторных животных (кроликах) и значительно труднее моделировать на крысах. Есть способы формирования МЖ с наложением металлических клипс на холедох, применением рассасывающих нитей, наложенных на холедох [1, 14, 15], однако и им присущи недостатки, связанные с развитием спаечного процесса в брюшной полости, желчного перитонита. Таким образом, существующие модели обратимой механической желтухи имеют недостатки, связанные или с потребностью в повторной лапаротомии, или невозможностью прогнозировать длительность желтухи и развитием серьезных осложнений, что обуславливает необходимость поиска доступных и малотравматичных способов моделирования холестаза на мелких лабораторных животных.

Цель исследования – создание нового метода моделирования обратимой механической желтухи на мелких лабораторных животных с применением лапараскопической технологии.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проводились на 10 крысах серии Вистар массой 250-300 граммов.

Перед оперативным вмешательством, с седационной и обезболивающей целью лабораторным животным внутримышечно вводили раствор ксила в дозировке 5 мг/кг и телазол 0,1 мл/100 гр. массы тела животного.

После фиксации животного на операционном столике сбривали волосяной покров передней брюшной стенки с последующей обработкой кожи 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата и наложением операционного белья.

Для осуществления оперативного пособия с использованием видеолапароскопических технологий, брюшная стенка была захвачена и фиксирована бельевой цапкой Бакагуза в параумбиликальной области. В процессе всей операции ассистент осуществлял тракцию в перпендикулярном направлении, относительно подопытных животных.

Троакары для видеолапароскопа (d=10 мм) и «рабочих» инструментов (d=5 мм) устанавливали в гипогастральном области, правом и левом подреберьях (рис. 1).



Рисунок 1. Места установки троакаров на передней брюшной стенке для введения лапароскопа (d=10 мм) и 2-х рабочих инструментов (d=5 мм).

Создание обтурационного холестаза проводилось под контролем видеолапароскопа фирмы Endoskill с возможностью видео- и фотофиксации (рис. 2). МЖ моделировалась путем наложения сосудистого зажима DeVakey (типа «бульдог») на дистальный отдел холедоха (рис. 3А), свободный конец которого выводили на переднюю брюшную стенку и фиксировали узловым швом к коже с целью последующего его удаления без повторного оперативного вмешательства (рис. 3Б).

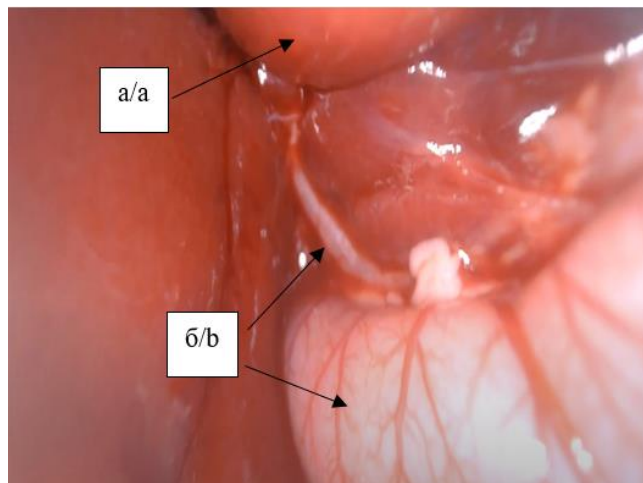


Рисунок . 2. Визуализация органов гепатобилиарной зоны. а – край печени. б – дистальный отдел холедоха, двенадцатиперстная кишка.

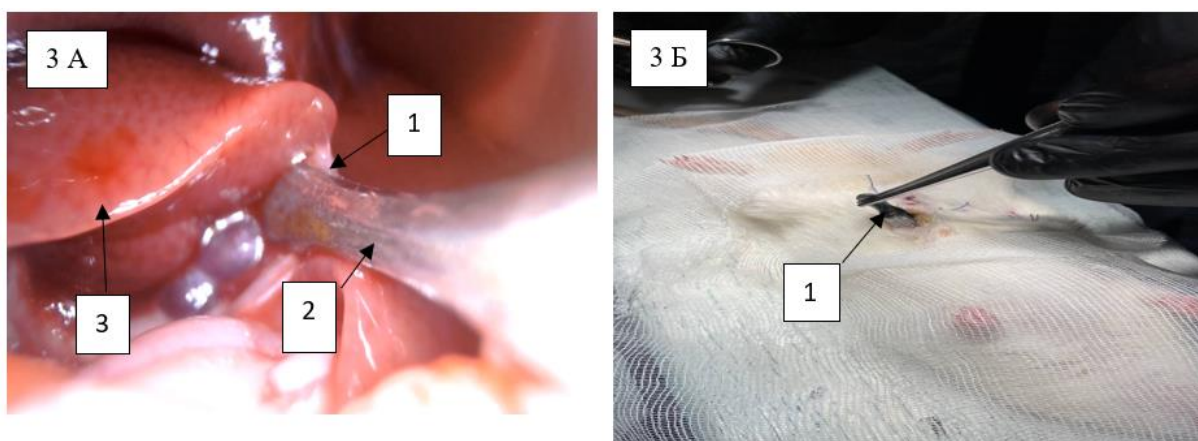


Рисунок 3 А. Наложение сосудистого зажима DeVakey на дистальный отдел холедоха. 1 - холедох. 2 – сосудистый зажим. 3 – печень.

3 Б – Выведение сосудистого зажима, наложенного на холедох, на переднюю брюшную стенку. 1 – сосудистый зажим выведен через контрапертуру на переднюю брюшную стенку.

Декомпрессию холедоха и восстановление пассажа желчи в 12-перстную кишку у животных производили на 4-й день холестаза путем удаления сосудистого зажима и наложения двух швов на переднюю брюшную стенку.

Оценку степени выраженности холестатического и цитолитического синдромов определяли по показателям биохимического анализа крови, взятой из хвостовой вены: общего билирубина (ОБ), прямого билирубина (ПБ), аланиновой аминотрансферазы (АлАТ), аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) стандартными методами.

Результаты и обсуждение

После моделирования МЖ наблюдалось прогрессивное повышение показателей, свидетельствующих о развитии холестатического и цитолитического синдромов (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей функционального состояния печени на фоне внепеченочного холестаза.

Исследуемые показатели крови (единицы измерения)	Критерий статистической обработки	Исходные показатели (n=10)	сутки с момента развития МЖ и последующей декомпрессии холедоха	
			4 (n=10)	10 (n=10)
Общий билирубин (мкмоль/л)	M	6,42	221,4	120,7
	m	±0,8	±10,5	±8,5
	p	-	<0,001	<0,001
Прямой билирубин (мкмоль/л)	M	1,67	73,2	54,7
	m	±0,02	±5,7	±4,3
	p	-	<0,001	<0,001
АлАТ (ЕД/л)	M	0,35	0,54	0,44
	m	±0,07	±0,05	±0,03
	p	-	<0,05	>0,05
АсАТ (ЕД/л)	M	0,21	0,53	0,51
	m	±0,04	±0,06	±0,05
	p	-	<0,05	>0,05
Щелочная фосфатаза (ЕД/л)	M	254,6	1265,4	1168,2
	m	±7,2	±21,7	±19,7
	p	-	<0,001	<0,001

Примечание: при $p < 0,05$ – достоверно относительно исходных данных

На 4-й день после моделирования механической желтухи концентрация общего билирубина составляла в среднем $221,4 \pm 10,5$ мкмоль/л, что в 34,5 раз больше исходного показателя ($6,42 \pm 0,8$ мкмоль/л). На 10-е сутки после декомпрессии холедоха содержание общего билирубина составляло $120,7 \pm 8,5$ мкмоль/л, что в 14,2 раза выше исходного значения и в 1,8 раз ниже показателя 4-го дня наблюдения.

На 4-й день наблюдения концентрация прямой фракции билирубина ($73,2 \pm 5,7$) была ниже общего на 33% и в 44 раза превышала исходное значение ($1,67 \pm 0,02$ мкмоль/л). На 10-й день концентрация находилась на уровне $54,7 \pm 4,3$ мкмоль/л и составляла разницу с исходным показателем в 32 раза.

Концентрация АлАТ на 4-й день наблюдения составляла $0,54 \pm 0,05$ Ед/л, что в 1,5 раза превышало значение исходного показателя ($0,35 \pm 0,07$ Ед/л). На 10-й день эксперимента содержание АлАТ соответствовало $0,44 \pm 0,03$ Ед/л и оставалось в 1,2 раза выше исходного значения.

Содержание АсАТ у животных с механической желтухой на фоне декомпрессии холедоха на 4-й день наблюдения составляло $0,53 \pm 0,06$ Ед/л, что в 2,5 раза превышало исходные данные ($0,21 \pm 0,04$ Ед/л). На 10-й день эксперимента концентрация АсАТ оставалась в пределах значений, аналогичных 4-му дню наблюдения ($0,51 \pm 0,05$ Ед/л).

Концентрация ЩФ в плазме крови животных на 4-й день послеоперационного наблюдения возрастала до $1265,4 \pm 21,7$ Ед/л, что в 5 раз превышала исходное значение ($254,6 \pm 7,2$ Ед/л). На 10-й день уровень ЩФ составлял $1168,2 \pm 19,7$ Ед/л и был в 4,5 раз выше исходных данных.

Таким образом, наложение на дистальный отдел холедоха сосудистого зажима DeVakey и лигатуры способствует развитию холестатического и цитолитического синдромов, что свидетельствует о создании адекватной модели обратимой механической желтухи мини-инвазивным доступом с использованием лапароскопической технологии. На восстановление пассажа желчи в 12 перстную кишку после удаления сосудистого зажима (моделирование декомпрессии холедоха) указывает снижение исследуемых показателей цитолиза и холестаза.

Закключение.

Создание обратимой механической желтухи на мелких лабораторных животных возможно с помощью мини-инвазивной лапароскопической технологии и позволяет проводить декомпрессию холедоха без повторного оперативного вмешательства. Адекватность модели подтверждается динамикой биохимических показателей холестаза и цитолиза, которые значительно повышаются на 4 сутки холестаза и существенно снижаются после декомпрессии холедоха.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

1. A simple rat model of in situ reversible obstructive jaundice in situ reversible obstructive jaundice model / X. Huang, C.H. Li, A.Q. Zhang // *Annals of Surgical Treatment and Research*. – 2017. – Vol. 92, № 6. – P. 389-395.
2. Barreto, S. G. Preoperative Management of Jaundice / S.G. Barreto, J.A. Windsor // *Textbook of Pancreatic Cancer: Principles and Practice of Surgical Oncology*. – 2021. – P. 631-648. 34.
3. Assessment the effectiveness of minimally invasive surgical methods in acute cholecystitis / U.Y.Ergashev, A.R. Zokhirov, A.T. Mominov, B.T. Gafurov // *International Journal of Scientific Trends*. – 2023. – Vol. 2, № 2. – P. 14-23.
4. Cianci, P. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches / P. Cianci, E. Restini // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 27, № 28. – P. 4536.
5. Красильщикова, М.С. Руководство по работе с лабораторными животными для сотрудников ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, занятых проведением доклинических испытаний / М.С. Красильщикова, С.Г. Семушина // *Н.И. Пирогова Минздрава России, занятых проведением доклинических испытаний*. М.: Изд-во: РНИМУ им. Н.И. Пирогова. – 2015. – С. 3- 42.
6. Current in vitro digestion systems for understanding food digestion in human upper gastrointestinal tract / C. Li, W. Yu, P. Wu, X.D. Chen // *Trends in Food Science & Technology*. – 2020. – Vol. 96. – P. 114-126. 37.
7. Sadowska, J. Comparing the effects of sucrose and high-fructose corn syrup on lipid metabolism and the risk of cardiovascular disease in male rats / J. Sadowska, M. Bruszkowska // *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*. – 2017. – Vol. 16, № 2. – P. 231-240.
8. Зиматкин, С.М. Сравнительная анатомия печени и желчевыводящих путей человека и крысы / С.М. Зиматкин, Н.И. Марковец // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2016. – Т. 15, № 3 – С. 18-23.
9. Патент на изобретение 2582765 С1, 27.04.2016. Способ моделирования регулируемой механической желтухи в эксперименте / Е. А. Воронова, Р. А. Пахомова, Ю. С. Нагорнов [и др.]; заявитель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора 147 В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства Здравоохранения Российской Федерации». – №2015111843/14; заявл. 01.04.2015; опубл. 27.04.2016. – 5 с., 24.
10. Патент на изобретение 11088 ВУ МПК (2006) G 61 В 17/00, 30.08.2008. Способ моделирования механической желтухи в эксперименте у млекопитающего / С. А. Визгалов, В. П. Юрченко, С. М. Смотрин, Р. Е. Лис.; заявитель «Гродненский государственный медицинский университет». – № 20060294; заявл. 03.04.06; опубл. 30.08.08. – 4 с.
11. Эффективность внутривенных инфузий мексидола при лечении механической желтухи / А.Н. Беляев, Е.И. Мокшина, С.А. Беляев [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2009. – № 9. – С. 66-69. 44.
12. Антиоксидантное действие отрицательных аэроионов в коррекции печеночной дисфункции при механической желтухе / А. Н. Беляев, Е. В. Бояркин, С. В. Костин [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 48-52.
13. Патент на изобретение 11088 ВУ МПК (2006) G 61 В 17/00, 30.08.2008. Способ моделирования механической желтухи в эксперименте у млекопитающего / С. А. Визгалов, В. П. Юрченко, С. М. Смотрин, Р. Е. Лис.; заявитель «Гродненский государственный медицинский университет». – № 20060294; заявл. 03.04.06; опубл. 30.08.08. – 4 с.
14. A simple and easily reproducible model of reversible obstructive jaundice in rats / S. Hiratani, R. Mori, Y. Ota [et al.] // *in vivo*. – 2019. – Vol. 33, № 3. – P. 699- 706.
15. A new model of reversible obstructive jaundice using rapidly absorbable suture materials / N. Kahramansoy, H. Erkol, E.E. Yilmaz [et al.] // *Clinical and Investigative Medicine*. – 2012. – P. 351-357.

Бердинская Ю.К., Попугайло М.В.

Нарушения полового созревания у подростков

*Уральский государственный медицинский университет
(Россия, Екатеринбург)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-584

Аннотация

В статье рассмотрены вопросы, связанные с важностью пубертатного периода развития у подростков. Описаны гормональные и физические особенности полового созревания в норме. Представлены варианты нарушений полового созревания: преждевременное половое созревание и задержка полового созревания. Говорится о психоэмоциональных особенностях пубертата и важности его нормального протекания. Делаются выводы о актуальности

проблематики нарушений полового созревания у подростков и оценивается важность здорового гармонического развития детей и подростков в формировании здоровой нации и будущего Российской Федерации.

Ключевые слова : пубертат, задержка полового созревания, преждевременное половое созревание, гипогонадизм, менархе, адренархе, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон.

Abstract

The article discusses issues related to the importance of puberty in adolescents. Hormonal and physical features of puberty are described in the norm. The variants of puberty disorders are presented: premature puberty and delayed puberty. It talks about the psycho-emotional features of puberty and the importance of its normal course. Conclusions are drawn about the relevance of the problems of puberty disorders in adolescents and the importance of healthy harmonious development of children and adolescents in the formation of a healthy nation and the future of the Russian Federation is assessed.

Keywords: puberty, delayed puberty, premature puberty, hypogonadism, menarche, adrenarche, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone.

Введение

Пубертатный период является переходным этапом развития человека между детством и половой зрелостью. Организм в этот период подвергается ряду физических и психических изменений, способствующих наступлению его репродуктивной и физической зрелости. Этот процесс регулируется комплексом нейроэндокринных факторов. От того, насколько полноценно протекает пубертат, во многом зависит окончательное становление фертильности, детородной функции, метаболический статус и рост во взрослом периоде [1]. Сроки наступления пубертата и варианты его протекания, напрямую зависят от пола ребенка, разнообразных генетических и экзогенных факторов [2]. Нарушения полового созревания могут серьезно повлиять на физическое и психосоциальное благополучие подростка. Однако специфика пубертатного периода ещё и в том, что работа большинства органов и систем у подростка в этот период протекает с физиологическими особенностями, стоящими на грани между нормой и патологическим процессом. К истинной патологии относятся преждевременное (раннее) половое созревание и задержка полового созревания.

Раннее половое созревание диагностируется при выявлении вторичных половых признаков у девочек в возрасте до восьми лет и мальчиков в возрасте до девяти лет [3, 4].

Задержкой полового созревания считается отсутствие признаков развития молочных желез к 13 годам у девочек, и увеличения яичек к 14 годам у мальчиков [3, 5, 6].

Цель исследования – провести обзор отечественной и зарубежной научной литературы, посвящённой вопросам нарушения полового созревания подростков.

Материалы и методы исследования

Поиск литературных источников осуществлялся в международной базе агрегаторе научных статей PubMed. В ходе поиска была использована функция MeSH. Запрос осуществлялся по следующим ключевым словам: «дети», «гормональные нарушения», «нарушения полового созревания», «раннее половое созревание», «задержанное половое созревание». Поиск включал мета-анализы, систематические обзоры и обзорные статьи.

Результаты исследования и их обсуждение

Существует большая вариабельность в сроках наступления полового созревания, причем определенную роль играют как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Однако генетика является основным фактором, влияющим на определение сроков полового созревания на 50-80% [7].

Гормональные и физические изменения при нормальном развитии

Физические изменения, связанные с половым созреванием, являются результатом выработки половых гормонов гонадами, начало которых (гонадархе) указывает на наступление полового созревания. Гонадархе запускается пульсирующим высвобождением гонадотропин-

рилизинг-гормона, который активирует гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему (ГПГ) [8-10]. Аденоархе (т.е. выработка андрогенов надпочечниками, приводящая к появлению волос на лобке и в подмышечных впадинах, неприятному запаху тела и легким угрям) является отдельным, но обычно сопутствующим процессом и сам по себе не указывают на истинное начало полового созревания у мальчиков или девочек [11, 12].

У девочек повышенная секреция эстрадиола яичниками вызывает развитие молочных желез в возрасте от 8 до 12 лет. Менархе как правило наступает через 2-3 года после начала развития молочных желез, в возрасте от 9 до 15 лет. У мальчиков увеличение яичек по меньшей мере до 4 мл в объеме или 2,5 см в длину является первым признаком истинного полового созревания и происходит в возрасте от 10 до 14 лет [13-18].

Изолированные пубертатные изменения

Преждевременный рост молочных желез, при пальпации которого определяется изолированная железистая ткань молочной железы, следует отличать от липомастии (изолированной жировой ткани молочной железы), которая часто встречается у детей с ожирением [19]. Чтобы дифференцировать эти состояния, клиницисты могут обследовать пациентку в положении лежа на спине, тем самым уменьшая выступ молочных желез, чтобы определить наличие или отсутствие железистой ткани под ареолами. Изолированное препубертатное вагинальное кровотечение, не вызванное травмой, жестоким обращением, инородным телом, инфекцией или чрезвычайно редкой опухолью, обычно является доброкачественным [20].

Преждевременный аденоархе, вызванный андрогенами надпочечников, а не активацией системы ГПГ, приводит к медленно прогрессирующему появлению волос на лобке и в подмышечных впадинах, неприятному запаху тела, потливости и/или легкой форме угревой сыпи без изменения линейной скорости роста или увеличения яичек, полового члена, груди, яичников или клитора. Уровень дегидроэпиандростерона сульфата может быть на уровне полового созревания, но тестостерон, эстрадиол, и особенно лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) держатся на препубертатном уровне [3, 4]. Примерно у 5% подростков с повышенным уровнем 17-гидроксипрогестерона, диагностируется легкая неклассическая врожденная гиперплазия надпочечников, которая обычно не требует лечения [4].

Ранние изолированные пубертатные изменения у детей, сопровождающиеся линейным ростом в препубертатном периоде и без тревожных неврологических симптомов, чаще всего, имеют доброкачественный характер. Необходимо наблюдение за такими детьми в течение 3-6 месяцев для оценки динамики процесса [3, 4, 10, 11, 21].

Гинекомастия, или опосредованная эстрогенами железистая ткань молочной железы, часто встречается у мальчиков в пубертатном периоде. Обследование на наличие хронических заболеваний; гиперпролактинемии; новообразований яичек или надпочечников; приема лекарств, отпускаемых по рецепту; или гипогонадизма (например, синдрома Клайнфельтера) следует начинать, если симптомы сохраняются в течение 18-24 месяцев [22].

Центральное и периферическое преждевременное половое созревание

Раннее половое созревание может быть охарактеризовано локализацией патологии. В период центрального преждевременного полового созревания активируется ось ГПГ, что приводит к раннему, но нормальному развитию, с увеличением скорости роста, прогрессированием вторичных половых признаков [23]. Центральное преждевременное половое созревание более характерно для девочек (в десять раз чаще чем у мальчиков) [24]. Однако оно может быть вызвано травмой головы, новообразованием, лучевой терапией или генетическими заболеваниями. Подобные патологические причины преждевременного полового созревания чаще встречаются у мальчиков [3, 4, 14].

Периферическое преждевременное половое созревание наступает, когда гормональные воздействия, происходящие за пределами оси ГПГ, приводят к неполному, атипичному или быстрому прогрессированию полового созревания [3, 4, 14]. Быстро прогрессирующая или

значительная гиперандрогения может потребовать обследования на врожденную гиперплазию надпочечников или андроген-секретирующую опухоль. Повышенный уровень эстрадиола на фоне низкого уровня ЛГ может свидетельствовать о наличии опухоли, секретирующей эстрогены. Следует исключить гипотиреоз и прием экзогенных стероидов. Множественные пятна от кофе с молоком и фиброзная дисплазия костей свидетельствуют о синдроме Маккьюна-Олбрайта или нейрофиброматозе [3, 4, 14].

Подростки с подозрением на преждевременное половое созревание должны пройти обследование, включающее измерение уровня эстрадиола у девочек и тестостерона у мальчиков, ФСГ, ЛГ и гормонов щитовидной железы, рентгенографию костей. В случае выявления гиперандрогении показано измерение уровня дегидроэпиандростерона сульфата и 17-гидроксипрогестерона в сыворотке крови. Уровень ЛГ более 0,3 МЕ/мл является наиболее достоверным показателем преждевременного полового созревания. Однако у девочек с более низкими показателями, но с подозрением со стороны клиницистов возможно проведение дорогостоящего теста на стимуляцию аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона [4, 25]. В случаях неопределенности диагноза необходимо проведение ультразвукового исследования органов малого таза. Оно может выявить увеличение объема матки и яичников, нехарактерное для данного возраста, что может указывать на преждевременное половое созревание или опухоль [4].

Выбор подходящего времени для проведения нейровизуализации для выявления поражений центральной нервной системы (например, гамартомы гипоталамуса, злокачественных новообразований) у детей с преждевременным половым созреванием является спорным. Девочки младше шести лет, все мальчики с преждевременным половым созреванием, а также дети с неврологическими симптомами, такими как головная боль, изменения зрения или судороги, должны пройти обследование с помощью магнитно-резонансной томографии [3, 4, 14]. Некоторые эксперты не рекомендуют проводить рутинную нейровизуализацию бессимптомным девочкам в возрасте от шести до восьми лет, поскольку патология, требующая лечения, встречается крайне редко. Благодаря совместному принятию решений родители могут взвесить риски, связанные с седативными препаратами, внутривенным введением контрастных веществ и последующей визуализацией (приводящей к беспокойству и высокой стоимости), в сравнении с низкой вероятностью того, что визуализация покажет новое злокачественное новообразование центральной нервной системы (не более 1%) [25].

При раннем начале полового созревания аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (например, лейпролид), по-видимому, надежно предотвращают преждевременное слияние пластинок роста, тем самым сохраняя потенциал роста [26]. Из-за высоких ежегодных затрат лечение может быть наиболее целесообразным, если возраст костей указывает на неизбежный низкий рост или если подросток проявляет агрессию (мальчики) или сильную эмоциональность в ответ на менструации (девочки) [27].

Задержка полового созревания

Задержка полового созревания - это отсутствие развития молочных желез к 13 годам у девочек или отсутствие роста яичек как минимум до 4 мл в объеме или 2,5 см в длину к 14 годам у мальчиков [27]. Одной из наиболее распространенных причин задержки полового созревания и роста у мальчиков (60%) и девочек (30%) является конституциональная задержка. Это крайнее проявление нормального периода полового созревания [28, 29]. Более чем у 75% пациентов с конституциональной задержкой роста и полового созревания семейный анамнез может указывать на задержку полового созревания у родителей [30, 31].

Другие причины задержки полового созревания классифицируются в зависимости от уровня гонадотропинов. При гипергонадотропном гипогонадизме недостаточность половых желез задерживает половое созревание и приводит к повышению уровня ФСГ и ЛГ. Состояния, вызывающие гипергонадотропный гипогонадизм, могут быть врожденными или приобретенными и в совокупности чаще встречаются у девочек (26%), чем у мальчиков (7%) с задержкой полового созревания [28].

Гипогонадотропный гипогонадизм характеризуется низким уровнем ФСГ и ЛГ и классифицируется в зависимости от патологии. Функциональный гипогонадотропный гипогонадизм вызван хроническим заболеванием, стрессом или неправильным питанием, и это состояние может быть преходящим или обратимым. Стойкий гипогонадотропный гипогонадизм вызван врожденной аномалией оси ГПГ или приобретенной этиологией, такой как опухоль центральной нервной системы, травма, хирургическое вмешательство или облучение.

У подростков с подозрением на задержку полового созревания, так же как и при подозрении на раннее половое созревание измеряют уровень эстрадиола у девочек и тестостерона у мальчиков, ФСГ, ЛГ и гормонов щитовидной железы, проводят рентгенографию костей [32, 33]. Если вызывает беспокойство аномальная скорость роста, следует оценить функцию щитовидной железы, уровень пролактина и инсулиноподобного фактора роста I в сыворотке крови. Иногда бывает трудно отличить задержку роста и полового созревания от стойкого гипогонадотропного гипогонадизма; последнее может быть диагностировано в возрасте 18 лет, если наблюдается неадекватный ответ на начальную терапию и по-прежнему требуется замена половых стероидов [32].

Костный возраст указывает на степень влияния половых стероидов на созревание костей и будущий потенциал роста. Например, у подростков с конституциональной задержкой роста и полового созревания задержка обычно составляет более двух лет, но этот факт неспецифичен [12-14].

Девочкам старше 13 лет и мальчикам старше 14 лет с возможной задержкой роста и полового созревания или дефицитом гонадотропин-рилизинг-гормона может быть предложена ускоренная терапия для стимулирования полового созревания. Если прогрессирование полового созревания не происходит в течение четырех-шести месяцев после завершения терапии, необходимо дальнейшее обследование на предмет стойкого гипогонадотропного гипогонадизма и следует начать срочную гормональную терапию [3, 5].

Психосоциальные аспекты расстройства полового развития

Физические изменения в период полового созревания сопровождаются серьезными психическими и эмоциональными изменениями, особенно в условиях патологических типов раннего или позднего полового созревания [34]. Раннее или позднее начало соматического полового созревания затрудняет для подростка преодоление стресса, связанного с необходимостью "быть другим" в компании своих сверстников. С увеличением роста и мышечной массы мальчики, которые достигают половой зрелости раньше обычного, физически напоминают взрослых мужчин, опережающих своих сверстников [35, 36]. С другой стороны, позднее половое созревание может привести к формированию негативной самооценки. Эмоциональные расстройства, такие как экспансивное поведение и употребление алкоголя и наркотиков, могут возникать в качестве потенциальных компенсирующих механизмов.

Другие физические изменения, такие как увеличение веса, сопровождающее половое созревание, могут привести к эмоциональным расстройствам, поскольку они противоречат современным стандартам красоты. Это может привести к тому, что подростки, особенно девочки, будут страдать от расстройств пищевого поведения (нервной анорексии, булимии) или депрессии [36, 37].

Выводы

По итогам обзора отечественной и зарубежной научной литературы, посвященной вопросам нарушения полового созревания подростков были сделаны следующие выводы:

- пубертатный период является важным этапом физического и психологического становления подростка;
- ключевая роль в пубертатном становлении отводится нейро-эндокринным факторам;

- наиболее распространёнными нарушениями полового созревания у подростков являются задержка и преждевременное половое созревание;
- генетика является основным фактором, влияющим на определение сроков полового созревания на 50-80%;
- ключевыми исследованиями при подозрении на преждевременное или задержанное половое созревание являются измерение уровня эстрадиола у девочек и тестостерона у мальчиков, ФСГ, ЛГ и гормонов щитовидной железы, рентгенография костей;
- отклонения в сроках полового созревания деструктивно влияют на психоэмоциональное состояние подростков и их социальную адаптацию в обществе.

Всё выше изложенное свидетельствует о важности вопросов всесторонне здорового полноценного развития подростков. Проблематика нарушений полового развития сегодня актуальна как никогда. В Российской Федерации реализуется Национальный проект «Здравоохранение», одной из глобальных задач которого является формирование здоровой нации. Нарушения полового созревания подростков влекут за собой целый спектр физических, психических и социальных отклонений здоровья. К этим вопросам должно быть обращено пристальное внимание медицинского сообщества. Здоровье детей и подростков – это дорога в будущее для нашей страны.

1. Шилин Д.Е. Синдром изолированного пубархе у девочек. / Руководство для эндокринологов. М. – 1999. – С. 1–19.
2. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М. – 2002. – С. 50–66.
3. Стайн Д.М., Грумбах М.М. Физиология и нарушения полового созревания. В: Мелмед С., Полонский К.С., Ларсен П.Р., Кроненберг Х., Уильямс Р.Х., под ред. Учебник по эндокринологии Уильямса. 13-е изд. Филадельфия, Пенсильвания: Elsevier, 2016: 1074-1218.
4. Капловиц П., Блох К., Секция эндокринологии Американской академии педиатрии. Обследование и направление детей с признаками раннего полового созревания. Педиатрия. 2016; 137(1): 1-6. <http://pediatrics.aappublications.org/content/137/1/e20153732.long>.
5. Палмерт М.Р., Дункель Л. Клиническая практика. Задержка полового созревания. Медицинский журнал Новой Англии (The New England Journal of Medicine, NEJM). 2012; 366(5): 443-453.
6. Капловиц П.Б. Задержка полового созревания. Педиатрическое обозрение: Международный журнал педиатрических исследований (Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research), 2010; 31(5): 189-195.
7. Палмерт М.Р., Хиршхорн Дж.Н. Генетические подходы к определению роста, сроков полового созревания и других сложных признаков. Молекулярная генетика и метаболизм. 2003;80 (1-2):1-10. [PubMed: 14567953].
8. Бордини Б., Розенфилд Р.Л. Нормальное половое развитие: часть I: эндокринные основы полового созревания. Педиатрическое обозрение: Международный журнал педиатрических исследований (Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research), 2011; 32(6): 223-229.
9. Бордини Б., Розенфилд Р.Л. Нормальное половое развитие: часть II: клинические аспекты полового созревания. Педиатрическое обозрение: Международный журнал педиатрических исследований (Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research), 2011; 32(7): 281-292.
10. Чулани В.Л., Гордон Л.П. Рост и развитие подростков. Первичная медико-санитарная помощь (Primary Health Care). 2014; 41(3): 465-487.
11. Холланд-Холл С., Бурштейн Г.Р. Развитие подростков. В: Клигман Р., Стэнтон Б.Ф., Сент-Джеме Дж.У. III и др., ред. Учебник педиатрии Нельсона. 20-е изд. Филадельфия, Пенсильвания: Elsevier; 2016: 926-936.
12. Палмерт М.Р., Дункель Л. Клиническая практика. Задержка полового созревания. Медицинский журнал Новой Англии (The New England Journal of Medicine, NEJM). 2012; 366(5): 443-453.
13. Абитбол Л., Зборовски С., Палмерт М.Р. Оценка задержки полового созревания: какие диагностические тесты следует провести у, казалось бы, благополучного в остальном подростка? Архивы болезней в детском возрасте (Archives of Disease in Childhood) 2016; 101(8): 767-771.
14. Карел Ж.К., Леже Ж. Клиническая практика. Раннее половое созревание. Медицинский журнал Новой Англии (The New England Journal of Medicine, NEJM). 2008; 358(22): 2366-2377.

15. Гуаральди Ф., Беккути Г., Гори Д., Гиззони Л. Лечение эндокринных заболеваний: отдаленные результаты лечения центрального преждевременного полового созревания. Европейский эндокринологический журнал (The European Journal of Endocrinology). 2016; 174(3): R79-R87.
16. Сусман Э.Дж., Хаутс Р.М., Стейнберг Л. и др.; Исследовательская сеть Юнис Кеннеди Шрайвер по уходу за детьми раннего возраста. Долгосрочное развитие вторичных половых признаков у девочек и мальчиков в возрасте от 9 с половиной до 15 с половиной лет. Архивы педиатрии и подростковой медицины (Archives of pediatrics & adolescent medicine). 2010; 164(2): 166-173.
17. Херман-Гидденс М.Э., Стеффес Дж., Харрис Д. и др. Вторичные половые признаки у мальчиков: данные сети педиатрических исследований в офисных условиях. Педиатрия. 2012; 130(5): e1058-e1068.
18. Херман-Гидденс М.Э., Ванг Л., Кох Г. Вторичные половые признаки у мальчиков: данные III Национального обследования состояния здоровья и питания, 1988-1994 годы. Архивы педиатрии и подростковой медицины (Archives of pediatrics & adolescent medicine). 2001; 155(9): 1022-1028.
19. Розенфилд Р.Л., Липтон Р.Б., Драм М.Л. Рост, половое созревание и достижение менархе у детей с нормальным и повышенным индексом массы тела [опубликовано в журнале "Педиатрия". 2009; 123(4): 1255]. Педиатрия. 2009; 123(1): 84-88.
20. Нелла А.А., Капловиц П.Б., Рамниц М.С., Нандагопал Р. Доброкачественные вагинальные кровотечения у 24 пациенток препубертатного возраста: клинические, биохимические и визуализационные особенности. Журнал детской эндокринологии и обмена веществ (The Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism). 2014; 27(9-10): 821-825.
21. Биззарри К., Спадони Г.Л., Боттаро Г. и др. Реакция на тест на стимуляцию гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГнРГ) не позволяет предсказать прогрессирование истинного преждевременного полового созревания у девочек с преждевременным старением в первые три года жизни. Журнал клинической эндокринологии и обмена веществ (The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism), 2014; 99(2): 433-439
22. Тиручелван П., Уокер Дж.Н., Роуз К., Льюис Дж., Аль-Муфти Р. Гинекомастия. BMJ. 2016; 354: i4833.
23. Пападимитриу А., Бери Д., Циалла А., Фрецаяс А., Психоу Ф., Николаиду П. Раннее ускорение роста у девочек с идиопатическим преждевременным половым созреванием. Педиатрическое обозрение: Международный журнал педиатрических исследований (Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research). 2006; 149(1): 43-46.
24. Тейлман Г., Педерсен К.Б., Йенсен Т.К., Скаккебек Н.Е., Юул А. Распространенность преждевременного полового развития в Дании: эпидемиологическое исследование, основанное на национальных реестрах. Педиатрия. 2005; 116(6): 1323-1328.
25. Капловиц П.Б. Нуждаются ли девочки 6-8 лет с преждевременным половым созреванием в рутинной визуализации головного мозга? Международный журнал: педиатрия и эндокринология (Int J Pediatr Endocrinol). 2016; 2016: 9.
26. Глаб Э., Викиера Б., Биньяш Дж., Барг Э. Влияние терапии аналогами ГнРГ на рост в период раннего полового созревания. Достижения в области клинической и экспериментальной медицины (Advances in Clinical and Experimental Medicine). 2016; 25(1): 27-32.
27. Мул Д., Фредрикс А.М., ван Бюрен С., Остдейк В., Верлув-Ванхорик С.П., Вит Д.М. Половое созревание в Нидерландах, 1965-1997. Педиатрия, 2001; 50(4): 479-486.
28. Седлмейер И.Л., Палмерт М.Р. Задержка полового созревания: анализ большой серии случаев из академического центра. Журнал клинической эндокринологии и обмена веществ (The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism). 2002; 87(4): 1613-1620.
29. Лаваец Ю.Г., Хаген К.П., Мириц М.Г., Бломберг Дженсен М., Петерсен Ю.Х., Юул А. Обследование 451 датского мальчика с задержкой полового созревания: диагностическое использование новой номограммы полового созревания и эффекты пероральной терапии тестостероном. Журнал клинической эндокринологии и обмена веществ (The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism). 2015; 100(4): 1376-1385.
30. Вехкалампи К., Вайдэн Э., Лайне Т., Палоти А., Дункель Л. Закономерности наследования конституциональной задержки роста и полового созревания в семьях девочек и мальчиков-подростков, направляемых на специализированную педиатрическую помощь. Журнал клинической эндокринологии и обмена веществ (The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism). 2008; 93(3): 723-728.
31. Уинтер С., Усидхум А., Макэлриви К., Браунер Р. Конституциональная задержка полового созревания: особенности проявления и наследования в 48 семейных случаях. BMC Pediatrics. 2016; 16: 37.
32. Вильянуэва С., Аржанте Ж. Патология или нормальный вариант: что представляет собой задержка полового созревания? Гормональные исследования в педиатрии (Hormone Research in Paediatrics). 2014; 82(4): 213-221.
33. Дуайер А.А., Фанхаг Ф., Хаушильд М., Элоу-Груау Э., Питтелуд Н. Переход в эндокринологию: гипогонадизм в подростковом возрасте. Европейский эндокринологический журнал (The European Journal of Endocrinology); 173(1): 15-24.
34. Гроб Ю. Эрваксен верден: Психология молодежи: Университет Бельца, 2003.
35. Козин Г.Х., Доктор философии: Представление о теле у мальчиков: обзор литературы. Международный журнал расстройств пищевого поведения (International Journal of Eating Disorders), 2001; 29: 373-9.
36. Пинкварт М.: "Крисен и Югендальтер". Детский журнал, 2003; 151: 43-7.
37. Статтин Х.: Пубертатное созревание в женском развитии. Хиллсдейл, Нью-Джерси: изд. Эрлбаум, 1990.

Бертова О.И., Минаева Д.А., Писарева С.Н.

Роль *Porphyromonas gingivalis* в патогенезе пародонтита и его связи с системными заболеваниями

Северный государственный медицинский университет
(Россия, Архангельск)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-585

Аннотация

Бактерия *Porphyromonas gingivalis* является одним из основных патогенов, участвующих в развитии пародонтита. *P. gingivalis* могут проникать в кровоток и распространяются в отдаленные участки организма, вызывая повреждение и гнездование в поврежденных тканях. В этом обзоре рассматриваются механизмы, с помощью которых *Porphyromonas gingivalis* способствует развитию пародонтита, ее роли в возникновении системных заболеваний. Исследуя сложные взаимосвязи между *Porphyromonas gingivalis*, микробиомом полости рта и системными заболеваниями, мы стремимся раскрыть важность влияния этой бактерии на здоровье человека.

Ключевые слова: бактерии, *Porphyromonas gingivalis*, пародонтит, системные заболевания.

Abstract

The bacterium *Porphyromonas gingivalis* is one of the main pathogens involved in the development of periodontitis. *P. gingivalis* can enter the bloodstream and spread to distant areas of the body, causing damage and nesting in damaged tissue. This review examines the mechanisms by which *Porphyromonas gingivalis* contributes to the development of periodontitis and its role in systemic diseases. By exploring the complex relationships between *Porphyromonas gingivalis*, the oral microbiome, and systemic diseases, we aim to uncover the importance of this bacterium's impact on human health.

Keywords : bacteria, *Porphyromonas gingivalis*, periodontitis, systemic diseases.

Введение

Грамотрицательная анаэробная бактерия *Porphyromonas gingivalis*, играет ключевую роль в патогенезе пародонтита — хронического воспалительного заболевания пародонта. Помимо местного воздействия, *Porphyromonas gingivalis* участвует в развитии различных системных заболеваний, включая сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные расстройства, диабет 2 типа и даже рак. Кроме того, в исследованиях было показано, что она способствует образованию патологических тромбов и оказывает негативное влияние на иммунную систему.

Описание микроорганизма *Porphyromonas gingivalis*

Бактерия *Porphyromonas gingivalis* (Pg) — это анаэробная грамотрицательная неподвижная палочка полости рта, которая является одной из основных бактерий, участвующих в патогенезе пародонтита. Изъязвление десен в пародонтальных карманах во время стоматологических вмешательств вызывает кровотечение и провоцирует малошумящую, преходящую и повторяющуюся бактериемию. Попадая в кровоток, бактерии пародонта могут распространяться в отдаленные участки организма и гнездиться в поврежденных тканях, как это наблюдается при атеротромботических поражениях [2].

P. gingivalis также проникает в эпителий, таким образом атакуя более глубокие клетки ткани пародонта. При инфекции *P. gingivalis* фибробласты десен, как важнейшие компоненты пародонта, претерпевают сдвиг в сторону провоспалительного фенотипа, рекрутируя лейкоциты, секретируя ферменты, гидролизующие белок, и индуцируя образование остеокластов [4].

Резкое воспалительное состояние пародонтального кармана говорит о том, что этот организм обладает свойствами, которые облегчают его способность реагировать и

адаптироваться к окислительному стрессу. Поскольку реакция на стресс в патогене является основным фактором, определяющим его вирулентность, жизненно важно всестороннее понимание его стратегии устойчивости к окислительному стрессу [8].

Анаэробная бактерия *P. gingivalis* напрямую связана с воспалительной резорбцией альвеолярной кости. С точки зрения питания, *P. gingivalis* является асахаролитической бактерией, что означает, что ее единственным источником углерода и энергии являются аминокислоты, которые, по-видимому, полезны для ее колонизации в поддесневом налете, поскольку большинство других бактерий предпочитают сахар [1].

Бактерия использует множество стратегий для нарушения целостности тканей и ослабления иммунного ответа хозяина. Эти стратегии включают предотвращение клеточного апоптоза, стимуляцию клеточной пролиферации, иницирование хронического воспаления и выработку онкометаболитов [3].

Что еще более важно, *P. gingivalis* вызывает массовое и повсеместное высвобождение провоспалительных факторов иммунными клетками и способствует размножению иммуносупрессивных клеток как способ усилить его воспалительные повреждающие эффекты и уклонение от иммунитета [4].

Бактерия обладает антимитохондриально-опосредованными апоптотическими свойствами, следовательно, поддерживая локальное накопление провоспалительных клеток [4].

Способность микроорганизма вызывать пародонтит у взрослых определяется его арсеналом факторов вирулентности. Биообразование и бактериальная активность дипептидилпептидазы IV (DPPIV) способствуют патогенному потенциалу *Porphyromonas gingivalis*. Кроме того, образование биопленки может усиливать вирулентность бактерии за счет повышения активности DPPIV. Из-за их важности для колонизации и роста бактерий, образование биопленки и активность DPPIV могут представлять собой интересные терапевтические мишени для борьбы с пародонтитом [8].

Токсины, выделяемые *P. gingivalis*, могут запускать каскад иммунных и воспалительных реакций, высвобождая медиаторы в кровоток. Это потенциально может ускорить развитие атеросклероза, усугубить артериальную гипертензию, затруднить восстановление после инфаркта миокарда и, следовательно, повысить риск и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Механизмы действия *P. Gingivalis*, приводящие к пародонтиту

Периодонтит определяется как хроническое воспалительное заболевание под воздействием дисбиотических биопленок зубного налета, приводящее к разрушению тканей пародонта, резорбции альвеолярной кости и даже расшатыванию и потере зубов [4].

Porphyromonas gingivalis - патоген, связанный с патофизиологией заболеваний пародонта, может генерировать ряд дипептидпродуцирующих экзопептидаз, дипептидилпептидаз (DPP). Было показано, что уровни DPP-4 в жидкости десневых щелей повышаются во время активного заболевания пародонта, что может привести к их связи с прогрессированием заболевания. В периплазматической области, *P. gingivalis* были обнаружены DPP-4, DPP-5, DPP-7 и DPP-11. Считается, что они подходят для полного синтеза дипептидов. DPP-4, по-видимому, участвует в периплазматической деградации внеклеточных белков и концентрируется в везикулах внешней мембраны при избытке гема [1].

В эксперименте на животных было обнаружено, что клетки пародонта мышей с пародонтитом демонстрировали значительно более серьезный уровень нарушения функции окислительного фосфорилирования митохондрий и окислительного стресса, чем в контрольной группе. В исследовании *in vitro* аналогичные нарушения структуры и функции митохондрий были доказаны в фибробластах десен человека (HGFS) у пациентов с хроническим периодонтитом [4].

Когда провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (IL) -1, -6, -11, -17 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), достигают критических концентраций, воспалительный ответ приводит к повреждению тканей пародонта. Стоит отметить, что в дополнение к своему местному воздействию на ткани пародонта, *P. gingivalis* в некоторых случаях может проникать

в отдаленные органы путем гематогенной диссеминации, вызывая повреждение других тканей. Одним словом, *P. gingivalis* воздействует на множество клеток пародонта [4]

Porphyromonas gingivalis вносит свой вклад в патогенез агрессивного пародонтита, индуцируя высокие уровни провоспалительных цитокинов, таких как $IL-1\beta$ и $IL-6$, периферическими $CD4$ Т-хелперами. Деструктивный пародонтит связан с $Th1$ - $Th17$ -иммунным ответом и активацией RANKL-индуцированных остеокластов [8].

Таким образом, *P. gingivalis* вызывает дисбаланс в контроле качества митохондрий, что приводит к накоплению дефектных митохондрий и длительному mtROS и оттоку DAMP, которые запускают воспалительные реакции [4].

Влияние *P. Gingivalis* на возникновение рака

Плоскоклеточный рак полости рта (OSCC) и рак желудочно-кишечного тракта, включая колоректальный рак (CRC) и аденокарциному протоков поджелудочной железы (PDAC), относятся к числу злокачественных новообразований, которые интригующим образом связаны с микробиомом полости рта [3].

Рак толстой кишки является третьей по распространенности злокачественной опухолью в мире с высоким уровнем смертности. Во время развития рака толстой кишки состав микробиоты является важным фактором риска, дисбаланс кишечной микробиоты обычно приводит к хроническому воспалению в толстой кишке, что является основным фактором риска канцерогенеза [5].

Недавнее проспективное когортное исследование с участием 361 человека с диагнозом PDAC показало, что наличие *P. gingivalis* было связано с увеличением частоты развития PDAC на 59%. Результаты также показывают, что дисбаланс в микробном составе полости рта имел место до возникновения рака. В другом проспективном когортном исследовании были обследованы 405 человек с диагнозом рак поджелудочной железы вместе с 410 контрольными субъектами и было обнаружено, что лица с высоким уровнем антител против *P. gingivalis* имел более чем двукратно повышенный риск развития PDAC [3].

Porphyromonas gingivalis колонизируется в тканях рака толстой кишки и способствует развитию рака толстой кишки. Более того, несколько мета-анализов показали, что уровень сывороточных антител к *P. gingivalis* тесно связан с преодолением рака толстой кишки. Сообщалось, что UCHL3, один из видов деубиквитиназ, принадлежит к подсемейству убиквитин-С-концевых гидролаз и может удалять убиквитин из специфических белков, способствует онкогенезу и метастазированию рака, регулируя репарацию ДНК, клеточный цикл, опухолевый иммунитет и эпителиально-мезенхимальный переход [5]. Сбивание UCHL3 ингибирует прогрессирование рака толстой кишки, что отражает важную роль убиквитинирования при раке толстой кишки, инфицированном *P. gingivalis*, и UCHL3 может быть потенциальной мишенью для клинического лечения рака толстой кишки [7].

Преыдушие исследования показали, что *P. gingivalis* может способствовать онкогенезу, влияя на различные сигнальные пути.

Используя культуру клеток *in vitro* или мышинные модели, исследователи показали, что двойные виды *P. gingivalis* и *F. nucleatum* могут стимулировать опухолеобразование OSCC через Toll-подобные рецепторы на эпителиальных клетках полости рта, что приводит к увеличению продукции провоспалительных цитокинов, эпителиально-мезенхимальному переходу (EMT) и ингибированию клеточного апоптоза [3].

GNG12 — это белок, связывающий гуаниновые нуклеотиды, который участвует в различных путях передачи клеточного сигнала. Было обнаружено, что GNG12 может быть предиктором раковых заболеваний, таких как остеосаркома, глиома, рак поджелудочной железы и так далее. Сообщалось, что GNG12 может активировать путь NF- κ B, а затем усиливать регуляцию PD-L1, способствуя прогрессированию рака [5].

В совокупности эти результаты показали, что *P. gingivalis* индуцированный UCHL3 способствует прогрессированию рака толстой кишки в зависимости от сигнального пути, активированного GNG12 NF- κ B [5].

Связь между *P. Gingivalis* и сердечно – сосудистой системой и сахарным диабетом

Углубленное изучение течения пародонтита выявили связь с системными заболеваниями, в частности сердечно-сосудистыми (ССЗ). Центральное место в этой связи занимает *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), преобладающий патоген при пародонтите и развитии хронических заболеваний (ССЗ). Токсины, выделяемые *P. gingivalis* может запускать каскад иммунных и воспалительных реакций, высвобождая медиаторы в кровотоке. Это потенциально может ускорить развитие атеросклероза, усугубить артериальную гипертензию, затруднить восстановление после инфаркта миокарда и, следовательно, повысить риск и прогрессирование ССЗ [5].

33% тромбов, вызывающих ишемический инсульт, были положительными на гингипаины P_g, обнаруженные с помощью анализа иммуноокрашивания, независимо от этиологии ишемического инсульта. ДНК бактерий пародонта, в частности из P_g, была обнаружена в аспиратах тромбов, полученных при остром инфаркте миокарда. Действительно, во время пародонтита бактерии могут проникать в систему кровообращения, провоцируя рецидивирующую тихую и преходящую бактериемию и, наконец, колонизировать очаги атеросклероза, где они могут участвовать в нестабильности и разрыве бляшки, способствуя активации тромбоцитов и тромбозу, провоцирует образование тромба, который приводит к закупорке артерии [2].

Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что везикулы внешней мембраны (OMV) бактерий могут играть важную роль в побочных эффектах. OMV, сферические двухслойные наноструктуры, которыми изобилуют грамотрицательные бактерии, содержат множество биологически активных веществ. В них содержатся белки внешней мембраны, липополисахариды (ЛПС), фосфолипиды, нуклеиновые кислоты и некоторое количество периплазмы, инкапсулированной во время их образования, размером от 20 до 250 нм в диаметре [5].

Результаты исследования показали, что OMV, секретлируемые патогеном пародонта *P. gingivalis*, могут взаимодействовать с сигнальными путями ECM (*lama3*, *lamb3*, *lamc2*, *sv2a* и *thbs1a*) и *nfkB* (*tnf α* , *tnf β* и *il6*), вызывая тем самым повреждение сердца и воспалительные реакции у рыбок Данио. Используя RNA-Seq и RT-qPCR, определяется влияние OMV *P. gingivalis* на здоровье сердечно-сосудистой системы, указывающее на потенциальные механизмы на генетическом уровне, которые усиливают риск сердечно-сосудистых заболеваний из-за преобладающего патогена, *P. gingivalis*. Что касается иммунных и воспалительных реакций, индуцированных OMV, вызванными P_g, наблюдается значительно большее количество нейтрофилов, которые рассматривались как побочные эффекты или биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний, в группе, получавшей OMV, получавшей *P. Gingivalis* [5].

Интересно, что предыдущие исследования показали, что содержание нейтрофилов в тромбе отрицательно влияет на реализацию и клинические преимущества механической тромбэктомии при ишемическом инсульте (разнообразный состав тромбов у пациентов с тромбэктомическим инсультом и более длительное время до реканализации). Кроме того, пародонтит провоцирует изменения в циркуляции лейкоцитов с высоким уровнем нейтрофилов и низким уровнем лимфоцитов [2].

Этническая принадлежность и социально-демографические условия являются основными факторами, определяющими здоровье полости рта и инсульт, и было продемонстрировано, что люди с низким социокультурным уровнем или принадлежащие к определенной этнической группе имеют повышенный риск возникновения ишемического инсульта или развития пародонтита [2].

Провоспалительные цитокины и микробные продукты индуцировали передачу сигналов *nfkB*, что приводило к регуляции транскрипции провоспалительных генов, включая цитокины, хемокины и молекулы адгезии, которые стимулировали воспалительный процесс. Хемокины были терапевтическими мишенями при сердечно-сосудистых заболеваниях и служили важным связующим звеном между иммунными клетками и воспалительным ответом. При этом определенном заболевании путь *nfkB* может быть недостаточно стимулирован, что приводит к

изменениям в передаче сигналов и, следовательно, экспрессии генов, способствуя развитию патологии [5].

В настоящее время признано, что пародонтит связан с повышенным риском ишемического инсульта. Обсуждаемыми основными механизмами являются косвенное нарушение функции сосудов через выработку провоспалительных медиаторов и, реже, прямое повреждение инфекционными агентами [2].

Липополисахарид пародонтопатических грамотрицательных бактерий продуцирует повышенный уровень фактора некроза опухоли- α , который продолжает мигрировать из печени в остальные части организма и вызывает резистентность к инсулину. Это хроническое воспаление в настоящее время объясняет двустороннюю связь между заболеваниями пародонта и сахарным диабетом 2 типа [1].

После высвобождения широко распространенный в организме фермент дипептидилпептидаза-4 (DPP-4) быстро инактивирует GIP и GLP-1, иногда называемые инкретинами. Расщепление инкретинов пародонтопатической бактерией DPP-4 было предложено в качестве дополнительной и прямой взаимосвязи между двумя нарушениями через нарушение гликемического контроля. DPP-4 отвечает за высвобождение His/Thr-Ala с N-конца инкретина, что приводит к инактивации GLP-1 и GIP [1].

В результате способности инкретинов увеличивать выработку инсулина β -клетками поджелудочной железы после приема пищи уровень инсулина в крови был снижен, а постпрандиальная гипергликемия впоследствии усилилась, когда бактериальный DPP-4 ограничил протеолиз инкретинов. Эти результаты ясно показали, что пародонтопатический бактериальный DPP-4 также участвует в контроле уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [1].

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа легкой и умеренной степени тяжести должны использовать противодиабетические препараты, такие как тиазолидиндионы, бигуаниды и производные сульфонилмочевины, для регулирования уровня сахара в крови [1].

Заключение

Приведенный обзор литературы указывает на связь между *Porphyromonas gingivalis* и течением различных заболеваний в организме. Способность бактерии уклоняться от иммунной системы хозяина, изменять микробиом полости рта и вырабатывать факторы вирулентности, которые нарушают целостность тканей и вызывают воспаление, имеет отдаленные последствия для здоровья человека. Дальнейшие исследования на данную тему необходимы для более глубокого понимания механизмов влияния *P. gingivalis* на течение этих заболеваний и разработки эффективных стратегий профилактики и лечения.

1. «Дипептидил-пептидаза-4 и глюкагоноподобный пептид-1, связь между пародонтитом и сахарным диабетом — что мы знаем на данный момент?». // Журнал клинической медицины. -2024. – Специальный выпуск «Пародонтологические и другие ассоциированные заболевания полости рта: диагностика и лечение в контексте системной патологии». ; URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/3/903>
2. «Пародонтит при ишемическом инсульте: влияние *Porphyromonasgingivalis* на состав тромба и исходы ишемического инсульта». // Исследовательская группасомпоCLOT. – 2024. - №8-1.; URL: [https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379\(23\)05741-2/fulltext](https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379(23)05741-2/fulltext)
3. «Роль и взаимодействие *Porphyromonasgingivalis* и *Fusobacteriumnucleatum* в канцерогенезе полости рта и желудочно-кишечного тракта: нарративный обзор». // Бинг Ван, Хуан Дэн, Валентина Донати, Набил Мерали, Адам Э. Фрэмpton, Элиза Джованнетти и ДонмейДенг. -2024. -Специальный выпуск «Оппортунистические патогены полости рта при заболеваниях полости рта и системных заболеваниях». ; URL: <https://www.mdpi.com/2076-0817/13/1/93>
4. Митохондрии: возникающее неизбежное звено в патогенезе пародонтита, вызванного *Porphyromonasgingivalis*. // Международный журнал молекулярных наук. -2024.URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10815845/>
5. Эффекты и механизмы индуцированного сердечно-сосудистых повреждений пузырьков наружной мембраны *Porphyromonasgingivalis*. // BMC Oral Health. -2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10799447/>

10. Особенности патогенеза заболеваний пародонта, вызванных PORPHYROMO. // Медицинский вестник Башкортостана. -2015. -№10-15.; URL:
11. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-patogeneza-zabolevaniy-parodonta-vyzvannyh-porphyromonas-gingivalis/viewer>
12. Porphyromonas gingivalis индуцировал UCHL3, способствуя прогрессированию рака толстой кишки. // Янг Лу, Ренхуан Хуанг, Уиминг Жанг, ВейХианг, Ху Жанг, Фубо Чен, Ливей Ан, Ханг Юан, Фупинг Вен, Юанжи Ху. – 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10767335/>
13. Porphyromonasgingivalis: Major Periodontopathic Pathogen Overview. // Ярослав Мысак, Степан Подзимек, Павла Соммерова, Елена Люя-Ми, Ирина Бартова, Татьяна Янатова, Ярмила Прохазкова, Яна Душкова. – 2014. URL: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2014/476068/>

Бокарева У.Р., Гамзаева Н.Н., Макеева А.В.

Воспалительные заболевания на слизистой оболочке ротовой полости: стоматиты

*Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко
(Россия, Воронеж)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-586

Аннотация

Слизистая оболочка полости рта находится в непосредственном контакте с внешней средой и постоянно подвергается воздействию различных механических, термических, химических, микробиологических, физических и других факторов. Однако умеренная механическая и физическая стимуляция не оказывает на неё заметного влияния, поскольку она обладает хорошим защитным механизмом [1]. Но при воздействии раздражителей, превышающих пороговую величину, в слизистой оболочке полости рта происходят изменения. В связи с тем, что индивидуальность клинической картины травматических поражений слизистой оболочки полости рта во многом зависит от появления раздражающих факторов, необходимо отдельно рассматривать изменения слизистой оболочки, возникающие в результате воздействия механических, термических и химических факторов, способствующих травмированию слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: стоматит, слизистая оболочка полости рта, ротовая полость, заболевание, раздражитель

Abstract

The oral mucosa is in direct contact with the external environment and is constantly exposed to various mechanical, thermal, chemical, microbiological, physical and other factors. However, moderate mechanical and physical stimulation has no noticeable effect on it because it has a good defence mechanism [1]. But when exposed to stimuli exceeding a threshold value, changes occur in the oral mucosa. Due to the fact that the individuality of the clinical picture of traumatic lesions of the oral mucosa depends largely on the occurrence of irritating factors, it is necessary to separately consider the changes in the mucosa resulting from the impact of mechanical, thermal and chemical factors that contribute to traumatization of the oral mucosa.

Keywords: stomatitis, oral mucosa, oral cavity, oral cavity, disease, irritant

Стоматит - общее обозначение для инфекционных и воспалительных процессов слизистой оболочки ротовой полости, характеризующихся воспалением, краснотой, а также образованием эрозий, язв и везикулярных высыпаний. Этим заболеванием поражается около 20% людей, преимущественно детского возраста. Стоматит может проявляться как независимое заболевание или быть следствием других патологий, включая инфекционные болезни такие, как скарлатина, грипп, корь и другие.

В развитии стоматита не удастся выделить единичную причину. Обычно, при обострении болезни обнаруживаются патогенные микроорганизмы в виде бактерий или вирусов, принимающих участие в образованиях, похожих на язвы, на слизистой оболочке рта. Всегда стоит учитывать, что ротовая полость является местом обитания обширного спектра

микроорганизмов, которые становятся причиной стоматологического заболевания лишь при определенных условиях, например, когда происходит интенсивное и вредное влияние на естественный баланс этой микрофлоры.

К таким воздействиям относятся:

- повреждение слизистой оболочки рта из-за интенсивной гигиены полости рта, употребления грубой еды и прочего;
- ослабление иммунной системы в результате простудных заболеваний, дефицита витаминов, наличия хронических заболеваний, стрессовых состояний, несбалансированного питания, а также из-за наличия более серьезных проблем со здоровьем, включая анемию, раковые и аутоиммунные заболевания, ВИЧ-инфекцию;
- попадание в ротовую полость большого числа патогенных микробов через немытые руки, грязные продукты;
- присутствие кариеса, зубных отложений, недостаточную гигиену полости рта, что способствует размножению патогенных;
- нерегулируемое употребление лекарственных препаратов, воздействующих на продукцию и свойства слюны, ослабляющее ее защитные противомикробные функции;
- угнетение нормальной микрофлоры бесконтрольным приемом антибиотиков;
- расстройства желудочно-кишечного тракта, включая гастриты, воспаление поджелудочной железы и другое.

В клинической практике выделяют несколько форм стоматита, классифицируемых по их клиническим проявлениям:

- катаральный стоматит;
- язвенный стоматит;
- афтозный стоматит.

Катаральный стоматит является наиболее часто встречающейся формой воспалительного процесса слизистой оболочки полости рта [2]. Этот тип стоматита характеризуется легкостью течения и быстротой выздоровления. Однако существуют определенные риски. В случае ослабленного иммунитета и ошибок в выборе методов лечения возможен переход в более серьезную язвенно-некротическую форму, которая протекает гораздо сложнее [3].

Основной фактор риска - это неправильная или недостаточная уход за ротовой полостью. Недостаточный уровень гигиены способствует увеличению количества патогенных микроорганизмов в полости рта, которые могут инициировать различные инфекционно-воспалительные заболевания. Причиной не всегда являются вирусы и грибки; кариесогенные бактерии могут быть первыми агентами, вызывающими разрушение зубных тканей и запускающими процесс воспаления слизистой оболочки. Обычно этот процесс начинается с поражения десен, после чего может распространяться и на другие участки ротовой полости. Среди других факторов, влияющих на состояние ротовой полости, выделяют заболевания эндокринной и желудочно-кишечной системы. К примеру, систематическая рвота может вызывать повреждение слизистой оболочки из-за агрессивного воздействия желудочной кислоты. Также значительное влияние на слизистую рта оказывают гормональные колебания, особенно это актуально для беременных женщин и подростков. Отдельную группу риска составляют люди, использующие гормональные медикаменты.

Симптоматика катарального стоматита характеризуется стандартными воспалительными признаками. Обсуждаемые симптомы включают боли в слизистой оболочке рта, покраснение, отечность, зачастую сопровождающиеся наличием белесого или желтизны налета и дискомфортным, неприятным запахом изо рта и повышенную чувствительность слизистой оболочки полости рта. Отсутствие язв, пузырьков и эрозий является типичным;

однако их возникновение возможно при осложнениях, когда болезнь прогрессирует в более серьезную форму [3].

Афтозный стоматит представляет собой воспалительное заболевание слизистой оболочки ротовой полости, проявляющееся деструкцией эпителиального слоя и формированием афт (поверхностных эрозий). Влияние пищевых, аллергических, иммунных и генетических факторов продолжает оставаться значимым в контексте развития воспалительных процессов в верхних сегментах гастроинтестинального тракта. Вместе с тем, инфекционное воздействие играет ключевую роль. Идентификация *Helicobacter pylori* в 1983 году кардинально изменила понимание этиопатогенеза воспалительных расстройств в верхних частях гастроинтестинального тракта [4].

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) классифицируется как хроническое воспалительное язвенное заболевание, поражающее слизистую оболочку ротовой полости. Этиология и патогенез данного заболевания до сих пор не полностью изучены и предполагается, что для его развития характерна мультифакториальность. Согласно последним исследованиям, значительное влияние на появление заболевания оказывают генетические факторы, которые приводят к дисфункции как врожденной, так и адаптивной систем иммунитета. В качестве факторов, влияющих на изменение иммунного реагирования при РАС, выделены: пищевая аллергия, недостаток витаминов и минералов, гормональные нарушения и проблемы с желудочно-кишечным трактом (к примеру, целиакия, болезнь Крона, ulcerативный колит), инфекционные агенты (вирусы и бактерии), физические повреждения и психоэмоциональный стресс. Клинически РАС проявляется в трех основных формах: малые афты, большие афты и афты, напоминающие герпетическую сыпь [6].

В случае афтозного стоматита, слизистая оболочка рта подвергается поражению, что проявляется появлением одной или нескольких небольших язвочек – афт, имеющих круглую либо овальную форму, окруженных тонким красным валиком, и покрытых серовато-желтым налетом по центру. Эти симптомы часто связаны с аллергическими реакциями, проникновением вирусных инфекций или ревматическими расстройствами. Клиническая картина афтозного стоматита начинается с чувства общего недомогания, повышения температуры и болезненных ощущений в районе поражений.

При развитии язвенного стоматита, воспалительный процесс затрагивает глубокие слои слизистой оболочки полости рта. Это представляет собой более серьезную форму патологии, способную возникать как независимо, так и в качестве прогрессирующей стадии катарального стоматита. Часто язвенный стоматит диагностируется у пациентов с язвенной болезнью желудка или хроническим воспалением кишечника. Также обнаруживается при сердечно-сосудистых нарушениях, заболеваниях крови, инфекционных заболеваниях и интоксикациях. В начальной стадии проявления язвенного стоматита напоминают катаральный стоматит, но затем появляются специфические симптомы, включая повышение температуры до субфебрильных отметок, общую слабость, головные боли, а также увеличение и болезненность околоушных лимфатических узлов.

Основываясь на представленных данных, можно сделать вывод, что стоматит представляет собой значимое заболевание полости рта, требующее детализированного подхода и своевременной терапии. При обнаружении признаков данного заболевания крайне важно обратиться за консультацией к квалифицированному стоматологу, который выполнит всестороннее обследование и разработает индивидуальный лечебный план, направленный на скорейшее устранение симптомов и восстановление здоровья слизистой оболочки ротовой полости.

1. Чуйкин В. С., Акатьева Г. Г., Афлаханова Р. Г., Егорова Г. Е. Заболевания слизистой оболочки полости рта у детей: лекции по детской терапевтической стоматологии для студентов стоматологического факультета, обучающихся по специальности 060105 «Стоматология» // Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрав России. У., 2013. С. 2-5.
2. Максимовский Ю.М., Митронин А.В. Терапевтическая стоматология. М.: Гэотар-Медиа, 2012. С. 224-229.

3. Цакоев А. Г. Катаральный стоматит. Этиология, клиника, лечение. Журнал «Трибуна ученого» № 6., 2022. С. 530-532.
4. Барер М. Г. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Терапевтическая стоматология: учебник: в 3 частях. Ч. 3. // М.: ГЭОТАРМедиа., 2010. С. 245.
5. Алиев М.М., Ахмедова Л.М., Гаджиева Г.К., Исмаилов А.И., Мамедова А.М. Спектрограмма веществ низкой и средней молекулярной массы у больных язвенным стоматитом с *Helicobacter pylori*-инфекцией в динамике комплексного лечения природным сорбентом // Научно-практический журнал Институт Стоматологии №3 (64), сентябрь 2014. С. 52-54.
6. Курманалина А. М., Таганязова А. А., Г.К. Исаева К. Г., К.И. Аженова И. К. Этиопатогенетические аспекты возникновения и развития рецидивирующего афтозного стоматита (обзор литературы) // Западно-Казахстанский медицинский журнал номер 3 (64), 2022. С. 139-146.

Бокарева У.Р., Гамзаева Н.Н., Макеева А.В.

Микрофлора полости рта: её роль и значение на примере *Helicobacter pylori*

*Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко
(Россия, Воронеж)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-587

Аннотация

Полость рта представляет собой сложную и многообразную экосистему, заселённую различными видами микроорганизмов, из которых основными являются бактерии. Их число и разнообразие зависит от многих факторов, таких как характер и режим питания, условия проживания, качество гигиены ротовой полости, наличие сопутствующих заболеваний, общее состояние организма. Микроорганизмы, присутствующие в полости рта, участвуют в регулировании и нормализации процессов пищеварения, поддерживают оптимальный уровень рН среды, повышают резистентность тканей и органов ротовой полости к патогенным факторам. Однако дисбаланс в составе микрофлоры может привести к серьёзным заболеваниям, например, к кариесу, гингивиту, стоматиту, пародонтиту и другим, поэтому поддержание её равновесия является важным аспектом в поддержании здоровья не только полости рта, но и всего организма в целом.

Ключевые слова: микрофлора, полость рта, *Helicobacter pylori*, состояние организма, бактерия

Abstract

The oral cavity is a complex and diverse ecosystem inhabited by various species of microorganisms, of which bacteria are the main ones. Their number and diversity depends on many factors, such as the nature and mode of nutrition, living conditions, the quality of oral hygiene, the presence of associated diseases, the general condition of the body. Microorganisms present in the oral cavity, participate in the regulation and normalization of digestive processes, maintain the optimal pH level of the environment, increase the resistance of tissues and organs of the oral cavity to pathogenic factors. However, imbalance in the composition of microflora can lead to serious diseases, such as dental caries, gingivitis, stomatitis, periodontitis and others, so maintaining its balance is an important aspect in maintaining the health of not only the oral cavity, but also the entire body as a whole.

Keywords: microflora, oral cavity, *Helicobacter pylori*, body condition, bacterium

При дисбалансе в нормальном функционировании оральной микрофлоры, условно-патогенные микроорганизмы получают возможность закрепляться и активно размножаться в ротовой полости, становясь источником различных заболеваний. Наиболее часто патологический процесс локализуется в зубном налёте и налёте языка, представляющие собой биопленку – высокоупорядоченное бактериальное сообщество. Микроорганизмы плотно удерживаются на таком субстрате за выделяемого клетками полисахаридного матрикса. Внутри биопленки обнаруживается неоднородность: в ней существует кислородный градиент — уменьшение концентрации кислорода от периферии вглубь, что обуславливает меньшую

подверженность микроорганизмов биопленки иммунным воздействиям со стороны организма хозяина. При патологических изменениях толщина налета увеличивается, в нем накапливаются продукты жизнедеятельности микроорганизмов, буферные вещества, что мешает слюне проникать внутрь биопленки и проявлять свои защитные свойства. Уменьшается пористость, замедляется диффузия кислорода и питательных веществ, увеличивается количество анаэробных бактерий. Патогенность и вирулентность биопленок связана со способностью микроорганизма уклоняться от защитных механизмов своих хозяев, продуцировать инвазивные вещества и тем самым проявлять агрессивные свойства. Так, например, среди бактерий преобладают стрептококки, которые являются одной из основных причин возникновения кариозного процесса, они же могут стать причиной возникновения гингивитов и пародонтитов. Среди микроорганизмов, оказывающих влияние на воспалительные процессы в этой области, особое внимание уделяется бактериям, принадлежащим к микробной общине желудочно-кишечного тракта, включая такой вид как *Helicobacter pylori* [1]. Данный вид при неблагоприятных условиях вызывает такое заболевание как гастрит.

Первооткрыватель бактерии *Helicobacter pylori*, нобелевский лауреат Marshall В. J. в 1983 году предполагал, что ротовая полость играет роль в распространении данной инфекции. В качестве основных носителей *Helicobacter pylori* рассматривались слюна, зубной камень, мягкий налет на зубах и содержимое пародонтальных карманов [2, 3].

Сегодня принято, что основным местом локализации *Helicobacter pylori* является желудочная слизистая. Однако, согласно исследованиям разных ученых, обнаружение этого бактериального агента в оральном биоме может достигать до 100% [4, 5].

Helicobacter pylori – это грамм-отрицательные, аэробные, неспорообразующие патогены, имеющие S- или спиральную форму, при этом их концы округлены, и они иногда принимают формы U или V. Эти бактерии способны преобразовываться в кокковые формы под влиянием адверсных экологических условий, что способствует их адаптации и выживанию [6].

Под воздействием благоприятных внешних факторов, споры *Helicobacter pylori* могут преобразоваться обратно в активные вегетативные клетки, обладающие способностью к колонизации слизистой оболочки желудка. Среди механизмов вирулентности *H. pylori* выделяют её способность к передвижению благодаря наличию эффективных жгутиков, что позволяет бактерии легко перемещаться в плотной слизи желудка, ориентируясь по градиенту кислотности.

Гликокаликс бактерии, представляющий собой капсулоподобную структуру, обладает такой способностью как производство уреазы. Этот фермент, содержащий в своем составе никель и представляющий собой гексадимер, выступает важным индикатором инфекционного процесса. Уреаза, характеризуясь как выраженный антиген, способствует связыванию антител, что потенциально могло бы навредить бактерии *H. pylori*. Следствием такого взаимодействия является устранение комплекса уреазы-антитело с поверхности клетки, что затрудняет ее определение и уничтожение иммунной системой [7].

К тому же, уреазы, вырабатываемая бактерией *H. pylori*, функционирует аналогично токсину, усиливая воспаление посредством стимуляции активности моноцитов и нейтрофилов [8].

В дополнение к уреазе, *Helicobacter pylori* выделяет в окружающую среду различные литические ферменты, включая липазу, муциназу, протеазу и каталазу. Эти фосфолипазы атакуют гидрофобные слои желудочной слизи, богатые фосфолипидами, которые выполняют функцию защиты желудочного эпителия от агрессивного воздействия соляной кислоты и пепсина [9]. Протеазы разрушают защитные белковые структуры, тогда как муциназа разлагает муцин, ключевой компонент желудочной слизи, обеспечивающий защиту [10].

Продукция каталазы *H. pylori* обеспечивает подавление иммунной активности хозяина, тем самым уклоняясь от разрушительной активности нейтрофилов [11].

В процессе получения железа в форме лактоферрина через активацию уреазы и муциназы, может происходить прямой лизис клеток, свидетельствуя о высокой вирулентности инфекции *Helicobacter pylori* [12].

Среди механизмов вирулентности *Helicobacter pylori* выделяют их способность к клеточной инвазии, которая играет важную роль в патогенезе. Это достигается за счет комплекса системы секреции типа IV, служащей для прямого транспортирования в клетки слизистой оболочки желудка вирулентных факторов, включая эффекторные белки, например, продукты гена *cagA*. Эти вещества способствуют запуску последовательности реакций, ведущих к необратимым нарушениям и изменениям в структуре клеток [13].

Все эти процессы приводят к возникновению в желудке такого патологического процесса как гастрит.

Helicobacter pylori можно заразиться при употреблении плохо термически обработанной еды и воды. Бактерия также может передаться от больного человека через поцелуи, предметы личной гигиены, плохо вымытую посуду, общие столовые приборы и зубные щётки.

Таким образом, можно сказать о том, что микробная популяция полости рта имеет двоякое значение: с одной стороны – роль биологического барьера, с другой – потенциального резервуара аутоинфекции. Возможности проявления как защитных свойств этими микроорганизмами, так и их патогенности определяются состоянием всего организма и, в частности, тканей ротовой полости. Поэтому важно понимать важность соблюдения правил гигиены, не использовать чужие предметы личной гигиены, чистить зубы несколько раз в день, полоскать полость рта после каждого приема пищи и проводить профилактические осмотры у врача-стоматолога.

1. Бахтурина Д.О., Галонский В.Г., Грищенко Е.Г. Роль микрофлоры полости рта в развитии гастроэнтерологических заболеваний. // Успехи современной науки и образования. Том 9, №4. 2017. С. 11.
1. 2. Э.К. Гебара К.Э., Фариа М.К., Паннуги К. и др. Персистенция *Helicobacter pylori* в полости рта после системной эрадикационной терапии // Клини. Перидонт. Том 33 №5. 2006. С. 329 - 333.
2. Сарсенбаева А. С. Генотипы *Helicobacter pylori* и клиникоиммунологические особенности ассоциированных с ними заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05. Челябинск. 2007. С. 41 - 46.
3. 4. Зеленова Г. Е., Заславская И. М., Салина В. Е. и др. Микрофлора полости рта: норма и патология: Лекции для студентов стоматол. фак.: учеб. пособие // Н. Новгород: Изд-во НГМА. 2004. С. 152 – 157.
4. 5. Хаффаджи А.Д., Сохранский С.С. Микробные этиологические агенты деструктивных заболеваний пародонта // Пародонтол 2000. 1994. Том 5. С. 78 -111.
5. 6. Хомерики С.Г., Морозов И.А. Роль кокковых форм *Helicobacter pylori* в патогенетических механизмах и персистенции хеликобактерной инфекции // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. №2. Прил. 13. С. 99.
6. Доморадовский И.В. Вопросы патогенности *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Т. 11. №2. Прил. №13. 2001. С. 113.
7. 8. Н. Мобли, Дж. Фулкерсон, Дж.К. Хендрикс и др. Экспрессия каталитически активной уреазы *Helicobacter pylori* // Патогенез и реакция хозяина при инфекциях *Helicobacter pylori*. 1997. С. 58 – 66.
8. 9. Ющук И. Н., Ивашкин Т. В. Маев В. И. Инфекция *Helicobacter pylori* // Мед. газета. 2006. №40. С. 8 – 9.
9. 10. Марш П. Д. Являются ли стоматологические заболевания примерами экологических катастроф? // Микробиология. 2003. Том. 149 (2). 2003. С. 279 - 294.
10. Исаков В.А. Молекулярно-генетические основы патогенности *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Т. 12. №6. 2002. С. 82 – 85.
11. 12. Л. Дхаененс, Ф. Шсзебара, М. О. Гуссон Идентификация, характеристика и иммуногенность лактоферрин-связывающих белков из *Helicobacter pylori* // Инфек. Имун. Том 65. №2. 1997. С. 514 – 518.
12. 13. Ж. Парсонен, Г.Х. Фридман, Н. Орентрейх и др. Риск развития рака желудка у людей с *CagA*-позитивной или *CagA*-негативной инфекцией *Helicobacter pylori* // Гут. Том. 40. №3. 1997. Р. 297 – 301.

Гронь И.А., Кириллова Е.А., Мутье Е.А., Кадников Л.И., Изможерова Н.В.
Влияние полиморфизма карбоксилэстеразы-1 (CES1) на метаболизм клопидогрела

*1 Уральский государственный медицинский университет
(Россия, Екатеринбург)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-588

Аннотация

Введение. Карбоксилэстераза-1 (CES1) человека является ферментом, метаболизирующим лекарственные препараты в печени. Клопидогрел – неэфирное пролекарство. 85% клопидогрела гидролизуются CES1, и только 15% клопидогрела находится в опосредованном пути активации CYPs. Цель исследования – изучить влияние полиморфизма CES1 на метаболизм клопидогреля. **Материалы и методы.** Был проведен обзор медицинской научной литературы с использованием поисковых систем PubMed, eLIBRARY, научной электронной библиотеки КиберЛенинка (до марта 2024г.). **Результаты.** Лица, являющиеся носителями полиморфизма G143E, подвергались более высокому воздействию активного метаболита клопидогреля; вариант E220G снижает ферментативную активность CES1; полиморфизм S75N чаще встречается у пациентов с острым коронарным синдромом; у носителей -816A>C повышена функция CES1; G18V, S82L и A269S не оказали существенных влияний. **Выводы.** Полиморфизмы гена CES1, обуславливающие низкую ферментативную активность, влияют на метаболизм клопидогреля.

Ключевые слова: клопидогрел, карбоксилэстераза-1(CES1), полиморфизм.

Abstract

Introduction.: Human carboxylesterase-1 (CES1) is an enzyme that metabolizes drugs in the liver. Clopidogrel is a non-ester prodrug that is CES1 substrates about its metabolites. Approximately 85% of clopidogrel is hydrolyzed CES1, and only 15% of clopidogrel enters the CYPs-mediated activation pathway. The aim of the study is to study the effect of CES1 polymorphism on clopidogrel metabolism. **Materials and methods.** A review of the medical scientific literature was carried out using the PubMed search engines, eLIBRARY, the CyberLeninka scientific electronic library (until March 2024). **Results.** Individuals carrying the G143E polymorphism were exposed to higher exposure to the active metabolite clopidogrel; the E220G variant reduces the enzymatic activity of the CES1; polymorphism is S75N more common in patients with acute coronary syndrome; -816A > C media have increased CES1 function; G18V, S82L and A269S had no significant impact. **Conclusions.** Polymorphisms of the CES1 gene, which cause low enzymatic activity, affect the metabolism of Clopidogrel.

Keywords: clopidogrel, carboxylesterase-1 (CES1), polymorphism.

Введение

Карбоксилэстераза-1 (CES1) человека является одним из наиболее высокоэкспрессируемых ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты в печени [1]. Клопидогрел является неэфирным пролекарством, которое должно быть активировано двумя реакциями окисления через несколько CYP. Клопидогрел и его промежуточные и активные метаболиты являются субстратами CES1 и метаболизируются CES1 до неактивного метаболита – карбоновой кислоты.

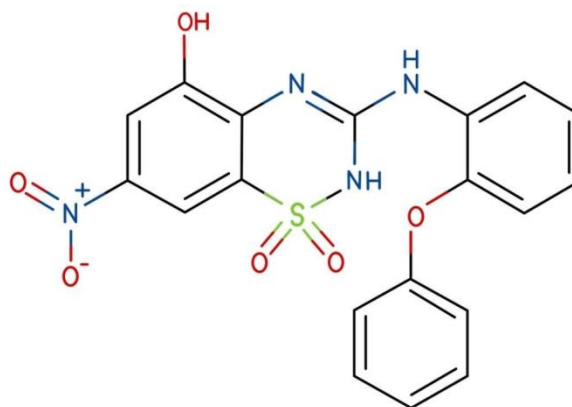


Рисунок 1. Химическая формула клопидогрела.

85% клопидогрела гидролизуется CES1, и только 15% клопидогрела находится в опосредованном пути активации CYPs. Таким образом, пациенты с полиморфизмом CES1 будут иметь более высокую концентрацию активного метаболита клопидогрела по сравнению с обычными метаболиторами CES1 при приеме тех же доз. Однако влияние CES1 на ПК и ПД клопидогрела изучено меньше, чем влияние CYPs [2].

Цель исследования – изучить влияние полиморфизма карбоксилэстеразы-1 (CES1) на метаболизм клопидогрела.

Материалы и методы

Был проведен обзор медицинской научной литературы с использованием медицинских баз данных PubMed, eLIBRARY, научной электронной библиотеки КиберЛенинка.

Результаты

Клопидогрел является неэфирным пролекарством, антиагрегантным тиенопиридиновым препаратом второго поколения, вызывающим агрегацию тромбоцитов и, следовательно, являющимся эффективным средством для симптоматического лечения ишемической болезни сердца, а также при чрескожном коронарном вмешательстве. Для образования активного метаболита, который подавляет агрегацию тромбоцитов, клопидогрел должен метаболизироваться с помощью изоферментов системы цитохрома P450 (CYP450). Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с P2Y₁₂ рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. [3]. Клопидогрел и его промежуточные и активные метаболиты являются субстратами CES1 и метаболизируются CES1 до неактивных гидролитических метаболитов.

Существует вариативность ответа на его прием у разных групп пациентов. Эта изменчивость частично вызвана генетическими факторами, включая полиморфизмы генов, кодирующих ферменты, участвующих в производстве клопидогрела. Такие генетические различия между пациентами и отсроченное начало действия клопидогрела приводят к увеличению резистентности к терапии клопидогрелом. [4]

Внутри организма 85% пролекарства поглощается печенью и превращается в производные карбоновой кислоты карбоновой эстеразой. Фармакокинетику пролекарства можно исследовать по его метаболиту - CLPM

Карбоксилэстеразы являются основой класса ферментов, участвующих в гидролизе основных веществ, в том числе большого количества ксенобиотиков и лекарств, содержащих сложные эфиры, тиоэфиры, карбаматные и амидные группы, спирта и продукты карбоновой кислоты [5]. CES1 – сериновая эстераза, кодируется геном CES1 и состоит из 14 экзонов, группировок хромосом 16q13-q22.1, представляет собой фермент, метаболизирующий лекарственные средства фазы I (DME), отвечающий за 80-95% общей гидролитической активности в печени; он метаболизирует широкий спектр лекарственных средств, пестицидов, загрязнителей окружающей среды и эндогенных соединений, включая сложные эфиры липидов. Экспрессия и активность CES1 заметны у разных людей, что является основным

фактором, способствующим межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, метаболизируемых CES1. Генетические и негенетические регуляторы могут влиять на экспрессию и активность CES1, что приводит к обнаружению полезных веществ и исходов препаратов-субстратов CES1, таких как клопидогрел [6].

Экспрессия карбоксилэстеразы регулируется гормонами, медиаторами воспаления и иммуногенными агентами. В исследованиях было установлено, что лица, являющиеся носителями полиморфизма G143E, с нарушением функции, использовались на более высоких уровнях солнечного света активного метаболита клопидогрела в сочетании с усиленным фармакодинамическим воздействием [5]. G143E указывает на замену одной из аминокислот на глутаминовую кислоту в положении 143.

Полиморфизм 428G>A, объясняет, что нуклеотиды гуанина заменяются на аденин в положении 428 мРНК CES1. У носителей CES1 G143E концентрация активного метаболита клопидогрела в плазме значительно выше по сравнению с теми, у кого нет данного полиморфизма, что подтверждают исследования. Ретроспективный анализ, проведенный у участников исследований фармакогеномики антитромбоцитарных вмешательств (n = 506) и у пациентов, получавших клопидогрел в Синайской больнице (n = 350), для изучения полиморфизмов клопидогрела. [7]

Участникам исследования назначают нагрузочную дозу клопидогреля в дозе 300 мг, затем поддерживающую дозу 75 мг в течение 6 дней. Концентрация активного метаболита была на 50% выше у носителей G143E (n = 7,30,3 нг/мл) по сравнению с теми, у кого нет данного полиморфизма (n = 499,19,0 нг/мл) (P = 0,001). Кроме того, ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ), было на 24% выше у носителей G143E (снижено до 71% от исходного уровня) по сравнению с лицами, не имеющими данный полиморфизм (снижено до 57% от исходного уровня) (P = 0,003) [9]. Другое проспективное клиническое исследование с однократной дозой для здоровых добровольцев (n = 22). Авторы обнаружили, что отношение неактивного метаболита клопидогрела к активному было на 53% меньше у носителей G143E (n = 10), чем у пациентов, у которых отсутствует данный полиморфизм (n = 12) (P = 0,009) [10]. У носителей G143E также наблюдались значительно более высокие концентрации исходного соединения клопидогрела в плазме крови (P = 0,004) и его активного метаболита (P = 0,009). В соответствии с методом РК, среднее ингибирование P2Y12-опосредованной агрегации тромбоцитов у носителей было на 19% (P = 0,036); Результаты двух вышеупомянутых исследований особенно важны для пациентов, получающих тройную антитромботическую терапию с высоким риском кровотечения. Дозу клопидогрела можно скорректировать для предотвращения токсичности у пациентов с полиморфизмом CES1 [8].

Вариант E220G низкой ферментативной активности CES1 в анализе *in silico*. Исследование *in vitro* на трансфицированных клеточных линиях показало, что E220G обладает заметной активностью CES1 и метаболизмом нескольких субстратов CES1, включая клопидогрел.

S75N является одним из наиболее известных однонуклеотидных полиморфизмов CES1. Исследование также показало, что S75N чаще встречается у пациентов с выраженным коронарным синдромом. Авторы пришли к выводу, что существует значимая связь между данным полиморфизмом и исходом терапии клопидогрелом.

Полиморфизм - 816A > был предложен в качестве надежного регулятора экспрессии CES1P1 VAR. У носителей -816A>C (n=75) был снижен вазодилатор-стимулированный индекс реактивности фосфопротеин-тромбоцитов (VASP-PRI) (P=0,014), что свидетельствует о повышении функции CES1 у носителей [17].

При полиморфизме D260fs нарушается гидролиз клопидогреля и 2-оксо-клопидогреля.

Полиморфизмы G18V, S82L и A269S влияния не оказывают. [9]

C.1168-33A>C с.428G>A (rs2244613) гена CES1 у пациентов с ОКС ассоциировано с более высокой остаточной реактивностью тромбоцитов, что может быть связано с повышением

каталитической активности CES1 и снижением концентрации активного метаболита клопидогрела в результате. Частота носителей полиморфизма rs2244613 достоверно не выделялась у больных, перенесших ОКС, и здоровых военнослужащих [3].

Обсуждение

Приведенная в статье информация об ингибировании агрегации тромбоцитов и варибельности генов CES1 имеет следующее клиническое значение. Результаты показывают, что носители генетической линии G143E обладают повышенной ингибирующей активностью агрегации тромбоцитов, что может быть связано с более устойчивыми концентрациями клопидогрела и его активного метаболита в крови. Это важно для пациентов, получающих тройную антитромботическую терапию.

Полиморфизмы CES1, такие как S75N, могут способствовать повышению эффективности терапии клопидогрелом у пациентов с выраженным коронарным синдромом. Носители вариантов G143E и S75N CES1 изменяют ферментативную активность, что может привести к нарушениям в эффективности и безопасности лечения препаратом. Эти результаты имеют практическое значение для индивидуализации дозировки и оптимизации терапии у пациентов, особенно при тройной антитромбоцитарной терапии с низким риском смерти.[14,15]

Кроме того, предложенный полиморфизм -816A>C может быть связан с понижением CES1 у носителей, что может влиять на реактивность тромбоцитов.[16]

Однако необходимо отметить, что исследования проводились на небольших выборках и требуют дальнейшего подтверждения среди более крупных популяционных групп. Более глубокое понимание молекулярных структур, основанных на варибельности генов CES1, поможет разработать более точные методы индивидуализированной терапии для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Дополнительные исследования могут также учитывать потенциальные стратегии коррекции дозировки клопидогрела для оптимизации его эффективности и безопасности у пациентов с различными генетическими вариантами CES1.

На основании результатов, представленных в статье, можно предположить, что генетические варианты CES1 могут служить маркерами для прогнозирования лечения клопидогрелом и определения индивидуальной эффективной дозы. Это особенно важно учитывать у пациентов с выраженным коронарным синдромом, где эффективность антиагрегантной терапии играет решающую роль в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений. Однако следует отметить, что дальнейшие исследования необходимы для более глубокого понимания молекулярных связей. Необходимы исследования на клеточном и животном уровнях, а также наблюдение за большими группами пациентов.

Для определения полиморфизмов CES1, связанных с ответом на клопидогрел, можно использовать методы молекулярной генетики, такие как амплификация фрагментов ДНК с последующим секвенированием или использованием генетических микрочипов, что позволит определить типичные генетические варианты и проанализировать их влияние на фармакокинетику и фармакодинамику клопидогрела.

Исследования могут проводиться *in vitro* на клеточных линиях или экспериментальных моделях, в процессе которых будет возможность оценить влияние обнаруженных полиморфизмов CES1 и активации клопидогрела.

Для измерения остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом на базе Городской клинической больницы №1 имени Н.И. Пирогова г. Москвы используют методическую оптическую детекцию агглютинации тромбоцитов. Сбор цельной крови, полученной из локтевой вены, для измерения агрегации тромбоцитов осуществляется на 3-5-е сутки после ОКС и ЧКВ в вакуумные пробирки Greiner Bio-One Vacuette (Greiner Bio-One, Австрия) по 2 мл с 3,2% цитратом натрия. Исследовали образцы на тест-системе VerifyNow P2Y12 (Accumetrics, США) в течение 1 часа после взятия образца цельной венозной крови. Значение PRU (P2Y12 Reaction Units, приводящая к реактивности тромбоцитов), равное 208, считается порогом резистентности к клопидогрелу и, соответственно, может ассоциироваться с повышенным риском развития тромботических

заболеваний. Для генотипирования используют венозную кровь, собранную на 2–5-е сутки после ЧКВ в вакуумных пробирках Vacuette (Greiner Bio-One, Австрия) с ЭДТА. Носительство полиморфного маркера гена CES1 выявляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) на приборах CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Для определения полиморфизма гена CES1 использовали набор «ГенТест CES1» (ООО «Номотек», Москва, Россия) [3].

Выводы

Ожидаемый эффект полиморфизма CES1 будет заключаться в снижении деградации клопидогрела, что приводит к усилению антиагрегантной активности клопидогрела. Экспрессия и активность CES1 заметны у разных людей, это является основным фактором, способствующим межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, метаболизируемых CES1. Также однонуклеотидные полиморфизмы CES1 ассоциированы с результатом применения субстратных веществ.

В настоящее время G143E является единственным значимым полиморфизмом CES1, идентифицированным на сегодняшний день. Алкоголь является единственным мощным ингибитором CES1, который может изменять терапевтические результаты препаратов-субстратов CES1. Однако G143E и спирт могут объяснить лишь часть изменчивости функции CES1. Лучшее понимание регуляции экспрессии и активности CES1 и идентификация биомаркеров функции CES1 in vivo может привести к разработке стратегии фармакотерапии для оценки эффективности и безопасности многих препаратов-субстратов CES1. [17]

1. Ди, Л. Исследование карбоксилэстеразы на метаболизм и фармакокинетику лекарственных средств / Л. Ди. – United Arab Emirates : Current Drug Metabolism, 2020. - Vol. 20. №2. - 91-102.
2. Данковцева, Е. Н. Современные аспекты применения клопидогрела /Е. Н. Данковцева, Д. А. Затейщиков // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020. №2.
3. Мирзаев, К.Б., Генетические основы резистентности к клопидогрелю: современные проблемы состояния / К. Б. Мирзаев, Д. А. Сычев, Д. А. Андреев // Российский кардиологический журнал. - 2021 год
4. Марцевич, С. Ю. Совместное использование клопидогрела и ингибиторов протонной помпы: есть ли нерешенные вопросы сегодня / С. Ю. Марцевич, А. Ю. Суворов / Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2022 год
5. Фармакогеномика (второе издание)Лариса Х. Каваллари, Кэтрин М. Момари, 2020 г.
6. Imai T, Taketani M, Shii M, Hosokawa M, and Chiba K (2006) Substrate specificity of carboxylesterase isozymes and their contribution to hydrolase activity in human liver and small intestine. Drug Metab Dispos 34:1734–1741.
7. Она Л., Чжу Х.Дж. Карбоксилэстераза 1 и прецизионная фармакотерапия: фармакогенетика и негенетические регуляторы. Распределение лекарственных препаратов. Март 2020 г.; 48 (3): 230–244. doi: 10.1124/dmd.119.089680. Epub 2021, 23 декабря
8. Льюис Дж.П., Хоренштейн Р.Б., Райан К., О'Коннелл Дж.Р., Гибсон К.В., Митчелл Б.Д., Таннер К., Чай С., Блиден К.П., Тантри США, Пэр С.Дж., Фигт В.Д., Спенсер С.Д., Пакановски М.А., Гурбель П.А., Шульдинер А.Р. Функциональный вариант G143E карбоксилэстеразы 1 связан с повышением уровня активного метаболита клопидогрела и большей реакцией на клопидогрель. Фармакогенет Геномика. 2023 январь; 23(1)
9. Lewis JP, Horenstein RB, Ryan K, O'Connell JR, Gibson Q, Mitchell BD, Tanner K, Chai S, Bliden KP, Tantry US, et al.(2013) The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response. Pharmacogenet Genomics 23:1–8.
10. EK Tarkiainen, А Торнио, МТ Холмберг, Т Launiainen, П.Дж. Нойвонен, Дж. Т. Бэкман, и Ниemi М(2015b) Влияние карбоксилэстеразы 1 с.428G > Однонуклеотидная вариация на фармакокинетику квинаприла и эналаприла. Клинический фармакол 80:1131–1138.
11. R Steinhubl, П.Б. Бергер, III Дж. Т. Манн., ЕТ Фрай, А ДеЛаго, С Wilmer, Исследователи ЭДЖ Топол и КРЕДО. Клопидогрел для уменьшения частоты осложнений во время наблюдения(2002) Ранняя и длительная двойная пероральная антитромбоцитарная терапия после чрескожного коронарного вмешательства: рандомизированное контролируемое исследование [опубликованное исправление появилось в JAMA(2003) 289:987]. JAMA 288:2411–2420
12. Алвитигала Б.Я., Гунератне Л.В., Константин Г.Р., Виджесингхе РАНК, Араввавала ЛДАМ. Фармакокинетические, фармакодинамические и фармакогенетические анализы для терапии клопидогрелем. Фармакологический обзор. 2020 декабрь; 8(6)

13. Ди Консильо Э., Дарни К., Буратти Ф.М., Турко Л., Виши С., Тестай Э., Лаутц Л.С., Дорн Дж.Л. Изменчивость уровня карбоксилэстеразы у человека и факторы неопределенности, связанные с карбоксилэстеразой, для оценки химического риска. *Токсикол Летт.* 2021, 10 октября; 350: 162-170.
14. Her LH, Wang X, Shi J, Choi HJ, Jung SM, Smith LS, Wu AH, Bleske BE, Zhu HJ. Effect of CES1 genetic variation on enalapril steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Dec;87(12):4691-4700. doi: 10.1111/bcp.14888. Epub 2021 May 26. PMID: 33963573.
15. Xiao FY, Luo JQ, Liu M, Chen BL, Cao S, Liu ZQ, Zhou HH, Zhou G, Zhang W. Effect of carboxylesterase 1 S75N on clopidogrel therapy among acute coronary syndrome patients. *Sci Rep.* 2017 Aug 3;7(1):7244. doi: 10.1038/s41598-017-07736-1. PMID: 28775293; PMCID: PMC5543069
16. Xie C, Ding X, Gao J, Wang H, Hang Y, Zhang H, Zhang J, Jiang B, Miao L. The effects of CES1A2 A(-816)C and CYP2C19 loss-of-function polymorphisms on clopidogrel response variability among Chinese patients with coronary heart disease. *Pharmacogenet Genomics.* 2014 Apr;24(4):204-10. doi: 10.1097/FPC.0000000000000035. PMID: 24535487.
17. Her L, Zhu HJ. Carboxylesterase 1 and Precision Pharmacotherapy: Pharmacogenetics and Nongenetic Regulators. *Drug Metab Dispos.* 2020 Mar;48(3):230-244. doi: 10.1124/dmd.119.089680. Epub 2019 Dec 23. Erratum in: *Drug Metab Dispos.* 2020 Nov;48(11):1246. PMID: 31871135; PMCID: PMC7031766.

Гудаева Т.Г., Фоминова Г.В., Тюрина Е.П.
Некоторые аспекты акушерской тактики при фетальной макросомии.

*ФГБОУ ВО «МГУ имени Н.П. Огарёва»
(Россия, Саранск)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-589

Аннотация

Макросомию определяют как рост плода, превышающий абсолютный вес при рождении, составляющий от 4000 г и более, независимо от срока беременности. Масса тела при рождении - один из важных факторов, влияющих на перинатальную заболеваемость и смертность. За последние 20 лет во всем мире отмечается неуклонный рост частоты фетальной макросомии плода. Данное состояние сопряжено с увеличением акушерских и неонатальных осложнений.

В статье рассмотрены этиологические факторы развития фетальной макросомии, осложнения, вызываемые ею во время беременности и в родах, рассмотрены исходы ведения родов при данном состоянии. Целью данной работы явился сравнительный анализ течения беременности и исходов родов при фетальной макросомии в зависимости от наличия или отсутствия ГСД у беременных при различной акушерской тактике родоразрешения.

Ключевые слова: макросомия плода, крупный плод, гестационный сахарный диабет, первородящие, индукция родов, выжидательная тактика, кесарево сечение.

Abstract

Macrosomia is defined as fetal growth exceeding the absolute birth weight of 4000 grams and above, regardless of gestational age. Birth weight is one of the important factors influencing perinatal morbidity and mortality. Over the past 20 years, there has been a steady increase in the frequency of fetal macrosomia worldwide. This condition is associated with an increase in obstetric and neonatal complications.

The article discusses the etiological factors of fetal macrosomia development, complications caused by it during pregnancy and childbirth, and explores the tactics of managing labor in this condition. The aim of this work was to determine the optimal algorithm for managing labor in the case of fetal macrosomia.

Keywords: fetal macrosomia, large fetus, gestational diabetes mellitus, primiparous women, labor induction, expectant management, cesarean section.

За последние 20 лет во всем мире отмечается неуклонный рост частоты фетальной макросомии плода. В Российской Федерации по данным центра статистики здравоохранения

частота новорожденных весом ≥ 4000 г за последние 5 лет составила от 10,14% до 24% от числа всех новорожденных.

К наиболее частым причинам развития данного состояния многие авторы относят:

ИМТ >25 кг/м² женщины до беременности, ожирение и чрезмерная прибавка массы тела во время беременности [1], наличие в анамнезе макросомного плода, высокий паритет родов (от 2х и более), возраст матери старше 35 лет, СД или ГСД в анамнезе, а также младенцев мужского пола.

Во многочисленных исследованиях наблюдалась прямая корреляция между увеличением веса матери и частотой вторичного кесарева сечения, когда первоначально планировались вагинальные роды [1, 2]. Ожирение у беременных с СД негативно влияет на акушерские исходы: повышает частоту преэклампсии, макросомии, преждевременных родов и оперативного родоразрешения. Тем не менее, около 34% макросомных младенцев рождаются у матерей без каких-либо факторов риска [3].

У женщин с макросомией количество осложнений встречается больше в 1,5-2 раза, чем при нормальном весе плода [4, 5].

Известно, что около 50% новорожденных с массой тела 4000 - 4499 г имеют хотя бы одно послеродовое осложнение, у детей с массой более 4500 г этот показатель возрастает до 69,4% [6]. Риск осложнений более значителен для плода, чем для матери, поскольку большая масса плода наряду с повреждением плечевого сустава сопряжена с увеличением риска развития у него СД 2 типа в будущем, а диабет матери - независимый фактор СД у плода [7].

В настоящее время в распоряжении акушеров-гинекологов имеется три способа родоразрешения у женщин с крупным плодом – кесарево сечение, индукция родов и выжидательная тактика.

Цель исследования: провести сравнительный анализ течения беременности и исходов родов при фетальной макросомии в зависимости от наличия или отсутствия ГСД у беременных при различной акушерской тактике родоразрешения.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ историй родов по данным ГБУЗ РМ «МРЦКБ». Количество исследуемых лиц составило 57 женщин в возрасте от 20 до 40 лет. Общая группа исследуемых была разделена в зависимости от наличия или отсутствия у них ГСД. В первую группу вошли 45 женщин, не имеющие ГСД, во вторую 12 женщин с ГСД. В каждой из групп отдельно были рассмотрены пациентки, которым проводилась индукция родов, кесарево сечение и беременные с самостоятельным началом родовой деятельности.

Результаты исследования и обсуждение.

Результаты исследования показали, что частота фетальной макросомии составила 5,7%. Средний возраст всех женщин составил 31 год, при этом средний возраст в первой и во второй группах составили 31 и 33 года соответственно.

В настоящем исследовании было установлено, что у женщин с крупным плодом часто встречалась избыточная масса тела (25%), ожирение (28%) и чрезмерная прибавка массы тела во время беременности (4%).

Среди всех исследуемых 33% женщин были старше 35 лет. У 79% женщин, имеющих крупный плод, в анамнезе было от 2х родов. При этом, половина исследуемых женщин были многорожавшими.

В структуре хронических заболеваний, наиболее часто среди женщин встречались эндокринные нарушения, в частности, преобладали заболевания щитовидной железы и ожирение различной степени (38%). Среди других заболеваний у женщин имелись патология органов зрения (28%), заболевания сердечно-сосудистой (19%), мочевыделительной (17,5%) и желудочно-кишечной (14%) систем.

Была проведена оценка течения беременности и исход родов у беременных обследованных групп.

Во II группе обследуемых процент встречаемости макросомии у первородящих женщин составил 33%, когда у женщин без ГСД он был равен 17%. Вес новорожденных во второй группе в среднем был больше на 142 грамма, чем в первой группе, при меньшем сроке

гестации.

Общими осложнениями беременностей с фетальной макросомией в обеих группах были анемия беременных (31 и 33%) и отеки, вызванные беременностью (20 и 25%). Многоводие и ГАГ встречались значительно чаще в группе женщин с ГСД. Чрезмерная прибавка в весе за время беременности наблюдалась только в I группе и составила 4,4%.

В обеих группах частота осложнений беременности составила более 50%, причем в I группе - 64%, во II группе - 83%.

Наиболее частые осложнения родов у женщин с фетальной макросомией это экстренное кесарево сечение, разрывы промежности и аномалии родовой деятельности. Одним из осложнений у плода была дистоция плеча, частота которой составила 6%.

Общими осложнениями в обеих группах являлись экстренное кесарево сечение (20% и 25%), разрывы промежности (8% и 16%), аномалии родовой деятельности (4% и 8%) и клинически узкий таз (2% и 8%). Осложнения, встречавшиеся только в первой группе, была дистоция плеча и внутриутробная гипоксия плода.

В результате анализа данных, можно видеть процентное распределение осложнений во время родов у двух групп женщин.

В первой группе осложнения были следующими: экстренное кесарево сечение - 20%, разрыв промежности - 8,8%, дистоция - 6,6%, аномалии родовой деятельности - 4,4%, внутриутробная гипоксия плода - 2,2%, клинически узкий таз - 2,2%.

Во второй группе осложнения оказались следующими: экстренное кесарево сечение - 25%, разрыв промежности - 16,6%, аномалии родовой деятельности - 8,3%, клинически узкий таз - 8,3%, кровотечение - 8,3%.

Общее количество случаев осложнений во второй группе составил 66%, и был выше, чем у первой группы - 44%. Такое осложнение как клинически узкий таз встречался исключительно у первородящих женщин с ФМ.

Тактика ведения родов.

Были рассмотрены исходы родоразрешения при различных способах ведения родов у беременных с фетальной макросомией.

Общее количество кесаревых сечений существенно различается между двумя группами женщин.

Общий процент кесаревых сечений в первой группе составил 37,7%. Из них 64,7% были плановыми, а 35,3% - экстренными.

Во II группе общее количество кесаревых сечений было более высоким - 58,3%. Однако, только 71,4% из них были проведены планово, в то время как 28,5% приходилось на экстренное кесарево сечение.

Из этих данных можно сделать вывод, что вторая группа женщин имела более высокий процент кесаревых сечений, при этом доля экстренных кесаревых сечений была значительно выше по сравнению с первой группой. Эти результаты могут быть полезны для дальнейшего исследования и разработки стратегий по снижению частоты экстренных кесаревых сечений в обеих группах.

При сравнении частоты общего количества операций кесаревых сечений в обеих группах, было выявлено, что их частота была выше в группе женщин, имеющих ГСД.

Показаниями к плановому кесареву сечению в обеих группах явились: рубцы на матке (61,5%), симфизиты (15,3%) и сочетанные показания (23,2%). При проведении плановых кесаревых сечений не встретилось ни одного осложнения.

Экстренное кесарево сечение проводилось в основном при развитии таких состояний как клинически узкий таз (40%) и аномалии родовой деятельности (40%). При этом проводилось оно практически только у первородящих женщин (80%), за исключением одного случая у многорожавшей при неудачной индукции родов.

Индукция родовой деятельности была проведена в обеих группах обследованных беременных. Среди осложнений во время индукции родов встречались: экстренное кесарево

сечение (28%); у одной из женщин (14,2%) развилось гипотоническое кровотечение во время родов с разрывом шейки матки 1 степени при индукции на сроке 40 недель и весе плода более 4500 г.

Исходы родов в группе с самостоятельным началом родовой деятельности были рассмотрены в зависимости от паритета.

Частота проведения экстренного кесарева сечения в обеих группах составила около 12%. При этом операции проводились исключительно у первородящих с фетальной макросомией при развитии клинически узкого таза и аномалий родовой деятельности. Такое осложнение как дистоссия плеча встречалась только в первой группе и составила 16,4%. Она имела место у первородящих и при весе плода более 4500 грамм (4570 и 5040 грамм). Среди других осложнений встречались: разрывы промежности (8,7%), внутриутробная гипоксия плода (1,7%) на сроке гестации 40,6 недель.

Была проведена оценка состояния новорожденных в обследованных группах. Среди всех новорожденных у обеих групп беременных 79% имели вес от 4000 до 4499 г, 18% от 4500 до 4999 г, 3% имели вес ≥ 5000 г.

Среди общего числа новорожденных мужской пол выявлен в 79% наблюдений, в 21% отмечено рождение девочек.

По представленным данным можно отметить, что вес детей, рожденных от матерей с ГСД, в среднем больше на 142 грамма, чем у детей, рожденных от матерей, не имеющих ГСД, при меньшем сроке гестации. Кроме того, среди женщин с ГСД частота встречаемости фетальной макросомии у первородящих выше, чем в группе женщин без ГСД.

Выводы.

1. Частота встречаемости фетальной макросомии по результатам нашего исследования составила 5,7%.
2. Риск развития фетальной макросомии выше у беременных при наличии в анамнезе следующих данных: избыточной массы тела и/или ожирения до беременности, чрезмерной прибавки в весе за беременность, возраст старше 35 лет, наличие двух и более родов в анамнезе, гестационный сахарный диабет, плод мужского пола, наличие хронической соматической патологии: нарушения функции щитовидной железы, ожирение, заболевание сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной систем.
3. Первородящим женщинам с предполагаемой массой плода от 4000 г и более целесообразно проведение планового кесарева сечения.
4. Самостоятельное начало родовой деятельности через естественные родовые пути при ФМ рекомендовано, если у женщины имелись роды в анамнезе, вес плода составляет менее 4500 грамм и нет тяжелой соматической патологии.
5. Индукцию родов не следует проводить при состоявшейся макросомии плода, если вес плода превышает 4500 г.

1. Одиноква В.А., Шмаков Р.Г., Чаговец В.В. Прогнозирование, профилактика и тактика ведения беременности и родоразрешения при фетальной макросомии. *Акушерство и гинекология*. 2018;1:14-20.
2. Бресский А.Г., Радецкая Л.Е., Мацуганова Т.Н., Прусакова О.И. Исходы родов у женщин с крупным плодом. В кн.: Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 71-й научной сессии сотрудников университета. 27-28 января 2016 г. Витебск: ВГМУ; 2016: 171-2.
3. Ляличкина Н.А., Макарова Т.В., Салямова Л.Ш. Макросомия плода. *Акушерские и перинатальные исходы // Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 3.
4. А.К. Аязбеков, Р.Г. Нурхасимова, А.М. Курманова, А.Б. Аязбекова, Э.Е. Дуйсебаева, А.А. Амангелди, Макросомия плода: акушерские и перинатальные исходы // *Вестник КАЗНМУ*, 2022, №1, С:37-42
5. Ewington LJ, Gardosi J, Lall R, et al. Induction of labour for predicted macrosomia: study protocol for the 'Big Baby' randomised controlled trial. *BMJ Open* 2022; 12.
6. Капустин Р., Аржанова О., Алексеенкова Е., Глотов А. Сроки и способ родоразрешения при диабетической беременности: обзор. *Гинекологический эндокринолог*. 2020; 36 (sup1): 58-62.

7. Ozawa, J., Tanaka, K., Kabe, K. et al. Impact of being large-for-gestational-age on neonatal mortality and morbidities in extremely premature infants. *Pediatr Res* 90, 910–916 (2021).

Гуцол М.В., Фертикова Н.С.

Биохимические основы применения лекарственных препаратов (на основе эдта) при распломбировке корневых каналов

*Уральский государственный медицинский университет
(Россия, Екатеринбург)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-590

Аннотация

В статье приводятся биохимическое основание применения вспомогательного химического метода распломбировки каналов при повторном эндодонтическом лечении с помощью препаратов на основе ЭДТА и Трилон Б. В работе рассматриваются основные функции и механизм воздействия данных препаратов в форме геля и жидкости на ткани зуба.

Ключевые слова: эндодонтия, распломбировка каналов, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), Трилон Б.

Abstract

The article presents the biochemical basis for the use of an auxiliary chemical method of canal filling during repeated endodontic treatment with the help of drugs based on EDTA and Trilon B. The paper discusses the main functions and mechanism of action of these drugs in the form of gel and liquid on tooth tissues.

Keywords: endodontics, canal filling, ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), Trilon B.

Эндодонтия, как раздел терапевтической стоматологии, является достаточно трудоёмким и сложным процессом. Существенные трудности эндодонтического лечения обоснованы разнообразием нозологических форм заболеваний пульпы и апикального периодонта, сложностью и вариативностью анатомии системы корневых каналов, множеством подходов к инструментальной и медикаментозной обработке корневых каналов и методик постэндодонтического восстановления зуба [1, с. 3]. Однако, при эндодонтическом лечении имеется своя специфика. С. И. Гажва и др. отмечают, что проблемы могут возникнуть даже на самом начальном этапе – вскрытии полости зуба для обеспечения доступа к каналам. Наиболее распространённой является – перфорация твердых тканей зуба. К ним относятся: перфорации в области коронковой части зуба, перфорации в области корня зуба [2, с. 90]. Это приводит, по мнению Лизунковой М. А., к распространению инфекции и развитию реакции на пломбирочный материал как на инородное тело [3]. Кроме того, частыми ошибками также являются – не выявленные основные корневые каналы, недостаточная инструментальная обработка каналов, неполная пломбировка каналов, отломы эндодонтических инструментов в корневом канале, недостаточная дезинфекция непроходимой части корневого канала, неполная или неоднородная obturation корневых каналов, выведение пломбирочного материала за верхушку зуба [2, с. 91]. Недостаточная инструментальная обработка корневых каналов приводит к блокаде просвета канала дентинными опилками, которые могут быть источником инфицирования, а также могут создать уступ, препятствующий полной пломбировке канала. Неполная пломбировка каналов способствует образованию пустот, которые впоследствии заполняются микроорганизмами. Недостаточная obturation может привести к инфицированию периапикальных тканей, что вызывает воспалительный процесс. Микроорганизмы могут существовать как снаружи корня, так и в системе корневых каналов. Помимо этого, в периапикальные ткани могут попасть инородные частицы неорганической природы, которые также вызывают воспалительный процесс. Некачественное пломбирование каналов может вызвать хронический апикальный периодонтит, деструкцию зуба, острые воспалительные процессы в челюстно-лицевой области, так и во всем организме [3]. Таким образом, суммируя

выше сказанное, стоит отметить, что ранее запломбированные каналы часто нуждаются в распломбировке и повторном лечении.

В настоящее время в стоматологии используются физические и химические методы повторной распломбировки корня зуба. Несмотря на то, что механическая распломбировка является основным методом, стоматологи все чаще прибегают и к методу расширения каналов с помощью химических веществ.

Такое лечение основано на введении лекарственных препаратов, содержащих кислоту, которая взаимодействует с минеральными компонентами дентина и декальцинирует его. Метод химического расширения каналов используется в комбинации с механической чисткой, так как без последующей инструментальной обработки полная очистка корневых каналов от пломбировочного материала невозможна. Существует два типа препаратов – гели и жидкости [4].

В состав жидкостей чаще всего входят компоненты на основе 10-20% этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) или её динатриевая соль (Трилон Б) [4], например препарат ЭндоЖи №2 («ВладМиВа», Россия), Lergal Ultra («Septodont», Франция), МД-Клинзер (MD-Cleanser) («Meta Biomed», Республика Корея), Эдеталь жидкость («НКФ ОМЕГА-ДЕНТ», Россия), Гиалудент («НКФ ОМЕГА-ДЕНТ», Россия). В состав препаратов с этими веществами также входят антисептик, стабилизаторы и др.

Гели-эндолубриканты для эндодонтии имеют жидкую гелеобразную консистенцию. Кроме ЭДТА, антисептиков и флотирующих агентов, способствующих удалению частиц дентина, они содержат смазочные вещества [4]. Например, к данным препаратам относятся гели на основе вышеупомянутой этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА): АрСи-Преп гель («Premier», США), Гель Эдеталь («НКФ ОМЕГА-ДЕНТ», Россия), ТехноДент Гель ЭДТА («ТехноДент», Россия), МД-ЧилКрим (MD-ChelCream) («Meta Biomed», Республика Корея), Эдеталь гель («НКФ ОМЕГА-ДЕНТ», Россия), Дилатон-гель («Целит», Россия). Формулы химических веществ ЭДТА и её динатриевой соли представлены нами на рисунке 1 и рисунке 2.

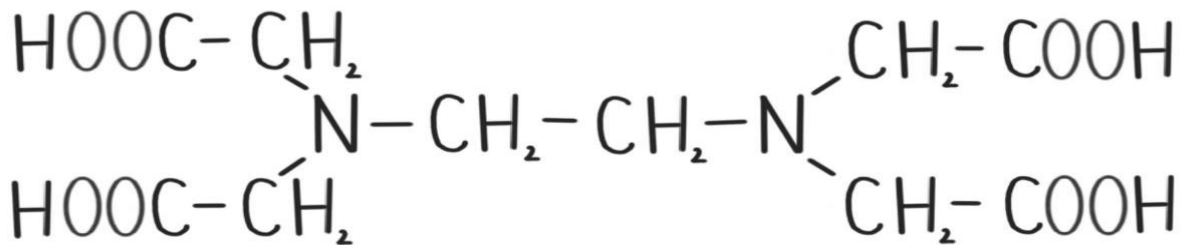


Рисунок 1. Формула этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА).

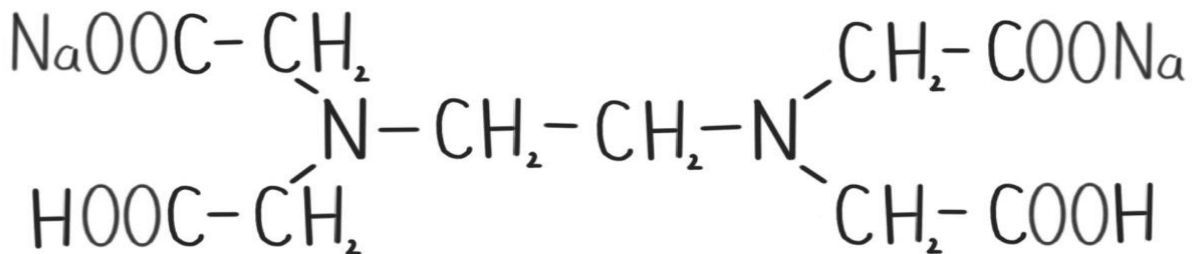


Рисунок 2. Формула динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (Трилон Б).

Рассматривая химический состав этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), отмечается что это органическое соединение, является четырёхосновной карбоновой кислотой, при нормальных условиях белый мелкокристаллический порошок, малорастворим в воде,

нерастворим в большинстве органических растворителей, растворим в щелочах, с катионами металлов образует соли – этилендиаминтетраацетаты. Содержит 4 карбоксильные группы, в которых карбоксильный атом кислорода может присоединяться к центральному одинарной ковалентной связью, а карбонильный с помощью донорно-акцепторной связи. Получают ЭДТА конденсацией этилендиамина с монохлоруксусной кислотой [7, с. 392].

Динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (Трилон Б) – это органическое соединение, при нормальных условиях выглядит как белый порошок или кристаллы белого цвета, хорошо растворим в воде, представляет собой молекулу для образования комплексов с ионами металлов [7, с. 391-392].

Рассматривая механизм действия данных химических веществ, отмечается, что хелатирующие агенты функционируют, образуя связи с ионами различных металлов, включая кальций, цинк, свинец и т. д. После образования этих связей создается растворимый комплекс хелат-металл, который может выводиться из организма. Молекулярный состав ЭДТА состоит из нескольких молекул кислорода, которые отдают электроны и образуют координационные комплексы с ионами металлов, связывая их. Когда эдетат динатрия кальция связывается с металлами, кальций вытесняется из структуры, реакция представлена на рисунке 3.

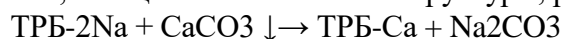


Рис. 3. Реакция взаимодействия Трилон Б с карбонатом кальция.

Отмечается, что связи, образующиеся с металлами, чрезвычайно прочны и предотвращают дальнейшие токсические эффекты до выведения из организма [7, с. 393]. Этилендиаминтетрауксусная кислота воздействует только на неорганическую часть дентина [8].

Naarasalo M. и другие соавторы, анализируя действие данных компонентов, отмечают, что ЭДТА используется в стоматологии как окончательный ополаскиватель для удаления слоя мазка и выполняет важные функции, такие как: уменьшает трение между инструментом и дентином, охлаждает пилку и зуб, обладает моющим и антибактериальным эффектом. ЭДТА используется после NaOCl в качестве конечной промывки [8]. Также исследования показывают, что ЭДТА положительно влияет на высвобождение TGF- β (трансформирующий фактор роста), миграцию клеток, прикрепление и дифференцировку, а также улучшает активность клеток [9].

Основное применение в медицине препаратов на основе ЭДТА и её производных связано с их использованием в методах качественного и количественного анализа (комплексометрии) и в качестве лекарственных средств. Д. И. Семенов и Книжник Ю. В. утверждают, что с помощью ЭДТА и Трилона Б ускоряется процесс выведения из организма токсичных металлов (таких как свинец, кадмий, ртуть и др.), радиоактивных изотопов и продуктов их распада. Также данное вещество используется в диагностическом методе для оценки уровня содержания свинца в организме человека. Имеются сведения о том, что Трилон Б полезен для уменьшения ишемической болезни сердца и атеросклероза, так как Трилон Б связывается с металлами и удаляет их из организма, также имеет высокое сродство к иону кальция, который присутствует в жировых и атеросклеротических отложениях, способствуя уменьшению кальцификации бляшек и предотвращает свертывание крови [6, с.11-12; 7, с. 394-395]. В исследованиях А. С. Насрединова этилендиаминтетрауксусная кислота используется для децеллюляризации кровеносных сосудов малого калибра [5, с. 1].

Суммируя выше изложенный материал, стоит отметить, что возрастающая актуальность связана с применением химических методов при повторной эндодонтии зуба, определенной спецификой эндодонтического лечения, так как при этом часто возникают осложнения, связанные с многообразием форм заболеваний пульпы и периодонта, разнообразием анатомического строения каналов, недостаточной обработкой или obturацией корневых каналов и другими факторами. При повторной распломбировке необходимо сочетать механический метод с химическим, так как применение этих методов в комплексе ведет к более качественному результату. Описанные в статье препараты, содержащие в своем составе ЭДТА или Трилон Б, способствуют минимизации осложнений и облегчают инструментальную обработку врачу-стоматологу при повторной распломбировке каналов, а также положительно

вливают на активность клеток тканей зуба, не оказывая отрицательного влияния на общее состояние здоровья пациента.

1. Современные принципы эндодонтического лечения: учебно-методическое пособие / Г.Р. Рувинская, М.А. Ушакова – Казан. ун-т, 2021.- 42с.
2. Ошибки и осложнения эндодонтического лечения и пути их устранения (обзор литературы) / С. И. Гажва, В. А. Кучер, А. С. Лесков [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 10(88). – С. 90-96. – EDN OJSVEX.
3. Лизункова, М. А. Повторное эндодонтическое лечение зубов / М. А. Лизункова // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 4. – С. 19. – EDN VNJDSZ. [Электронный ресурс:] <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19705&ysclid=lu8dzxxql6735735070>
4. StudFiles. Препараты для химического расширения корневых каналов. Препараты для распломбирования корневых каналов. [Электронный ресурс:] <https://studfile.net/preview/5792301/page:39/>
5. Патент № 2504334 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, G09В 23/28. способ децеллюляризации кровеносных сосудов малого калибра: № 2012151082/14: заявл. 28.11.2012: опубл. 20.01.2014 / А. С. Насредин; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный Центр сердца, крови и Эндокринологии имени В.А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN ZFLHJJ.
6. Семенов, Д. И. Комплексоны в биологии и медицине / Д. И. Семенов, И. П. Трегубенко. – Свердловск: Уральский научный центр Академии наук СССР, 1984. – 279 с. – EDN XPPSOD.
7. Книжник, Ю. В. Применение комплексных соединений в медицине, на примере комплексона Трилон-б / Ю. В. Книжник, Э. А. Ильясова // Наука молодых 2022 : Сборник статей II Международного научно-исследовательского конкурса, Петрозаводск, 12 октября 2022 года. – Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука» (ИП Ивановская И.И.), 2022. – С. 390-397. – EDN PTROVQ.
8. Naarasalo M, Shen Y, Wang Z, Gao Y. Irrigation in endodontics. Br Dent J. 2014 Mar;216(6):299-303. doi: 10.1038/sj.bdj.2014.204. PMID: 24651335. [Электронный ресурс:] <https://www.nature.com/articles/sj.bdj.2014.204>
9. Dos Reis-Prado AH, Abreu LG, Fagundes RR, Oliveira SC, Bottino MC, Ribeiro-Sobrinho AP, Benetti F. Influence of ethylenediaminetetraacetic acid on regenerative endodontics: A systematic review. Int Endod J. 2022 Jun;55(6):579-612. doi: 10.1111/iej.13728. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35305029. [Электронный ресурс:] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iej.13728>

Дербушева Е.А., Плисковская А.А., Попугайло М.В.

Эффективность терапии препаратами железа у пациентов с железорефрактерной железодефицитной анемией

*Уральский государственный медицинский университет
(Россия, Екатеринбург)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-591

Аннотация

Введение. Споры по поводу терапии железорефрактерной анемии ведутся по сегодняшний день. Одни специалисты настаивают на продолжении перорального приема препаратов железа с внесением изменения в тактику лечения путем добавления в терапию других лекарственных средств, либо же увеличением сроков и дозы терапии. Другие - отдают предпочтение парентеральному введению данных препаратов.

Цель исследования – обобщить современные литературные данные об эффективности терапии железорефрактерной железодефицитной анемии при разных формах введения препаратов железа.

Материал и методы. Обзор подготовлен на основании анализа современной отечественной и зарубежной научной литературы: обзорных статей и опытных исследований по выбранной теме. Для подборки данных были использованы поисковая система Cyberleninca, Wiley library и библиотека УГМУ.

Результаты. По результатам клинических исследований у большинства пациентов пероральный прием железа неэффективен в коррекции анемии, и пациенты должны получать железо внутривенно. Реакция на парентеральное введение железа вариабельна, но, как правило,

приводит к прогрессирующему повышению уровня гемоглобина. При данном лечении наблюдается изредка нормализующийся уровень гемоглобина, микроцитоз сохраняется, а насыщение трансферрина остается ниже нормальных значений. Был проведен опыт по поводу перорального приема железа при IRIDA. В результате, в 4 случаях из трех неродственных семей продолжительное пероральное применение железа частично скорректировало анемию и гемоглобин, повышенные до приемлемых уровней.

Выводы. По результатам клинических исследований у большинства пациентов пероральный прием железа неэффективен в коррекции анемии, и пациенты должны получать железо внутривенно.

Ключевые слова: железodefицитные анемии, новорожденные дети, мутации в гене, патологии крови, препараты железа.

Abstract

Introduction. Disputes over the treatment of iron-refractory anemia are ongoing to this day. Some experts insist on continuing oral administration of iron preparations with changes in treatment tactics by adding other drugs to therapy, or by increasing the duration and dose of therapy. Others prefer parenteral administration of these drugs.

The purpose of the study is to summarize current literature data on the effectiveness of therapy of iron-refractory iron deficiency anemia in various forms of administration of iron preparations

Material and methods. The review is based on the analysis of modern domestic and foreign scientific literature: review articles and experimental research on the chosen topic. The Cyberleninca, Wiley librarysearch engine and the UGMU library were used to compile the data.

Results. According to the results of clinical studies in most patients, oral iron intake is ineffective in correcting anemia, and patients should receive iron intravenously. The reaction to parenteral iron administration is variable, but, as a rule, leads to a progressive increase in hemoglobin levels. With this treatment, hemoglobin levels are occasionally normalized, microcytosis persists, and transferrin saturation remains below normal values. An experiment was conducted on oral iron intake in IRIDA. As a result, in 4 cases from three unrelated families, prolonged oral administration of iron partially corrected anemia and Hb elevated to acceptable levels.

Conclusions. According to the results of clinical studies in most patients, oral iron intake is ineffective in correcting anemia, and patients should receive iron intravenously.

Keywords: iron deficiency anemia, newborn children, mutations in the gene, blood pathologies, iron preparations

Введение

Железodefицитная анемия является распространенной глобальной проблемой, этиологию которой обычно связывают с приобретенным неадекватным питанием и/или хронической кровопотерей.

Довольно редко встречаются случаи железodefицитной анемией, которая в большинстве случаев не реагирует на пероральный прием добавок, содержащих железо и лишь частично реагирует на парентеральную терапию железом. После установления в 2008 году факта того, что во многих из этих случаев наблюдаются мутации в гене Tmprss6, было принято, что данная анемия представляет собой единую клиническую единицу: железорезистентную железodefицитную анемию (IRIDA) [1].

Споры по поводу терапии данного анемического состояния ведутся по сегодняшний день. Одни специалисты настаивают на продолжении перорального приема препаратов железа с внесением изменения в тактику лечения путем добавления в терапию других лекарственных средств, либо же увеличением сроков и дозы терапии. Другие - отдают предпочтение парентеральному введению данных препаратов.

Цель: обобщить современные литературные данные об эффективности терапии железорезистентной железodefицитной анемии при разных формах введения препаратов железа

Задачи:

- 1) Изучить материал об этиологии, патогенезе, отличительных особенностях, частоте встречаемости и факторах риска развития железорефрактерной анемии
- 2) Ознакомиться с исследованиями о механизмах развития железорефрактерной железодефицитной анемии.
- 3) Проанализировать эффективность парентерального введения и перорального приема препаратов железа пациентам с железорефрактерной анемией, изучить возможные методы коррекции данного состояния в будущем.

Материалы и методы

Обзор подготовлен на основании анализа современной отечественной и зарубежной научной литературы: обзорных статей и опытных исследований по выбранной теме. Для подборки данных были использованы поисковая система Cyberleninka, Wiley library, библиотека УГМУ.

Для детализирования и понимания информации из источников была получена помощь специалистов: врачей - гематологов, педиатров ОДКБ 1 г.Екатеринбурга

Результаты и обсуждения

Железорефрактерная анемия — обширная группа анемических состояний, для которых характерны высокое содержание сывороточного железа, костномозговой сидеробластоз и рефрактерность к лечению железом.

Отличительными признаками этого заболевания являются микроцитарная гипохромная анемия, низкая насыщенность трансферрином и нормальные или высокие значения гепсидина в сыворотке крови. Анемия появляется в послеродовой период, хотя в некоторых случаях ее диагностируют только во взрослом возрасте. Заболевание невосприимчиво к пероральному лечению железом, но демонстрирует медленную реакцию на внутривенные инъекции железа и частичную коррекцию анемии.

Частота заболевания неизвестна, отдельные случаи описаны по всему миру. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному механизму, т. е. оба родителя больного ребенка являются гетерозиготными носителями мутированного аллеля, а сам пациент — гомозиготным носителем. Вероятность развития заболевания у брата или сестры больного — 25 %, вероятность носительства у них — 50 % [2].

Различают наследственные железорефрактерные анемии и приобретенные. Приобретенные делятся на первичные и вторичные. К вторичным железорефрактерным анемиям относят симптоматические анемии (при системных заболеваниях крови, гемоглобинопатиях, злокачественных новообразованиях, ревматизме, коллагенозах, гипотиреозе, свинцовой интоксикации, поздней кожной порфирии), пиридоксинзависимые анемии, включая пиридоксин(В6)-дефицитные и медикаментозно-индуцированные анемии [2].

Этиология

Железорефрактерные анемии развиваются в результате нарушения включения в гем железа. Причинами вторичной (приобретенной) железорефрактерной анемии могут стать дефицит витамина В6; хронические интоксикации (соединениями свинца, алкоголем, антимикобактериальным средством изониазидом) [3].

Первое описание семейной рефрактерности (невосприимчивости) к терапии железом при подтвержденном его дефиците было представлено Джорджем Бьюкененом и Ричардом Шиханом в 1981 г. [4].

Споры об этиологии наследственных железорефрактерных анемий ведутся по настоящее время. Наиболее состоятельной является точка зрения о связи невосприимчивости к препаратам железа с мутациями в гене Tmprss6" локализованном в локусе 22q12.3–13.2. Всего описано около 70 мутаций. У отдельных больных мутацию обнаружить не удается [4].

Патогенез

Как упоминалось ранее этиология данных железодефицитных состояний связана с мутациями в гене Tmprss6" локализованном в локусе 22q12.3–13.2. Этот ген кодирует поверхностный белок матриптазу-2 (трансмембранную сериновую протеазу 6). На

сегодняшний день зарегистрировано 40 различных мутаций этого белка, затрагивающих все функциональные домены белка.

Выработка в гепатоцитах основного регулятора обмена железа — гепсидина — регулируется костными морфогенетическими белками (цитокинами из группы TGF β). Функция матриптазы-2 — расщепление рецепторов этих белков (ALK2, ALK3, ActR1A и Vmpt2), а также некоторых ассоциированных факторов (гемоювелина, HFE, Tfr2) [4].

Выключение матриптазы-2 в результате мутаций приводит к усиленной продукции гепсидина и повышению его концентрации в крови. Последний подавляет экспрессию ферропортина, в результате чего нарушается всасывание железа в кишечнике и тормозится его высвобождение из макрофагов, что объясняет неэффективность таблетированной терапии у пациентов (дефект всасывания), а также неполный ответ на парентеральное железо (дефект его усвоения макрофагами) [2].

Клиника

Существуют общие симптомы при железорезистентной железодефицитной анемии такие как слабость, усталость, утомляемость, бледность кожи. Они наиболее выражены в детском возрасте. При это физическое развитие соответствует возрасту [5].

Также характерно отсутствие органомегалии, полное отсутствие или минимально выраженные стигматы классического дефицита железа, такие как изменения волос, сухость кожи, койлонихия и ангулярный хейлит [3].

Характерными признаками этого расстройства являются гипохромная, микроцитарная анемия со значительно низким средним объемом эритроцитов, низкий уровень трансферрина, отсутствие или неадекватный ответ на пероральный прием железа и только частичный ответ на парентеральное введение железа. В отличие от классической железодефицитной анемии, уровень ферритина в сыворотке крови обычно ниже нормы, а уровень гепсидина в сыворотке крови или моче очень высокий. Хотя число случаев, описанных до сих пор в литературе, не превышает 100, это расстройство считается наиболее распространенным из «атипичных» микроцитарных анемий. На сегодняшний день единственным диагностическим тестом на железорезистентную железодефицитную анемию является генетический анализ гена TMPRSS6 на причинные мутации [6].

Результаты и обсуждения

Споры по поводу терапии данного анемического состояния ведутся по сегодняшний день. Одни специалисты настаивают на продолжении перорального приема препаратов железа с внесением изменения в тактику лечения путем добавления в терапию других лекарственных средств, либо же увеличением сроков и дозы терапии. Другие - отдают предпочтение парентеральному введению данных препаратов.

По результатам клинических исследований у большинства пациентов пероральный прием железа неэффективен в коррекции анемии, и пациенты должны получать железо внутривенно. Реакция на парентеральное введение железа вариабельна, но, как правило, приводит к прогрессирующему повышению уровня гемоглобина. При данном лечении наблюдается изредка нормализующийся уровень гемоглобина, микроцитоз сохраняется, а насыщение трансферрина остается ниже нормальных значений. Однако, уровень ферритина в сыворотке крови увеличивается после инъекций железа в зависимости от дозы. Такие особенности объясняются на основе взаимодействий гепсидина и ферропортина [7].

Действительно, уровень гепсидина у этих пациентов предотвращает увеличение всасывания железа в кишечнике в ответ на дефицит железа или после пероральной терапии железом. Однако их недостаточно для полного подавления высвобождения железа макрофагами. Уровень ферритина в сыворотке крови также находится в пределах нормы, что указывает на отсутствие задержки железа макрофагами. Препараты железа для внутривенного введения обычно состоят из коллоидной суспензии крупных железо-сахарозных комплексов, которые фагоцитируются и метаболизируются макрофагами до высвобождения железа в плазму крови. Взрослые пациенты обычно не нуждаются в добавках железа или получают их в

меньшем количестве по сравнению с молодыми пациентами так как это является следствием спонтанного снижения потребности в железе во взрослом возрасте [8].

Был проведен опыт по поводу перорального приема железа при IRIDA. В результате, в 4 случаях из трех неродственных семей продолжительное пероральное применение железа частично скорректировало анемию и гемоглобин, повышенные до приемлемых уровней [9]. Несмотря на это, частичная коррекция анемии потребовала очень длительного лечения. Также одновременный прием железа и аскорбата может оказать полезный эффект. Недавно было замечено, что прием аскорбиновой кислоты (30 мг в сутки) во время приема сульфата железа улучшил уровень гемоглобина и железа у пациентов грудного возраста [10].

В редких случаях внутривенное введение железа тоже может не оказать эффекта, плохо переносится или затруднено из-за отсутствия адекватного венозного доступа, поэтому необходимо рассмотреть другие способы лечения. У 2 пациентов к терапии железом был добавлен рекомбинантный эритропоэтин с целью противодействия избыточному отложению железа в печени, вызванному большими дозами парентерального железа, которые были необходимы для коррекции анемии [11]. И это привело авторов к предположению, что может быть целесообразно нацеливаться на субнормальную концентрацию гемоглобина, чтобы избежать риска перегрузки железом.

Методы лечения в будущем

Мировая медицина не стоит на месте, в будущем могут появиться другие методы лечения, направленные на снижение уровня гепсидина в плазме крови. Эти новые способы лечения в настоящее время разрабатываются с целью коррекции анемии хронических заболеваний, а также альтернативы внутривенному введению. Было показано, что антигепсидиновые антитела корректируют анемию хронических заболеваний на мышинной модели, основанной на инъекциях *Brucella abortus*, убитой теплом [12]. Еще одним перспективным подходом является разработка антикалинов (*Pieris AG*, Германия) – генетически модифицированных липокалинов, способных воздействовать практически на любую желаемую молекулу с высоким сродством. Разработан один антикалин, который обладает высокой специфичностью к гепсидину и предлагается антагонизировать гепсидин для лечения анемии хронических заболеваний [13]. Интересной альтернативой секвестрации гепсидина является технология Spiegelmer с ПЭГилированным антигепсидиновым L-РНК-олигонуклеотидом, который в настоящее время проходит клинические испытания фазы I/IIa у онкологических больных.

Наконец, восстановление мРНК *HAMP* с помощью siRNA технологии (*Alnyam*, США) также доказало доклиническую эффективность [14].

Выводы:

1. Железорефрактерная анемия — обширная группа анемических состояний, для которых характерны высокое содержание сывороточного железа, костномозговой сидеробластоз и рефрактерность к лечению железом.
2. Отличительными признаками этого заболевания являются микроцитарная гипохромная анемия, низкая насыщенность трансферрином и нормальные / высокие значения гепсидина в сыворотке крови.
3. Заболевание невосприимчиво к пероральному лечению железом, но демонстрирует медленную реакцию на внутривенные инъекции железа и частичную коррекцию анемии.
4. Этиология данных анемий связана с мутациями в гене *TMPRSS6* локализованном в локусе 22q12.3–13.2, кодирующий поверхностный белок матриптазу-2 (трансмембранную сериновую протеазу 6).
5. В результате, в 4 случаях из трех неродственных семей продолжительное пероральное применение железа частично скорректировало анемию и гемоглобина, повышенные до приемлемых уровней [9]. Несмотря на это, частичная коррекция анемии потребовала очень длительного лечения.

6. По результатам клинических исследований у большинства пациентов пероральный прием железа неэффективен в коррекции анемии, и пациенты должны получать железо внутривенно

1. Heeney MM, Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014 Aug;28(4):637-52, v. doi: 10.1016/j.hoc.2014.04.009. Epub 2014 May 28. PMID: 25064705.
2. Стругов В.В. Железорефрактерная железодефицитная анемия: [Электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2020. – URL: https://www.genokarta.ru/disease/Zhelezorefrakternaya_zhelezodeficitnaya_anemiya. (Дата обращения: 21.04.2024).
3. De Falco L, Sanchez M, Silvestri L, Kannengiesser C, Muckenthaler MU, Iolascon A, Gouya L, Camaschella C, Beaumont C. Iron refractory iron deficiency anemia. *Haematologica.* 2013 Jun;98(6):845-53. doi: 10.3324/haematol.2012.075515. PMID: 23729726; PMCID: PMC3669438.
4. Гематология / под ред. Рукавицына О. А. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 784 с.
5. Brissot P, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, Loreal O. Iron disorders of genetic origin: a changing world. *Trends Mol Med.* 2011 Dec;17(12):707-13. doi: 10.1016/j.molmed.2011.07.004. Epub 2011 Aug 20
6. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR, Mayo MM, Samuel SM, Strouse JJ, Markianos K, Andrews NC, Fleming MD. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA) *Nat Genet.* 2008; 40:569–571.
7. Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011;117(17):4425–33
8. Melis MA, Cau M, Congiu R, Sole G, Barella S, Cao A, et al. A mutation in the TMPRSS6 gene, encoding a transmembrane serine protease that suppresses hepcidin production, in familial iron deficiency anemia refractory to oral iron. *Haematologica.* 2008;93(10):1473–9
9. Silvestri L, Guillem F, Pagani A, Nai A, Oudin C, Silva M, et al. Molecular mechanisms of the defective hepcidin inhibition in TMPRSS6 mutations associated with iron-refractory iron deficiency anemia. *Blood.* 2009;113(22):5605–8
10. Cau M, Galanello R, Giagu N, Melis MA. Responsiveness to oral iron and ascorbic acid in a patient with IRIDA. *Blood Cells Mol Dis.* 2012;48(2):121–3
11. Ramsay AJ, Quesada V, Sanchez M, Garabaya C, Sarda MP, Baiget M, et al. Matriptase-2 mutations in iron-refractory iron deficiency anemia patients provide new insights into protease activation mechanisms. *Hum Mol Genet.* 2009;18(19):3673–83
12. Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, Plewa C, Ellison AR, Sheng J, et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood.* 2010;115(17):3616–24
13. Hohlbaum AM, Trentman S, Gille H, Allersdorfer A, Belaiba RS, Huelsmeyer M, et al. Discovery and Preclinical Characterization of a Novel Heparin Antagonist with Tunable PK/PD Properties for the Treatment of Anemia in Different Patient Populations. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2011;118(21):687
14. Akinc A, Chan-Daniels A, Sehgal A, Foster D, Bettencourt BR, Hettinger J, et al. Targeting the Heparin Pathway with RNAi Therapeutics for the Treatment of Anemia. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2011;118(21):688

Думаневич А.С., Кошелева А.А., Титова Л.А., Толстых Е.М., Маркс С.И., Ищенко Н.В., Гончарова А.Ю., Баранов И.А., Иванова А.С., Грицай А.А., Бавыкин Д.В.

Лучевые методы визуализации в диагностике дилатационной кардиомиопатии, спровоцированной COVID-19

*Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко
(Россия, Воронеж)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-592

Аннотация

В данной работе представлена информация о дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) после перенесенной инфекции COVID-19. ДКМП - это синдром, который характеризуется расширением полостей сердца и дисфункцией желудочков. 60-75% больных с ДКМП погибают. Проводилась оценка эффективности лучевых и функциональных методов в диагностике данного заболевания.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия; COVID-19; лучевые и функциональные методы исследования.

Abstract

This abstract provides information on dilated cardiomyopathy (DCMP) after COVID-19. DCMP is a syndrome characterized by dilation of the heart cavities and ventricular dysfunction. There is 60-75% mortality rate of patients with DCMP. Effectiveness of radiologic and functional methods in diagnosing this disease was assessed.

Keywords: dilated cardiomyopathy; COVID-19; radiologic and functional diagnostic methods

Актуальность

Была выявлена связь новой коронавирусной инфекции, и развития такого осложнения как дилатационная кардиомиопатия. Данное состояние на начальных этапах никак не проявляется, поэтому следует как можно раньше начать диагностику данного заболевания.

Цель работы

Оценить эффективность лучевых и функциональных методов в диагностике данного заболевания.

Материалы и методы исследования

Оценивались истории болезни пациентов с COVID-19 ассоциированной дилатационной кардиомиопатией.

Результаты исследования.

Дилатационная кардиомиопатия - это синдром, характеризующийся расширением всех четырех камер сердца и систолической дисфункцией левого или обоих желудочков. В стенках последовательно добавляются саркомеры и камеры сердца увеличиваются, а стенки остаются тонкими. Таким образом снижается сила сокращений. При увеличении камер сердца растягиваются клапаны, и они не могут полностью закрыться, из-за чего возникает обратный ток крови в предсердие ДКМП может привести к снижению силы сердечных сокращений, низкому ударному объёму, клапанной регургитации, застойной сердечной недостаточности, аритмии. Симптомы дилатационной кардиомиопатии могут включать усталость, одышку, отеки, нарушения ритма сердца. Лечение направлено на улучшение функции сердца, контроль симптомов и предотвращение осложнений.

Был рассмотрен клинический случай госпитализированного пациента, 58 лет, с жалобами на одышку, отёк нижних конечностей, слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, утомляемость. Хронические заболевания, вредные привычки, наследственные заболевания сердечно-сосудистой системы отсутствуют. В июне 2021 года перенес инфекцию COVID-19. С августа отмечает появление вышеперечисленных жалоб. Заболевание протекало в легкой форме, без поражения легких, однако по данным электрокардиографии и эхокардиографии был сделан вывод о развитии у пациента дилатационной кардиомиопатии.

После заболевания COVID-19 у некоторых пациентов может развиваться кардиомиопатия из-за воздействия вируса на сердечную мышцу. По мере изучения механизмов влияния SARS-CoV-2 на организм было доказано, что вирус проникает в клетки и прикрепляется к белку ACE2. Данный белок имеется в эндотелии, в легких, сердце и в других органах. Вирус, проникает в эти клетки, частично разрушает их и вызывает повреждение сердечной ткани, а также уменьшает кровоснабжение сердца. Так, одно из самых опасных осложнений на сердце после коронавируса — **миокардит**. При отсутствии адекватного лечения миокардит приводит к серьезным осложнениям таким как аритмии, кардиомиопатии, тромбозам, внезапной смерти.

Главным морфологическим признаком ДКМП является расширение обоих желудочков сердца. Масса сердца заметно увеличена, однако толщина его стенок обычно находится в пределах нормы. Венечные (коронарные) артерии обычно хорошо проходимы и не поражены атеросклерозом. В камерах сердца могут образовываться тромбы, атрофией, как правило, затрагивается менее 50% клеток сердца. Признаков воспаления в сердце чаще всего не обнаруживается.

В чём состоит опасность ДКМП? Следует помнить, что это неуклонно прогрессирующее заболевание. Темпы ухудшения состояния сердца и организма в целом зависят от природы

ДКМП. Так, при идиопатических формах заболевания ежегодная смертность может достигать 40%, а для форм с известной этиологией смертность может быть меньше. Главные причины летальных исходов – прогрессирующая сердечная недостаточность, фибрилляция желудочков, остановка сердца, тромбоэмболии в жизненно важные органы.

Для ДКМП не свойственны какие-либо специфические отклонения от нормы в анализах крови и мочи. Обязательной частью обследования такого пациента являются электрокардиография и 24-часовой холтеровский мониторинг ЭКГ. Очень часто при ДКМП встречаются разнообразные нарушения сердечного ритма и проводимости: фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахикардия, предсердно-желудочковые блокады, блокады ножек пучка Гиса и другие.

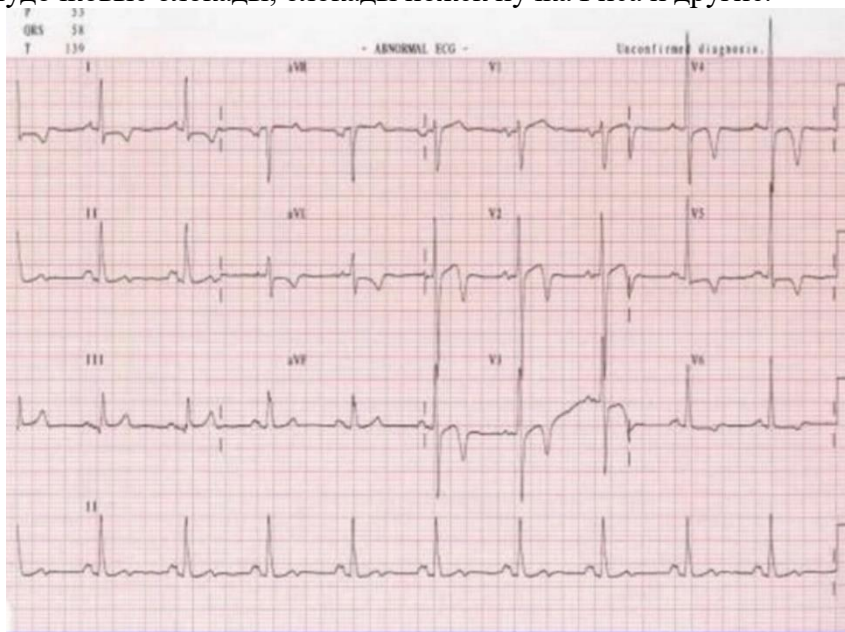


Рисунок 1. ЭКГ при ДКМ. При данном исследовании выявляют синусовую тахикардию, неспецифические изменения сегмента ST и зубца T

Рентгенография органов грудной клетки, как правило, указывает на кардиомегалию, признаки застойных изменений в малом круге кровообращения различной выраженности или наличие выпота в плевральную полость.



Рисунок 2. Рентгенография сердца.

Эхокардиография – наиболее доступный и информативный метод скрининговой диагностики ДКМП, позволяющий выявить следующие изменения со стороны сердца: увеличение размеров желудочков и предсердий, снижение подвижности всех стенок левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка (менее 45%), тромбы в камерах сердца, относительную недостаточность двустворчатого и трёхстворчатого клапанов, повышение давления в легочной артерии.

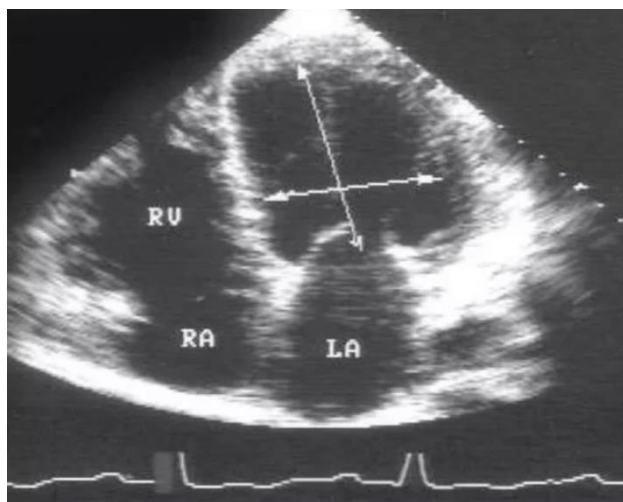


Рисунок 3. Эхокардиография при ДКМП.

Сцинтиграфия миокарда с технецием-99 позволяет количественно оценить состояние левого желудочка в фазы систолы и диастолы и используется в ситуациях, когда проведение эхокардиографии невозможно (например, при особенностях строения грудной клетки). Сцинтиграфия миокарда с таллием-201 показана, если у пациента с кардиомегалией необходимо исключить ишемическую болезнь сердца (ИБС), так как имеется определённая специфика накопления таллия-201 в сердечной мышце при ИБС и ДКМП.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца – наиболее ценный метод диагностики, когда необходимо разграничить истинную ДКМП и другие сходные заболевания.

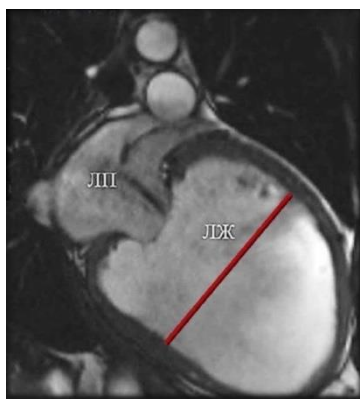


Рисунок 4. МРТ сердца при ДКМП- расширение полости ЛЖ.

Тесты с физической нагрузкой (тредмилл-тест, спирометрия) позволяют получить ценную информацию о функциональных возможностях сердечно-сосудистой системы больных с увеличением камер сердца неясного происхождения и имеют важное значение для исключения ИБС.

Проведение биопсии сердца не рекомендуется рутинно использовать для диагностики ДКМП, вместе с тем биопсия может быть использована при подозрении на воспалительные изменения в сердце.

Заключение.

Чтобы избежать усугубления состояния, всем пациентам, переболевшим COVID-19, даже при отсутствии клинических проявлений патологии сердечно-сосудистой системы, рекомендовано полное обследование, включающее сочетание лучевых и функциональных методов диагностики, каждый из которых предоставляет необходимую информацию о состоянии сердца.

1. Шляхто Е.В., Пармон Е.В., Бернгардт Э.Р., Жабина Е.С. Особенности электрокардиографических изменений при некоронарогенных синдромах у пациентов с COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2020. т. 25. № 7. С. 194-200
2. Ойноткинова О. Ш., Масленникова О. М., Ларина В. Н., Ржевская Е. В., Сыров А. В., Дедов Е. И., Крюков Е. В., Есин Е. В., Журавлева М. В., Восвода М. И., Демидова Т. Ю., Ачкасов Е. Е., Спасский А. А., Шахнович П. Г. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19.// Академия медицины и спорта. 2020. т. 1. № 2. С. 28- 40
3. Осадчий А. М., Макаров И. А., Скопцова А. В., Митрофанова Л. Б., Каменев А. В., Щербак С. Г., Лебедев Д. С. Covid-19 как потенциальный триггер рефрактерных нарушений ритма и электрического шторма у пациента с дилатационной кардиомиопатией // Российский кардиологический журнал. 2023. т.28. №9. 5512

Ефремова В.О., Канаев П.М.**Характерные особенности malt-лимфомы желудка**

*Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени
Н.П.Огарёва
(Россия, Саранск)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-593

Аннотация

В статье раскрыты характерные особенности, факторы развития, симптомы, трансформации MALT-лимфомы желудка. Представлены статистические данные заболеваемости, а также клиническая картина в зависимости от стадии заболевания.

Ключевые слова: рак желудка, лимфомы маргинальной зоны, экстранодальные MALT-лимфомы, MALT-лимфома желудка, *Helicobacter pylori*

Abstract

The article reveals the characteristic features, development factors, symptoms, transformations of gastric MALT lymphoma. Statistical data on incidence are presented, as well as the clinical picture depending on the stage of the disease.

Keywords: gastric cancer, marginal zone lymphoma, extranodal MALT lymphoma, gastric MALT lymphoma, *Helicobacter pylori*

По данным Всемирной организации здравоохранения, рак желудка является шестой по распространенности злокачественной опухолью в мире. В 2020 году было зарегистрировано 1,09 миллиона новых случаев заболеваемости раком желудка.

В 2020 году в Восточной Азии был самый высокий уровень заболеваемости раком желудка (22,4 на 100000 человек). Далее следуют Центральная и Восточная Европа (11,3 на 100000 человек) и Южная Америка, Полинезия и Западная Азия (около 8,6 на 100000 человек). В Южной Африке самый низкий уровень заболеваемости (3,3 на 100000 человек).

По данным Американского онкологического общества, рак желудка в первую очередь поражает пожилых людей. Примерно 6 из 10 человек, у которых диагностирован рак желудка, старше 65 лет. Риск развития рака желудка в течение жизни выше у мужчин (примерно 1 из 96), чем у женщин (примерно 1 из 152).

В России рак желудка является шестым по распространенности злокачественным новообразованием и второй по значимости причиной смертности от онкологических

заболеваний. По данным Российского национального онкологического регистра, в 2021 году в России зарегистрирован 32031 новый случай заболеваемости раком желудка [5].

Факторами, играющими ведущую роль в развитии рака желудка, являются билиарный рефлюкс, диета и инфекция *Helicobacter pylori*. Кроме того, велика роль в развитии рака желудка предраковых состояний (заболеваний), при которых повышен риск развития рака и предраковых изменений. К таким состояниям относятся пернициозная анемия, хронический атрофический гастрит, геликобактерная инфекция, аденома (аденоматозный полип). К предраковым изменениям относятся тяжелая дисплазия и толстокишечная (неполная) метаплазия [1, с. 4].

Лимфомы маргинальной зоны представляют собой группу злокачественных В-клеточных новообразований, происходящих из В-лимфоцитов, которые в норме встречаются в маргинальной зоне лимфоидных фолликулов лимфатических узлов, селезенки и лимфатических тканей [4, с. 53].

Основным этиологическим фактором лимфом маргинальной зоны является хроническая иммунная стимуляция (аутоиммунные заболевания, инфекция).

Частота случаев лимфом маргинальной зоны составляет 6,7%. Однако в различных регионах земного шара она неодинакова: к примеру, в Японии - 11,5%, а в Великобритании - 6%.

Выделяют три типа лимфом маргинальной зоны:

- нодальная – 2% от неходжкинских лимфом;
- экстранодальная мукозоассоциированная (MALT) – 8% неходжкинских лимфом;
- селезенки – 1% неходжкинских лимфом [3].

Особенностью экстранодальных В-клеточных лимфом маргинальной зоны MALT-типа является гистологическое сходство с ассоциированной со слизистыми оболочками лимфоидной ткани: mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). Термин «В-клеточная лимфома маргинальной зоны» подчеркивает генетическое сходство с В-клетками маргинальной зоны фолликула лимфатического узла.

Экстранодальные MALT-лимфомы могут возникать в различных органах: желудке, кишечнике, слюнных железах, респираторном тракте, щитовидной железе, вилочковой железе, мочеполовом тракте, коже и др. Наиболее часто опухоль возникает в желудке.

Характерная особенность MALT-лимфом желудка заключается в их антигенной зависимости от инфицирования слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*.

Персистенция *Helicobacter pylori* в слое желудочной слизи приводит к возникновению в слизистой оболочке желудка организованной лимфоидной ткани, а затем к возникновению опухоли. Потому *Helicobacter pylori* можно рассматривать в качестве этиологического фактора MALT-лимфом желудка.

Тесно ассоциирована MALT-лимфома также с хроническими воспалительными процессами, которые сопровождаются повышенной пролиферацией экстранодальной лимфоидной ткани. Фактором, который стимулирует хроническое воспаление слизистой оболочки желудка в 90% случаев является *Helicobacter pylori* [2, с. 27].

Следовательно, появлению MALT-лимфомы желудка практически всегда предшествует *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит.

При развитии MALT-лимфом к ранним цитогенетическим изменениям относятся t(11;18)(q21;q21) и трисомия 3 - генетические повреждения, которые возникают вследствие генетической нестабильности, обозначаемой английской аббревиатурой «replication error repair (RER)», а также мутации p53 и c-myc.

Рост лимфоидной ткани на этой стадии заболевания напрямую зависит от взаимодействия опухолевых В-клеток с *Helicobacter pylori*-специфичными Т-лимфоцитами, которые присутствуют в опухолевом субстрате. Эрадикация микроба в связи с этим может привести к регрессии лимфомы. В результате t(11;18)(q21;q21) происходит юктапозиция гена API2 (MALT lymphoma-associated translocation gene) на 18-ой хромосоме. При MALT-лимфоме

это является одним из наиболее частых хромосомных повреждений (встречается в 25-50% случаев).

Позднее может возникать $t(1;14)(p22;q32)$, ассоциирующаяся с потерей чувствительности к *Helicobacter pylori* и диссеминации клеток за пределы желудка, со способностью опухоли к автономному росту. Это связано с перемещением расположенного в регионе 1p22 гена-супрессора *bcl-10* к гену тяжелой цепи Ig. Нарушение опухолевой супрессии способствует прогрессированию лимфомы.

Трансформация MALT-лимфомы в опухоли высокой степени злокачественности также может быть ассоциирована с инактивацией гена *p53*, делецией *p16* и $t(8;14)$.

Иммунофенотип MALT-лимфом характеризуется экспрессией поверхностных иммуноглобулинов, пан-Вклеточных антигенов (CD19,20 и 79a), а также CD21 и CD35, которые характерны для В-клеток маргинальной зоны.

Чаще всего MALT-лимфома желудка возникает у лиц зрелого возраста (медиана возраста – 50 лет). Различия заболеваемости между мужчинами и женщинами не отмечается.

Клиническая картина зависит от стадии заболевания. На ранних стадиях MALT-лимфома желудка характеризуется минимальными проявлениями болевого и диспепсического синдрома или отсутствием симптоматики и мало отличается от других хронических болезней желудка.

По мере прогрессирования лимфомы появляются ноющие боли в эпигастральной области, которые как правило не связаны с приемом пищи, выраженный диспепсический синдром (отрыжка пищей или воздухом, изжога). Болевой синдром похож больше на хронический гастрит, чем на язвенную болезнь.

Особенности, которые отличают клиническую картину MALT-лимфомы желудка, состоят в следующем:

- 1) устойчивость симптоматики;
- 2) частые обострения болезни (чаще трех в год) с постепенным нарастанием клинических проявлений поражения желудка.

Дальнейшему развитию MALT-лимфомы желудка характерно появление симптомов, свойственных злокачественным опухолям:

- снижение аппетита;
- снижение веса;
- лихорадка;
- лимфаденопатия;
- иные признаки опухолевой прогрессии [3].

Таким образом, характерная особенность MALT-лимфом желудка заключается в их антигенной зависимости от инфицирования слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*. Появлению MALT-лимфомы желудка практически всегда предшествует *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит.

Клиническая картина зависит от стадии заболевания. Особенности, которые отличают клиническую картину MALT-лимфомы желудка, состоят в следующем: устойчивость симптоматики; частые обострения болезни (чаще трех в год) с постепенным нарастанием клинических проявлений поражения желудка.

1. Кирьянов, Н. А. Патологическая анатомия: частная патология: учеб, пособие: в 2 ч. / сост. Н. А. Кирьянов, Г. С. Иванова, Е. Л. Баженов и др.; под общ. ред. Г. С. Ивановой. - И., 2018. - Ч.2. - 124 с.
2. Косталанова, Ю. В. MALT-лимфома желудка: современное состояние проблемы / Ю. В. Косталанова, И. А. Королева, И. Л. Давыдкин, А. М. Осадчук, Т. А. Гриценко // Эффективная фармакотерапия. - 2013. - № 46. - С. 26-29.
3. Лимфома маргинальной зоны: клинические рекомендации, 2020 // https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/marginalnaja_zona.pdf

4. Поддубная, И. В. Лимфома маргинальной зоны / И. В. Поддубная, В. В. Птушкин // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. - 2018. - № 1. - С. 52-58.
5. Рак желудка в цифрах // <https://wiki.nenaprasno.ru/nosologies/rak-zheludka/rak-zheludka-v-tsifrakh/739>

Зайдуллин И.И., Каримова Л.К.

Условия труда и состояние стоматологического здоровья работников химической отрасли экономики (обзор литературы)

*Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека
(Россия, Уфа)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-594

Аннотация

Химические вещества являются одним из ведущих факторов, оказывающих вредное воздействие на организм работников в целом и, полость рта в частности. Вопросы изучения ранней диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний у работников вредных производств продолжают оставаться актуальными. Большой интерес представляет разработка научных основ персонализированной медицины, включая поиск новых методов профилактики, основанных на индивидуализированном подходе у работников химического производства.

Ключевые слова: химическое производство, условия труда, пародонтит, заболевания слизистой оболочки.

Abstract

Chemicals are one of the leading factors that have a harmful effect on the body of workers in general and the oral cavity in particular. The issues of studying early diagnosis, treatment and prevention of dental diseases among workers in hazardous industries continue to remain relevant. Of great interest is the development of the scientific foundations of personalized medicine, including the search for new methods of prevention based on an individualized approach for chemical production workers.

Keywords: chemical production, working conditions, periodontitis, diseases of the mucous membrane.

Химическая отрасль экономики является индустриальной базой Российской Федерации, сырьем для которой являются нефть и природный газ [1].

Для экономического роста современным промышленным предприятиям необходимы не только оптимизация и внедрение инновационных технологий в производство, но и сохранение. Это связано с тем, что производственная среда играет решающую роль в увеличении потенциала трудовых ресурсов и является главным фактором конкурентоспособности [2].

По данным Росстата на 2021 год удельный вес работников, занятых на производстве химических веществ и химических продуктов, в условиях, не отвечающих санитарно-гигиеническим нормам, составил 54,1%, что превышало аналогичный показатель в 43,1% обрабатывающей отрасли в целом, и средний показатель по Российской Федерации в 36,4%. Доля профессиональных заболеваний, вызванных химическими веществами в структуре профессиональной патологии в зависимости от воздействующего вредного производственного фактора, составили 6,03 %. Данная ситуация обусловлена технологическим несовершенством производственных мощностей и высокой степенью износа основных фондов [3].

В зависимости от производимых продуктов воздух рабочей зоны может загрязняться различными химическими веществами: мономерами, полимерами, продуктами органического синтеза и катализаторами, концентрации которых могут периодически превышать допустимые нормы. [4, 5, 6]. На здоровье работников химического производства дополнительно также

может оказывать воздействие и широкий спектр физических факторов: шум, вибрация, неблагоприятный микроклимат, а также тяжесть и напряженность труда [7].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения воздействие опасных химических веществ на производстве является причиной более 370 000 преждевременных смертей ежегодно [8].

Первые исследования, посвященные изучению состояния здоровья работников химических предприятий, были выполнены в 70-ых годах прошлого века, когда вводились в строй первые нефтехимические комплексы [9].

Оценка потенциальной опасности воздействия химических веществ на организм человека является сложной задачей. Изменения в качественном и количественном составе токсикантов в воздухе зависят от используемого технологического процесса и герметичности применяемого оборудования. Внедрение новых технологий с одной стороны способствует повышению безопасности, а с другой, могут создавать новые профессиональные риски [10].

Вредные химические вещества попадают в организм работников преимущественно ингаляционным путем в виде газа, пара, аэрозоля с жидкой дисперсионной фазой или твердой, и их сочетанием. Токсиканты как правило обладают широкой биологической активностью: канцерогенной, мутагенной, наркотической, общетоксической, раздражительной [11, 12].

Полость рта является связующим звеном между окружающей средой и внутренней средой организма и, в связи с этим восприимчива к прямому воздействию вредных производственных факторов и развитию различных заболеваний: твердых тканей зубов, пародонта и слизистой полости рта [13]. Производственная среда имеет важное значение для здоровья работающих, поскольку люди проводят на рабочем месте значительную часть своей жизни. Сочетание стресса на рабочем месте, нехватки времени и усталости мешают осуществлять полноценный уход за полостью рта, что в свою очередь приводит к повышенной распространенности кариеса зубов и заболеваний пародонта среди работников [14].

На сегодняшний день имеется значительное количество научных работ, посвященных изучению влияния различных неблагоприятных факторов производства на состояние стоматологического здоровья работников, но в то же время спектр исследования сфокусирован лишь на отдельных типах предприятий. Доказано, что воздействие химических факторов на производстве может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья полости рта работников различных производств [15]. В доступной литературе имеются единичные исследования по изучению влияния химических факторов на состояние стоматологического здоровья работников. Так, Кабириной М.Ф. (2008) выявлено, что у 16,7 % работников производства этилбензола и стирола со стажем работы более 11 лет было диагностировано пародонтальные карманы глубиной более 6 мм ($p=0,01$) [16].

По данным Галиуллиной Э.Ф. (2014) у работников основного производства завода резинотехнических изделий было отмечено влияние комплекса вредных веществ на распространенность основных стоматологических заболеваний [17].

Одними из самых первых появились работы по изучению воздействия паров кислот на развитие патологических изменений твердых тканей зубов у работников занятых на производстве аккумуляторов. Несмотря на достигнутый технический прогресс - оптимизация технологических режимов и усовершенствование оборудования, стоматологическая заболеваемость на данном производстве остается на высоком уровне. Результаты более поздних исследований показали, что у 40-48% работников со стажем свыше 10 лет, контактировавших с парами кислот, была выявлена эрозия твердых тканей зубов, со стажем до 5 лет - лишь у 11% лиц [18]. Хроническая экспозиция паров кислот способна оказывать местное раздражающее действие на ткани пародонта, способствует снижению защитных функций слюны и увеличивает восприимчивость к патогенной микрофлоре [19]. При клиническом обследовании работников распространенность пародонтальных карманов глубиной свыше 4 мм составила 36,9%, а у лиц контрольной группы 30,9% ($p < 0,0001$) [20].

По данным литературы воздействие паров ртути в воздухе рабочей зоны на работников хлорно-щелочного производства, способствовало росту распространенности гингивита,

пародонтита, а также значительному снижению секреции слюны в сравнении с контрольной группой. Установлено статистически значимое различие показателей упрощенного индекса гигиены между группами. Так же отмечалась положительная корреляция между уровнем ртути в воздухе и содержанием в слюне и моче. Авторы исследования полагают, что высокая распространенность заболеваний полости рта связана с низким уровнем личной гигиены, нерегулярным проведением стоматологических лечебно-профилактических мероприятий и отсутствием мониторинга воздуха рабочей зоны с целью обнаружения повышения концентрации паров ртути [21]. Значительно позднее в 1994 году Holland с соавт. провели эпидемиологическое исследование у работников аналогичного производства и выявили патологические изменения только у тканей пародонта – наблюдалось статистически значимое различие показателя индекса CPITN между основной и контрольной группой ($p = 0.01$). По мнению авторов, значительное различие результатов с предыдущим исследованием связано с внедренной на данном предприятии программой профилактических мероприятий, настороженностью и информированностью работников о потенциальной опасности производственных факторов для их здоровья [22].

Хорошо известно, что результаты лечения и профилактики, проведенные по единому алгоритму, в неоднородной популяции могут значительно различаться. Эффективность лечебно-профилактических мероприятий зависит от множества факторов: гетерогенности изучаемой когорты пациентов, этнической принадлежности, генетической предрасположенности, скорости метаболизма и эпигенетическими факторам [23].

В последние годы в области изучения стоматологического здоровья было предложено несколько новых направлений для исследования - анализ ассоциаций генов, связанных с патологическими изменениями в полости рта и изучение сложных сообществ бактерий ротовой полости. Отмечена необходимость в создании базы данных биомаркеров, позволившая бы с высокой точностью выявлять на ранней стадии и контролировать течение воспалительных заболеваний пародонта [24]. Диагностическая валидность биомаркера подтверждается его чувствительностью к наличию заболевания и его специфичностью. На сегодняшний день наиболее изученными биомаркерами являются, связанные с иммунным ответом организма, цитокины и ферменты. С одной стороны цитокиновая сеть играет важнейшую роль в развитии заболеваний пародонта, а с другой механизмы патогенеза до сих пор остаются не изученными до конца [25].

С развитием технологии генной инженерии и постепенно возрастающем количестве исследований в области полиморфизма генов человека становится очевидно, что данный метод может использоваться как основа для изучения индивидуальных различий заболеваний пародонта. В ряде работ описаны ассоциации полиморфизма генов IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-23, IL-10, MMP-1, MMP-2, MMP-3, COX-2 с хроническим пародонтитом [26, 27].

Заключение.

Таким образом, химические вещества являются одним из ведущих факторов, оказывающих вредное воздействие на организм работников в целом и, полость рта в частности. Наибольшее количество научных исследований посвящено оценке воздействия вредных веществ на организмы животных и человека. Ряд работ посвящен оценке состояния здоровья полости рта работников химической отрасли. Вопросы изучения ранней диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний у работников вредных производств продолжают оставаться актуальными. Большой интерес представляет разработка научных основ персонализированной медицины, включая поиск новых методов профилактики, основанных на индивидуализированном подходе у работников химического производства.

1. Глаголева О. Ф., Капустин В. М. Повышение эффективности процессов подготовки и переработки нефти (обзор). Нефтехимия. 2020; 60(6): 745-754. <https://doi.org/10.31857/S002824212006009X>
2. Мажаева Т.В., Дубенко С.Э. Здоровый образ жизни и индекс трудоспособности работающих на промышленных предприятиях Свердловской области. Гигиена и санитария. 2021; 100(12): 1449-1454. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1449-1454>

3. Буренина И.В., Гайфуллина М.М., Сайфуллина С.Ф. Стратегический анализ и оценка потенциала развития производства нефтепродуктов и химического производства в Республике Башкортостан. Интернет-журнал Науковедение. 2015; 7(6): 1-18. <https://doi.org/10.15862/104EVN615>
4. Кавыршин, А. Н. Кластерное развитие газонефтехимии РФ. Предпосылки и проблемные точки развития. Ученые записки. Электронный научный журнал Курского государственного университета. 2013; (4 (28)), 263-273.
5. Xu X., Cho SI., Sammel M., You L., Cui S., Huang Y., Ma G., Padungtod C., Pothier L., Niu T., Christiani D., Smith T., Ryan L., Wang L. Association of petrochemical exposure with spontaneous abortion // *Occup Environ Med.* - 1998. - Vol. 55. - P. 31–36.
6. Tsai SP, Wendt JK, Cardarelli KM, Fraser AE. A mortality and morbidity study of refinery and petrochemical employees in Louisiana // *Occup Environ Med.* - 2003. - Vol. 60. - P. 627–633.
7. Галимова Р.Р., Кудояров Э.Р., Бакиров А.Б., Каримова Л.К., Валеева Э.Т. Состояние здоровья работников производства бутилового каучука по результатам периодического медицинского осмотра. Медицина труда и экология человека. 2022;2:75- 83.
8. Stanaway J.D., Afshin A., Gakidou E. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study // *Lancet.* - 2018. - Vol. 392(10159). - P. 1923–1994.
9. Полянский, В.А. Вопросы гигиены труда при ремонте технологических установок нефтеперерабатывающих заводов: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Куйбышев, 1968. - 21 с.
10. Химический фактор в условиях нефтехимических производств и меры по его минимизации / Л. К. Каримова, Н. А. Мулдашева, Т. К. Ларионова [и др.] // Медицина труда и экология человека. – 2021. – № 1(25). – С. 35-48.
11. Winder C. Toxicology of gases, vapours and particulates. In *Occupational toxicology*, 2nd ed. eds. C. Winder and N. H. Stacey, pp. 399–424, Boca Raton, FL: CRC Press. - 2004b.
12. Catalani S., Donato F., Madeo E., Apostoli P., De Palma G., Pira E. Occupational exposure to formaldehyde and risk of non hodgkin lymphoma: a meta-analysis // *BMC cancer*, 2019. –Vol.19. - P. 1245.
13. Chaturvedi P., Bhat N., Asawa K., Tak M., Bapat S., Gupta V.V. Assessment of Tooth Wear Among Glass Factory Workers: WHO 2013 Oral Health Survey // *J Clin Diagn Res.* 2015. - Vol. 9. - P. 63–66.
14. Zaitso T., Kanazawa T., Shizuma Y., Oshiro A., Takehara S., Ueno M., Kawaguchi Y. Relationship between occupational and behavioral parameters and oral health status // *Industrial Health.* - 2017. - Vol. 55. - P. 381–390.
15. Solanki S, Dahiya R, Baggana A, Yadav R, Dalal S, Bhayana D. Periodontal health status, oral mucosal lesions, and adverse oral habits among rubber factory workers of Bahadurgarh, Haryana, India. *Indian J Dent Sci* 2019;11:7-11.
16. Кабирова, М. Ф., Гиниятуллин, И. И., Бакиров, А. Б., Шайдуллина, Х. М., Усманова, И. Н., Абдрахманова, Е. Р., & Валеева, Э. Т. Влияние неблагоприятных факторов производства этилбензола и стирола на состояние тканей пародонта. Казанский медицинский журнал. 2008; 89 (4), 526-528.
17. Галиуллина, Э.Ф. Стоматологическая заболеваемость у рабочих производства резиновой и резинотехнической промышленности. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2014; 1:82-91.
18. Sudhanshu S, Pankaj A, Sorabh J, Nidhi S. Dental Diseases of Acid Factory Workers Globally-Narrative Review Article // *Iran J Public Health.* - 2014. - Vol. 43(1). - P. 1–5.
19. Kinane D.E. Causation and pathogenesis of periodontal diseases // *Periodontol* 2000. - 2001. - P. 25. - P. 8–20.
20. Tuominen M. Occurrence of periodontal pockets and oral soft tissue lesions in relation to sulfuric acid fumes in the working environment // *Acta Odontol Scand.* - 1991. - Vol. 49(5). - P. 261–266.
21. Fahmy MS. Oral and dental affections in mercury-exposed workers. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1978 Jul;6(4):161-5.
22. Holland R.I., Ellingsen D.G., Olstad M.L., Kjuus H. Dental health in workers previously exposed to mercury vapour at a chloralkali plant // *Occup Environ Med.* - 1994. - Vol. 51. - P. 656–659.
23. Seyhan, A.A., Carini, C. Neuropeptides and neurogenic mechanisms in oral and periodontal Inflammation // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* – 2019. – Vol. 17. – P. 114.
24. Kikuchi T., Hayashi J.I., Mitani A. Next-Generation Examination, Diagnosis, and Personalized Medicine in Periodontal Disease // *J Pers Med.* - 2022. - Vol. 12(10). - P. 1743.
25. Plemmenos G., Evangeliou E., Polizogopoulos N., Chalazias A., Deligianni M., Piperi C. Central Regulatory Role of Cytokines in Periodontitis and Targeting Options // *Curr Med Chem.* 2021. - Vol. 28(15). - P. 3032–3058.
26. Al-Hebshi N.N., Al-Maqtari S.A., Al-Ak'hali M.S. Interleukin-1 Two-Locus Haplotype is Strongly Associated With Severe Chronic Periodontitis Among Yemenis // *Mol Biol Int.* 2012. - Vol. 2012:231309.
27. Majumder P., Panda S.K., Ghosh S., Dey S.K. Interleukin Gene Polymorphisms in Chronic Periodontitis: A Case-Control Study in the Indian Population // *Arch Oral Biol.* 2019. - Vol. 101. - P. 156–164.

Зайцева К.Р., Гаврилова К.С., Шарапов А.С.

Сравнение рисков применения тикагрелора и клопидогрела в двойной антиагрегантной терапии у пациентов с критической ишемией нижних конечностей в послеоперационном периоде

*ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России
(Россия, Архангельск)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-595

Аннотация

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) – грозное клиническое состояние, которое проявляется нарушением нормальной трофики тканей и угрожает потерей конечности с ее последующей ампутацией. Одним из направлений лечения данной патологии является реваскуляризация, после которой применяется двойная антиагрегантная терапия (ДААТ), включающая прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) и тикагрелора или АСК и клопидогрела. Однако имеется сложность в применении одного из компонентов ДААТ – резистентность некоторых пациентов к клопидогрелу (снижение агрегации тромбоцитов менее, чем на 10% от исходной), у таких пациентов выше риск послеоперационного тромбоза. Тикагрелор является альтернативным вариантом данному препарату. В статье сравнивается риск осложнений при приеме препаратов из двух вышеперечисленных вариантов ДААТ. Осложнения заключаются в образовании послеоперационных тромбозов, требующих повторного оперативного вмешательства или ампутации конечности, а также в кровотечении с последующим переливанием крови.

Ключевые слова: двойная антиагрегантная терапия (ДААТ), тикагрелор, клопидогрел, критическая ишемия нижних конечностей (КИНК), реваскуляризация.

Abstract

Critical lower limb ischemia (CLLI) represents a severe clinical condition characterized by compromised tissue trophism and an elevated risk of limb loss leading to amputation. A key therapeutic strategy for CLLI is revascularization, followed by dual antiplatelet therapy (DAAT). This typically involves the administration of acetylsalicylic acid (ASA) in combination with either ticagrelor or clopidogrel. A significant clinical challenge arises with the use of clopidogrel, as a subset of patients exhibit resistance (defined as less than a 10% reduction in platelet aggregation from baseline), which correlates with an increased risk of postoperative thrombosis. Ticagrelor serves as an alternative to clopidogrel in these cases. This study aims to compare the risk of complications associated with the two DAAT regimens. Specifically, it evaluates the incidence of postoperative thrombosis necessitating reoperative intervention or limb amputation, as well as bleeding events requiring subsequent blood transfusion.

Keywords: dual antiplatelet therapy (DAAT), ticagrelor, clopidogrel, critical lower limb ischemia (CLLI), revascularization.

Введение. Основными клиническими проявлениями КИНК являются боль в конечности в покое и трофические дефекты тканей вследствие нарушения кровоснабжения. Согласно данным крупнейших исследований в год регистрируется 150 новых случаев на 100 000 населения [3]. Задачами лечения данной патологии являются регресс симптомов, сохранение функционально полноценной конечности и устранение угрозы жизни пациента, связанной с циркуляцией в крови продуктов распада мышечной ткани. Реваскуляризация при помощи эндоваскулярных методик для достижения адекватной артериальной перфузии тканей нижней конечности – основной этап лечения, который требует обязательного приема ДААТ в послеоперационном периоде для профилактики ретромбоза и других тромботических осложнений. ДААТ включает прием АСК с тикагрелором или клопидогрелем. Несмотря на обширный клинический опыт и большое количество проведенных исследований до сих пор существуют разногласия, какое из лекарственных препаратов в сочетании с АСК наиболее

эффективен. В отделении сердечно-сосудистой хирургии ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница» (АОКБ) отдают предпочтение сочетанию АСК и тикагрелора [2,3]. Однако каждый из вариантов ДААТ имеет свои недостатки, которые заключаются в развитии вторичных тромбозов, что может потребовать повторного вмешательства или ампутации конечности, или геморрагических осложнений, при которых необходимо переливание компонентов донорской крови [2,5].

Цель: оценка эффективности и безопасности применения тикагрелора или клопидогрела в сочетании с АСК в качестве ДААТ в послеоперационном периоде у пациентов с критической ишемией нижних конечностей путем сравнения рисков осложнений (ретромбоз и кровотечение).

Материалы и методы. В данном ретроспективном аналитическом исследовании применялся метод целенаправленной выборки, для чего использовались медицинские карты стационарных больных в период с 2022 по 2024 год из архива АОКБ, которым выполнялось эндоваскулярное вмешательство (транслюминальная баллонная ангиопластика или имплантация стента) в отделении рентгенхирургии и была назначена ДААТ. Выборка включала 150 человек в возрасте от 40 до 93 лет, 90 из которых получали АСК с клопидогрелем (1-ая группа), 60 – с тикагрелором (2-ая группа). Критерии включения: КИНК, жизнеспособная нижняя конечность, реваскуляризация эндоваскулярным методом, назначенная ДААТ в послеоперационном периоде. Был проведен анализ наличия послеоперационных осложнений при применении ДААТ: тромбозов в зоне реконструкции, потребовавших повторного вмешательства, и кровотечений, потребовавших переливания компонентов крови. Также для наличия теоретической базы было проведено изучение научно-исследовательских статей с ресурсов PubMed, Киберленинка и eLibrary. Для оценки полученных данных был использован аналитический метод, для обработки результатов – программа MS Excel.

Результаты и обсуждение. АСК блокирует активацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и образование тромбосана-А₂. Клопидогрел является блокатором P2Y₁₂-рецепторов первой группы – соединений тиенопиридинового ряда, и активатором комплекса GpIIb/IIIa, что в конечном итоге приводит к необратимому ингибированию агрегации тромбоцитов [6,7]. Тикагрелор также блокирует P2Y₁₂-рецепторы, но относится к препаратам второй группы – адениновые нуклеотиды, он в отличие от клопидогрела, который является пролекарством и метаболизируется печеночными ферментами в активную форму, первично является активным веществом. Тикагрелор в момент взаимодействия с рецепторами тромбоцитов подавляет их агрегацию, а после отсоединения препарата от рецепторов функция тромбоцитов полностью восстанавливается, что лежит в основе обратимости действия этого препарата и играет положительную роль в профилактике большого кровотечения, которое может потребовать переливание компонентов донорской крови [1,4]. По результатам статистической обработки были получены следующие данные: недостаточная эффективность клопидогрела в составе ДААТ (1-ая группа) наблюдалась у 38 пациентов: по данным теста на агрегацию с АДФ у 29 пациентов, ранний тромбоз в послеоперационном периоде наблюдался у 9 пациентов, что потребовало выполнения повторного вмешательства. Таким образом, эффективность клопидогрела в 1-ой группе составила 57,8%. В то же время во 2-ой группе неэффективностью терапии считалось появление тромбоза артерии в зоне выполненной реконструкции – 16 случаев (26,7% от всех клинических наблюдений в данной группе). Сравнительные данные эффективности препаратов данной группе пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнение частоты тромбоза артерий при ДААТ в группе с клопидогрелем и в группе с тикагрелором, абс. (%).

	АСК+клопидогрел	АСК+тикагрелор
Пациентов, n	90	60
Неэффективность клинически и по данным теста на агрегацию тромбоцитов, n / %	38 / 42,2	16 / 26,7

Геморрагические осложнения, потребовавшие переливания компонентов донорской крови наблюдались у 9 пациентов в 1-ой группе, что составляет 10%, в то время как во 2-ой группе 26,7% (16 пациентов из 60, получавших данную терапию на момент вмешательства). Данные по геморрагическим осложнениям представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнение частоты геморрагических осложнений при ДААТ в группе с клопидогрелом и в группе с тикагрелором, абс. (%).

	АСК+клопидогрел	АСК+тикагрелор
Пациентов, n	90	60
Геморрагические осложнения, n / %	9 / 10	16 / 26,7

Заключение. В данном исследовании частота развития тромбозов в зоне выполненных реконструкций оказалась значительно ниже у пациентов, принимавших тикагрелор и составило 26,7% против 42,2% в случае клопидогрела. Разница в частоте геморрагических осложнений оказалась более значительной: у пациентов, принимавших клопидогрел частота составила 10%, тикагрелор – 26,7%. Установлено, что использование клопидогрела в двойной антиагрегантной терапии у пациентов, прооперированных по поводу КИНК, оказалось более безопасным, так как ассоциировано с более низкой частотой кровотечений.

1. Константинова Е.В., Гиляров М.Ю., Шостак Н.А., Аничков Д.А. Антиагрегантная терапия острого коронарного синдрома: современные возможности // Клиницист. - 2018. - №1 (12). - С. 10-16.
2. Anand S.S. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // The Lancet. Lancet Publishing Group, 2018. Vol. 391, № 10117. P. 219–229.
3. Altin S.E. et al. Seasonal variation in U.S. hospitalizations for chronic limb-threatening ischemia // Catheterization and Cardiovascular Interventions. John Wiley and Sons Inc, 2020. Vol. 96, № 7. P. 1473–1480
4. Tan Q., Jiang X., Huang S. et al. The clinical efficacy and safety evaluation of ticagrelor for acute coronary syndrome in general ACS patients and diabetic patients: a systematic review and metaanalysis. PLoS One 2017;12(5):e0177872. DOI: 10.1371/journal.pone.0177872.
5. Willems L.H. et al. Antithrombotic Therapy for Symptomatic Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // Drugs. Drugs, 2022. Vol. 82, № 12. P. 1287–1302.
6. Е.Н. Данковцева, Д.А. Затеищikov. Современные аспекты применения клопидогрела // Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ. РФК 2010; 6(2): 185-191.
7. Terpening C. An appraisal of dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin for prevention of cardiovascular events // JAm Board Fam Med 2009; 22(1): 51–6.

Зерчанинова Е.И.¹, Демина С.А.², Носовская С.А.¹, Седойкина Ю.А.²

Инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий, как следствие применений анаболических стероидов

¹Уральский Государственный Медицинский Университет

²Центральная городская клиническая больница №1
(Россия, Екатеринбург)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-596

Аннотация

Цель: демонстрация клинического случая введения пациента с острым инфарктом головного мозга. Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациента 03.11.1987 госпитализированный в ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №1» с диагнозом инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий от 22.03.2024 г. Диагноз верифицирован компьютерной томографией (КТ) головного мозга. Оценка тяжести неврологического дефицита проводилась по шкалам: NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), модифицированной шкале Рэнкин, индексу мобильности Ривермид. Результаты. В ходе комплексного лечения пациент выписывается в удовлетворительном

состоянии: улучшилось общее состояние. Были даны необходимые рекомендации по профилактике вторичного инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, клинический случай, молодой возраст, анаболические стероиды

Abstract

To demonstrate a clinical case of administration of a patient with acute cerebral infarction. Materials and methods. A retrospective analysis of the patient's medical history was carried out on 11/03/1987, hospitalized in the Central City Clinical Hospital No. 1 with a diagnosis of cerebral infarction caused by cerebral artery thrombosis from 03/22/2024. The diagnosis was verified by computed tomography (CT) of the brain. The severity of neurological deficits was assessed using the following scales: NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), modified Rankin scale, and Rivermead Mobility Index. Results. During the complex treatment, the patient is discharged in a satisfactory condition: his general condition has improved. The necessary recommendations for the prevention of secondary stroke were given.

Keywords: ischemic stroke, clinical case, young age, anabolic steroids

Сосудистые поражения головного мозга представляют собой серьезнейшую медико-социальную проблему. Согласно материалам, подготовленным Федеральной службой государственной статистики, патологии этой группы уверенно занимают второе место в составе смертности от всех сердечно-сосудистых заболеваний (39%). Удельный вес острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в структуре общей смертности составляет 21,4% [6,7]. Рост заболеваемости ИИ наблюдается с возрастом, однако до 45 лет болезнь чаще встречается у мужчин, а после 50 лет – все больше поражает женщин [2]. Сегодня инсультам принадлежит лидирующая позиция по показателям первичной инвалидизации. Инвалидность с нетрудоспособностью устанавливается у 20% пациентов, с ограниченной трудоспособностью - у 56% заболевших, и всего 8% лиц, перенесших ОНМК, способны вернуться к трудовой деятельности [2]. В России смертность от инфаркта мозга составляет

175 случаев на 100 тыс. жителей, а инвалидизация, как исход данного заболевания, составляет 3,2 случая на 10 тыс. населения и, таким образом, занимает уверенное лидирующее место. Смертность от ОНМК среди лиц трудоспособного возраста увеличилась на 30% за последние 10 лет [7].

Анаболические стероиды (АС) – группа стероидных гормонов, в состав которой входят мужской половой гормон тестостерон и его синтетические аналоги, обладающие одновременно анаболическим (увеличивают рост скелетной мускулатуры) и андрогенизирующим (формируют мужской фенотип) действием [4,9]. Анаболические стероиды не следует путать с другими стероидными гормонами, в том числе с глюкокортикостероидами, у которых отсутствует анаболический эффект, и, как следствие, злоупотребление ими встречается редко [8,4,9]. Основной эффект применения АС заключается в стимуляции синтеза белка за счет воздействия на рецепторы к андрогенам, что в результате приводит к росту всех органов, потенциально способных

Они изменяют функционирование таких клеточных процессов, как транскрипция, трансляция, и усиливают формирование белков скелетной мускулатуры и сердечной мышцы.

При применении в дозах, превышающих физиологические, АС приводят к значительному увеличению мышечной силы и, соответственно, повышению спортивных показателей, что нередко в большой степени превосходит пределы возможностей человеческого организма [4]. В связи с этим многие спортсмены используют АС для достижения успехов в карьере.

За последние 20–30 лет незаконное употребление АС превратилось в проблему мирового значения. Основную массу лиц, принимающих АС, составляют молодые мужчины, однако существует группа людей, которые начали использовать АС в 1980 х годах, и хотя многие из них уже давно отказались от АС, нельзя исключить, что они до сих пор испытывают

неблагоприятные эффекты этих препаратов. Таким образом, эти лица могут в скором времени представить серьезную проблему для здравоохранения, так как, к сожалению, значительные побочные эффекты АС были существенно недооценены с целью повышения их популярности среди спортсменов.[1]

Описание клинического наблюдения

Пациент 03.11.1987 г. впервые перенес инфаркт головного мозга 22.03.24 г. По его словам, слабость в левых конечностях, эпизод нарушения речи. Пациент был госпитализирован в ЦГКБ №1 г. Екатеринбург.

При поступлении был выставлен клинический диагноз: Инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий от 22.03.2024г. В анамнезе: длительный прием анаболических стероидов для увеличения мышечной массы. NIHSS 7. Рэнкин 3. Ривермид 8. Гипертоническая болезнь 3 стадии, 3 степени

Дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность 3 фк, хроническая болезнь почек 3а.

В анамнезе жизни: со слов пациента с детства являлся сиротой, без постоянного места жительства и должных условий проживания. В подростковом возрасте был замечен тренером по бодибилдингу, который в дальнейшем занялся его воспитанием и тренированием в данной сфере, что и привело к употреблению анаболических стероидов.

В неврологическом статусе: Сознание ясное. Оценка по шкале Глазго 15. Оценка по шкале NIHSS 7. Менингеальные знаки отсутствуют. Двигательная сфера: гемипарез слева 2 балла. Дермографизм, красный. Координация, в позе Ромберга отклонение влево, интенция влево. Походка, гемиатаксия.

При поступлении был выставлен клинический диагноз: Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии неустановленной этиологии от 22.03.2024 г., с регрессом речевых нарушений, гемипареза в левых конечностях до 4,5 б. Состояние после тромболизиса. NIHSS 7 балла, Рэнкин 3 балла, Ривермид 8 баллов.

В соматическом статусе: рост – 170 см, вес – 98 кг. Общее состояние при поступлении – средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Дыхание проводится по всем отделам, везикулярное, хрипов нет. ЧДД-18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет. АД-140/90 мм рт. ст., ЧСС = 74 в мин. Сатурация 96%. Живот мягкий, безболезненный. Стул, мочеиспускание в норме.

Неврологический статус (22.03.2024): Сознание ясное, менингеальных знаков нет. Глазные щели, зрачки D=S, фотореакция живая (прямая и содружественная). Зрение субъективно не нарушено. Движения глазных яблок: в полном объеме, конвергенция сохранена, нистагма нет. Лицо симметрично. Слух субъективно сохранен. Глотание и фонация сохранены. Левосторонний гемипарез: 2 балла (при этом пациент самостоятельно ходит). Тонус и трофика не изменены. В пробе Ромберга отклонение влево. Сухожильные рефлексы D=S, живые, патологических знаков не выявлено Речь - правильная. Пациент ориентирован в собственной местности, месте и времени правильно. Эмоционально лабилен.

Таблица 1

Лабораторные данные.

Показатель	Результат
Общий анализ крови (22.03.2024)	
Эритроциты, количество/л	$6,56 \times 10^{12}$
Hb, г/л	159
Лейкоциты, количество/л	$14,6 \times 10^9$
Тромбоциты, количество/л	320×10^9
СОЭ, мм/час	0
Биохимический анализ крови (07.12.2020)	

Мочевина, ммоль/л	8,3
Креатинин, мкмоль/л	164
АСТ, Е/л	50
АЛТ, Е/л	11
Билирубин общий, мкмоль/л	35,0
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,6
Альбумины, г/л	520
Амилаза, ед/л	45
Хлор, ммоль/л	99
Калий, ммоль/л	3,4
Натрий, ммоль/л	141
Глюкоза, ммоль/л	6,5
Коагулограмма (22.03.2024)	
ПТИ, %	80,2
МНО, ед	0,42
АПТВ, с	22,7

Таблица 2

Инструментальные данные.

Название инструментального обследования	Заключение
Компьютерная томография головы, органов грудной клетки и средостения(22.03.2024)	Данных за очаговую интракраниальную патологию на момент исследования не получено. Данных за патологию органовгрудной полости не получено.
Компьютерная ангиография магистральных артерий шеи и интракраниальных артерий (22.03.2024)	Патологических изменений не выявлено
Электрокардиография (22.03.2024)	Синусовый ритм с ЧСС 100 уд/мин.
Эхокардиография (22.03.2024)	Увеличение всех камер, расширение ствола и ветвей легочной артерии. Выраженная симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка. Резкое снижение сократительной способности миокарда обоих желудочков. Митральная трикуспидальная регургитация 2 степени, легочная - 1 степени. Систолическое давление в ПЖ 46 мм рт.ст., среднее 41 мм рт.ст, конечное - 31 мм рт.ст. следы жидкости в перикарде. Склероз корня аорты, минимальная аортальная регургитация

Проведено лечение: Режим 2Б-3А стол ОВД. Омепразол 20 мг. Феназепам 0,5 мг. Клопидогрел 300 мг в первые сутки, затем 75 мг, Конкор 2,5 мг, Леркамен 10 мг 1 раз в сутки. Инфузии: MgSO₄ 25% 10,0 в/в кап. Цитиколин 1000 мг. Эластичная компрессия нижних конечностей в первые сутки

Заключение

У данного пациента имеется основной фактор риска, который в значительной степени привел к инфаркту головного мозга. Основным фактором риска оказался длительный прием анаболических стероидов и продолжительные тяжелые физические нагрузки. Пациент перенес ОНМК, включен в областной кардиореестр лиц, имеющих сердечно-сосудистые заболевания и сердечно-сосудистые осложнения. Рекомендовано наблюдение невролога, терапевта, кардиолога. Пациенту были даны направления в центр вторичной профилактики инсульта и рекомендованы ограничения от физической нагрузки.

1. А.В. Мелехов, Е.Е. Рязанцева, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков, О.В. Сертакова, Г.В. Родман Кардиомиопатия вследствие длительного приема анаболических стероидов // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2013. - №2. - С. 24-28.
2. Сокин В.А., Солд-Тов Р.Х. Возможности комплексной магнитно-резонансной томографии острого ишемического инсульта, оценке ишемического повреждения. комплексная магнитно-резонансная томография в ранней диагностике острого ишемического инсульта, оценке объема ишемического повреждения. Лучевая диагностика и терапия [Лучевая диагностика и терапия]. 2017;3(8):129-130 (На Русском Языке)
3. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. М.: МЕДпресс-информ; 2017;208 с
4. Копера Х. // Аста эндокринология. Поставка. (Copenh.). 1985. V. 271. С. 11.
5. Коури Э.М. и др. // Клиническая и спортивная медицина. 1996. Т. 6. № 3. С. 152.
6. Козловский В.И. Фармакоэкономика в кардиологии, онкологии и акушерстве. Фармакоэкономика в кардиологии, онкологии и акушерстве. Монография. Витебск: ВГМУ; 2016. (На русском языке)
7. Пирадов М.А. Оскорбление: Пошаговая инструкция. Инсульт: пошаговые инструкции. Руководство для врачей. - М.: Гэотар-медиа; 2019.
8. Поуп Х.Г., Брауэр К.Дж. // Учебник по лечению токсикомании Американского психиатрического издательства / Под ред. Галантера М., Клебера Х., 4-е изд. Вашингтон, 2008. С. 237-246.
9. Шеффилд Мур М., Урбан Р.Дж. // Тенденции эндокринологии. Мета.2004. Т. 15. № 3. С. 110.

Камбаров А.О.¹, Королев А.А.¹, Гурченкова М.А.¹, Каде М.А.², Зеленин И.В.², Пасько Д.А.², Киселев В.А.²

Цифровая трансформация данных в нутрициологии

¹НИИ ПП и СПТ – филиал ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
(Россия, Москва)

²Цифровая трансформация данных в нутрициологии
(Россия, Санкт-Петербург)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-597

Аннотация

Осуществляется обзор цифровой трансформации ключевых параметров, формирующих оптимальный рацион питания.

Ключевые слова: цифровая персонализированная нутрициология, математическое моделирование, оптимальное питание.

Abstract

An overview of the digital transformation of the key parameters that form the optimal diet is being carried out.

Keywords: numerical personal threpsology, mathematical modeling, optimal nutrition.

В соответствии с Постановлением Президиума Российской академии наук от 27 ноября 2018 г. № 178 «Об актуальных проблемах оптимизации питания населения России: Роль науки» Отделению медицинских наук РАН и Отделению математических наук РАН поручено подготовить предложения по формированию нового научного направления «цифровая нутрициология», предусматривающего цифровую трансформацию данных о физиологических

потребностях человека в пищевых и биологически активных веществах и энергии, химическом составе основных пищевых продуктов, а также созданию ЭВМ программ для разработки персонализированных рекомендаций по оптимальному питанию.

Одним из важнейших направлений фундаментальных исследований в нутрициологии является определение физиологических потребностей человека в энергии и пищевых веществах.

Академиком РАН В.А.Тутельяном в нутрициологию введено такое новое понятие, как нутриом – совокупность необходимых алиментарных факторов для поддержания динамического равновесия между человеком как сформировавшимся в процессе эволюции биологическим видом и окружающей средой, направленная на обеспечение жизнедеятельности, сохранение и воспроизводство вида, поддержание адаптационного потенциала организма, системы антиоксидантной защиты, апоптоза, метаболизма, функции иммунной системы. Нутриом, по существу, представляет собою формулу оптимального питания, которая постоянно совершенствуется и дополняется. Знание этой формулы является ключом к формированию оптимальной для человека структуры питания, а значит, и к сохранению его здоровья.

Практической аппликацией нутриома являются Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, которые были установлены Методическими рекомендациями МР 2.3.1.0253—21 [1].

Ключевыми факторами (краевыми условиями) для разработки норм физиологических потребностей являются:

- пол, возраст;
- характеристики физического развития;
- физическая активность, особенности образа жизни и трудовой деятельности;

Возрастно-половые группы населения. Для взрослых мужчин и женщин МР 2.3.1.0253—21 выделены следующие 6 возрастно-половых групп [1]:

18—29 лет, 30—44 года, 45—64 года, 65—74 года, 75 лет и старше.

Антропометрические параметры взрослого человека с нормальной массой тела представлены в табл. 1.

Таблица 1

Антропометрические параметры взрослого человека с нормальной массой тела [1]

Возраст	Мужчины		Женщины	
	МТ, кг	Рост, см	МТ, кг	Рост, см
18—29	72,1	177,5	60,8	165,4
30—44	72,3	176,7	61,6	165,0
45—64	70,9	174,6	61,9	163,7
65—74	68,9	172,1	60,7	161,6
≥ 75	66,7	169,6	58,3	158,8

Для расчета были использованы антропометрические данные лиц с нормальной массой тела (ИМТ 20-25 кг/м²).

Группы населения, дифференцированные по уровню физической [1]:

I группа (очень низкая физическая активность; мужчины и женщины) – работники преимущественно умственного труда, КФА – 1,4;

II группа (низкая физическая активность; мужчины и женщины) – работники, занятые легким трудом, КФА – 1,6;

III группа (средняя физическая активность; мужчины и женщины) – работники средней тяжести труда, КФА – 1,9;

IV группа (высокая физическая активность; мужчины и женщины) – работники тяжелого физического труда, КФА – 2,2.

Потребность в энергии представляет собой уровень потребляемой с пищей энергии, который обеспечивает энергетический баланс; при этом размеры тела, его состав и уровень физической активности индивидуума соответствуют устойчивому состоянию здоровья и

обеспечивают поддержание экономически необходимой и социально желательной физической активности.

Для определения физиологической потребности в энергии рассчитаны величины основного обмена для каждой возрастно-половой группы населения на основании антропометрических параметров стандартного взрослого человека по формуле Миффлина – Сан Жеора [1]:

для мужчин:

$$10 \times \text{масса тела (кг)} + 6,25 \times \text{рост (см)} - 5 \times \text{возраст (г)} + 5;$$

для женщин:

$$10 \times \text{масса тела (кг)} + 6,25 \times \text{рост (см)} - 5 \times \text{возраст (г)} - 161$$

Оптимальное соотношение долей макронутриентов, установленное Нормами физиологических потребностей, в калорийности рациона для мужчин представлен на табл. 2. [1]

Таблица 2

Оптимальное соотношение долей макронутриентов в калорийности рациона для мужчин [1]

Показатели (в сутки)	Группа физической активности														
	1-я (КФА – 1,4)			2-я (КФА – 1,6)			3-я (КФА – 1,9)			4-я (КФА – 2,2)			КФА – 1,7**		
Возраст, лет	18— 29	30— 44	45— 64	18— 29	30— 44	45— 64	18— 29	30— 44	45— 64	18— 29	30— 44	45— 64	65— 74	старше 75	
Энергия, ккал*	2400	2300	2150	2750	2650	2450	3250	3150	2900	3800	3650	3400	2400	2300	
Белок, % от ккал***	14	14	14	13	13	13	12,5	12,5	12,5	12	12	12	14	14	
Жир, % от ккал	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
НЖК, % от ккал	10														
МНЖК, % от ккал	10														
ПНЖК, % от ккал	6—10														
Омега-6, % от ккал	5—8														
Омега-3, % от ккал	1—2														
Углеводы, % от ккал	56	56	56	57	57	57	57,5	57,5	57,5	58	58	58	56	56	
Добавленные сахара, % от ккал	< 10														

Мировой тренд структуры заболеваемости населения в настоящее время сместился в сторону социально-значимых неинфекционных заболеваний, связанных с нарушениями питания и обмена веществ - ожирение, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания и другие, так называемые алиментарно-зависимые заболевания.

Анализ международного опыта показывает, что одной из наиболее эффективных превентивных мер является повышение образованности и информированности населения путем нанесения дополнительной цветовой индикации на маркировке пищевой продукции с учетом содержания в ней критически значимых веществ (пищевой соли, сахара (добавленных сахаров), жиров с насыщенными жирными кислотами и трансизомерами жирных кислот) по отношению к рекомендуемой суточной потребности.

С этой целью под руководством Роспотребнадзора ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» разработал Методические рекомендации МР 2.3.0122-18 [2].

В табл. 3 [2] представлены критерии отнесения пищевой продукции промышленного производства к продуктам с избыточным содержанием поваренной соли, добавленного сахара, жиров с насыщенными жирными кислотами и трансизомерами жирных кислот, которые необходимо учесть при расчете рационов питания.

Таблица 3

Дифференцированные критерии отнесения пищевой продукции промышленного производства к продуктам с избыточным содержанием пищевой соли, добавленного сахара, жиров с насыщенными жирными кислотами и трансизомерами жирных кислот [2]

Пищевые вещества	Уровень избыточности, г/100 г	Пищевая продукция
Пищевая соль [натрий]	>1,20 [0,48] >1,75 [0,70]	хлеб и хлебобулочные изделия переработанные мясные продукты и рыбные продукты
Добавленный сахар	>22,00 >7,00	твердые продукты напитки, жидкие и пастообразные молочные продукты
Жир, в т.ч.:	>18,00 >9,00	мясные продукты (при содержании белка не менее 12%) творожные продукты
- с насыщенными жирными кислотами	>5,00	все группы продуктов
- с трансизомерами жирных кислот (за исключением молочного жира)	>2,0	все группы продуктов

Важной составляющей нутрициологии являются справочники по химическому составу пищевых продуктов.

Производители пищевой продукции в настоящее время выпускают широкую линейку пищевой продукции, в т.ч. диетического профилактического и диетического лечебного питания, и наращивают ее. Поэтому для формирования таких баз данных требуется поиск по литературным и иным источникам, их обработка и формализация.

Элементом цифровой нутрициологии является создание электронных баз данных по химическому составу пищевых продуктов.

Специалистами из Института прикладной математики им. М.В.Келдыша предложено рассматривать базу данных по химическому составу продуктов, как пищевую матрицу рис. 1.

code	Name	kcal	prot	fat	satur	cholestr	carbh	starch	msdsug	sugar_d	adist_fbr	ethanol	a_vit	carot	ret_eqiv	b1	b2	pp	c	salt_ad	Na	k	ca	p	fe	mg	water	subgrou	p_ev
0	ГОРЯЧИЕ приправы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	28	
1	Баклажаны свежие	24	1.2	0.1	0.02	0	4.5	0.9	3.6	0	2.5	0	0	20	3.33	0.04	0.05	0.6	5	0	6	238	15	34	0.4	9	91	8.1	
2	Китайская капуста	16	1.2	0.2	0	0	2	2	0	0	1.2	0	16	0.19	16.03	0.04	0.02	0.6	27	0	9	238	77	29	0.31	46	94.4	8.1	
3	Баранина (корейка)	257.1	15.9	21.5	10.56	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.11	0.12	5	0	0	96	238	8	156	2.4	24	61.7	3.1	
4	Кисель из свеклы	29.3	0.6	0.04	0	0	6.65	3.13	3.52	0	1.06	0	0	4	0.67	0.01	0.02	0.08	4	0	19.18	115.98	19.1	20.28	0.56	9.4	91.65	11.11	
5	Баранина (остатки мяса)	324	11.8	30.8	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.05	0.09	1.95	0	0	571	211	11	109	2.3	19	63.8	3.1	
6	Баранина полтора, грудница	263.2	15.05	22.55	11.08	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.07	0.14	4.15	0	0	99	256	7.5	147.5	2.15	24	59.28	3.1	
7	Рыба омуть свежая	177	16.36	11.9	0	32	0	0	0	0	0	0	283	0	283	0	0.2	0	0	0	481	283	26	150	0.5	17	69.8	4.1	
8	Баранина (грудничья часть)	197.6	17	14.4	7.08	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.16	5	0	0	90	300	10	183	2.2	25	50.7	3.1	
9	Баранина (грудничья часть)	288.2	14	25.8	12.68	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.07	0.11	3.8	0	0	110	212	7	133	2.3	23	57.19	3.1	
10	Баранина (попачья часть)	199	16.1	14.9	9.48	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.08	0.16	4.5	0	0	86	300	8	162	2	25	63.8	3.1	
11	Баранина	239	16	19.3	9.48	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.07	0.12	2.7	0	0	108	290	9	148	2.3	25	61.47	3.1	
13	Брюква свежая	37	1.2	0.1	0	0	7.7	0.7	7	0	2.2	0	0	50	8.33	0.05	0.05	1	30	0	10	238	40	41	1.5	14	86.45	8.1	

Рисунок 1. База данных по химическому составу пищевых продуктов.

Пищевая матрица

Практической реализацией работы диетолога и нутрициолога являются рационы и меню, соответствующие физиологическим потребностям питающихся, а при персонализированном питании – потребностям конкретного индивида.

Необходимо отметить, что существующие нормы физиологической потребности в пищевых веществах и энергии являются популяционными. В настоящее время объективно необходимо и имеются все условия для перехода от популяционных рационов к персонализированным. На рис. 2 представлена последовательность действий, направленных на персонализацию питания.



Рисунок 2. Последовательность действий, направленных на персонализацию питания.

Для перехода от популяционной потребности к персонализированной необходимо учесть ряд корректирующих факторов: морфо-конституциональные характеристики, физическую активность и др. Рацион питания формируется на основе пищевых продуктов и блюд, которые имеют свой химический состав. При этом такие факторы, как пищевые предпочтения, алиментарно-зависимые заболевания, режим питания, определяют круг допустимых для питания пищевых продуктов, а соответственно и необходимый химический состав рациона. Имея персонализированную потребность в энергии, пищевых веществах и персонализированный химический состав рациона возможно сформировать персонализированный состав рациона. Что позволит достичь целевых показателей физического развития и здоровья.

Методической базой оценки фактического питания и пищевого статуса являются разработанные ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»:

- способ оценки индивидуального потребления пищи методом 24-часового (суточного воспроизведения);
- метод изучения фактического питания по анализу частоты потребления пищи;
- клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушений пищевого статуса;
- нутрициология и клиническая диетология [3];
- монография «Введение в персонализированную цифровую нутрициологию» [4].

Перечисленные методические материалы, а также статистическая обработка данных и расчет рационов и меню требуют математического аппарата и алгоритмизации, в частности,

$$x = A^{-1} F [5]$$

где A – пищевая матрица, характеризующая химический состав пищевых продуктов;

F – вектор, характеризующий физиологические потребности в пищевых веществах и энергии;

x – вектор решения уравнения (масса продукта или блюда).

$DMP = \langle ID, M, H, BMI, G, BD, BMR, PAR, EI, FD, PRI \rangle$ [6],

где $ID = \langle N, C \rangle$ – имя и код;

M – масса тела, кг;

H – рост, см;

BMI – индекс массы тела (ИМТ), кг/м²;

G – пол;

BMR (basal metabolism rate) – величина основного обмена, ккал;

BD – дата рождения, используется для расчета возраста;

PAR (physical activity ratio) – коэффициент физической активности (КФА);

EI – (energy intake) – среднесуточная потребность в энергии (ПЭ), ккал;

$FD = \langle \langle D, T, B, W \rangle \rangle$ – дневник питания – записи с атрибутами: дата, прием пищи, блюдо/продукт, вес;

PRI (person reference intake) – индивидуальные назначения питания – совокупность записей нутриент-количество = $\langle \langle NU, K \rangle \rangle$, целевые значения и др.

Обзор имеющихся отечественных и зарубежных ЭВМ программ для нутрициологов и диетологов на базе смартфонов и компьютеров позволил установить следующее.

Часть приложений для смартфонов являются программами по планированию питания, предусматривают ввод данных антропометрии и др., осуществляют подсчет калорий и подбирают персональную диету с учетом физических нагрузок, обеспечивают ведение дневника питания, осуществляют оценку химического состава пищевых продуктов и рациона и др., содержат готовые диеты и рецепты приготовления блюд. Другая часть являются счетчиками калорий блюд по приемам пищи.

Основные утилиты:

- ввод данных пользователя (пол, возраст, масса тела, рост);
- учет физической активности;
- расчет потребляемой энергии и основных пищевых веществ;
- визуализация важных показателей;
- оценка качества питания (в частности, с помощью показателя LifeScore);
- готовые диеты и рецепты приготовления блюд;
- социальные сети и форумы по питанию.

ЭВМ программы делятся на три вида: калькуляторы калорийности; бухгалтерские программы составления меню и отчетных документов для учреждений общественного питания; собственно программы для использования нутрициологами и диетологами.

Основные утилиты:

- оценка качества питания;
- оценка образа жизни;
- визуализация важных показателей;
- возможность заполнения и ведения потребителем своей пользовательской базы данных;
- оценка рисков алиментарно-зависимых заболеваний с указанием дефицитных и профицитных нутриентов;
- формирование таблицы рекомендуемых продуктов и продуктов, которые следует исключить из рациона для снижения рисков алиментарно-зависимых заболеваний;
- возможность рассчитывать режим индивидуальной физической нагрузки для нормализации обмена веществ и снижения рисков алиментарно-зависимых заболеваний, с учетом ограничений по здоровью;
- социальные сети и форумы по питанию.

Как правило, основная вычислительная составляющая алгоритмов указанных программ расчета – это линейное программирование, другие алгоритмы относятся к работе с базами

данных. При этом на практике алгоритмы оптимизации не применяются, поскольку задача имеет высокую размерность. Вместо этого все программы содержат варианты стандартных суточных диет, которые модифицируются под конкретного потребителя, но оптимизации как таковой не проводится.

Моделей в области питания существует довольно много. Однако определить без участия специалиста, какой рацион питания наилучшим образом отвечает конкретному индивидууму, часто бывает затруднительно. Трудность усугубляется также и тем, что понятие «наилучшим образом» не вполне конкретно и допускает разные целевые функции, то есть это задача поиска некоторого условного экстремума. Кроме того, разными способами можно достичь одного и того же, так что решение может быть неоднозначным. Цифровизация направлена на то, чтобы, не заменяя врача-диетолога, очертить наиболее вероятную область возможностей в персонализации питания.

Поэтому в качестве индикатора, который свидетельствует, что рацион наилучшим образом отвечает конкретному индивидууму, возможно применить различные индексы - индекс качества питания, индекс здорового питания, индекс разнообразного питания и другие индексы, в которых также отражены различные данные о роли пищевых факторов в развитии алиментарно-зависимых хронических неинфекционных заболеваний.

С этой целью Федеральным центром питания и биотехнологий разработан индекс здорового питания, компоненты которого представлены в табл. 4 [7].

Таблица 4

Компоненты индекса здорового питания [7]

Индикаторы (компоненты)	Шкала балльной оценки	Минимальная оценка 0 баллов	Максимальная оценка 10 баллов
<i>Индикаторы адекватности продуктового потребления, г/1000 ккал</i>			
1. Зерновые продукты	0 - 10	Менее 5 г	140 г и более
2. Овощи	0 - 10	Нет потребления	108 г и более
3. Фрукты	0 - 10	Нет потребления	90 г и более
4. Молочные продукты	0 - 10	Нет потребления	225 г и более
5. Мясопродукты	0 - 10	Нет потребления	108 г и более
6. Индикатор продуктового разнообразия	0 - 10 (3-14 групп пищевых продуктов)	3 и менее групп пищевых продуктов	12 и более групп пищевых продуктов
<i>Индикаторы ограничения потребления, индикаторы факторов риска</i>			
7. Общие жиры, % энергии	0 - 10 (45%-30% энергии)	45% и больше энергии	30% и меньше энергии
8. Насыщенные жирные кислоты, % энергии	0 - 10 (25%-10% энергии)	25% и больше энергии	10% и меньше энергии
9. Добавленный сахар, % энергии	0 - 10 (25%-10% энергии)	25% и больше энергии	10% и меньше энергии
10. Холестерин, мг/сутки	0 - 10 (450-300 мг)	450 мг и больше	300 мг и меньше

Расчет индекса осуществляется по формуле [7]

$$\text{ИЗП} = \sum_{i=1}^n K_i$$

где K_i – оценка индикаторов (компонентов) ИЗП;

n – количество индикаторов (компонентов) ИЗП.

В соответствии с договором о партнерстве между ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и ООО «НУТРИЕНТ ПЛАННЕР» разработана ЭВМ программа «Научный

Инструмент Анализа Питания (НИАП)», которую рекомендуется использовать для расчета персонализированных рационов питания и меню.

Финансирование: Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания (тема № FGMP-2022-0002 «Разработка дифференцированных рекомендаций по оптимизации питания населения с использованием региональных биоресурсов и создание инновационных цифровых технологий специализированной пищевой продукции для профилактики ожирения и социально-значимых заболеваний»).

1. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2021. – 72 с.
2. Цветовая индикация на маркировке пищевой продукции в целях информирования потребителей. Методические рекомендации. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2018. – 18 с.
3. Гавриков М.Б., Кислицын А.А., Орлов Ю.Н., Камбаров А.О., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Введение в персонализированную цифровую нутрициологию. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022.-112 с.: ил. DOI: 10.33029/9704-6899-9-PZN-2022-1-112, ISBN 978-5-9704-6899-9.
4. Портнов Н.М. Методология компьютерного проектирования персонализированных рационов питания: дис.... канд. тех. Наук/Н.М. Портнов. – М.: 2020. – 25 с.
5. Абалина А.Л., Акользина С.Е., Аксенов И.В., Аксюк И.Н., Антипова Т.А., Багрянцева О.В., Батурич А.К., Бессонов В.В., Воробьева В.М., Воробьева И.С., Вржесинская О.А., Выборная К.В., Гаппаров М.М.Г., Гаппарова К.М., Гмошинская М.В., Гмошинский И.В., Дербенева С.А., Добровольский В.Ф., Елизарова Е.В., Ефимочкина Н.Р. и др. Нутрициология и клиническая диетология. Национальное руководство / Сер. Национальные руководства. (2-е издание) Москва, 2021. Издательство: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа". – С. 1008.
6. Гавриков М.Б., Кислицын А.А., Орлов Ю.Н., Камбаров А.О., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Введение в персонализированную цифровую нутрициологию. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022.-112 с.: ил. DOI: 10.33029/9704-6899-9-PZN-2022-1-112, ISBN 978-5-9704-6899-9.
7. Мартинчик А.Н., Батурич А.К., Михайлов Н.А., Кешабянц Э.Э., Камбаров А.О. Разработка и оценка достоверности базового индекса здорового питания населения России //Вопр. питания. —2019. —Т. 88, —№ 6. —С. 34-44.

**Каримова Л.К., Шаповал И.В., Мулдашева Н.А., Бейгул Н.А.,
Ильина Л.А., Волгарева А.Д.**

**Оценка вредных производственных факторов на рабочих местах работников, занятых
добычей рудных полезных ископаемых**

*Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека
(Россия, Уфа)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-598

Аннотация

Установлено, что на работников, занятых добычей медно-цинковых руд, воздействует комплекс неблагоприятных факторов, соответствующих вредному классу второй-третьей степени (классы 3.2-3.3), которые могут создавать условия для возникновения профессиональных заболеваний, что требует разработки профилактических мероприятий.

Ключевые слова: работники, вредные факторы рабочей среды, добыча рудных полезных ископаемых, профессиональные заболевания.

Abstract

It has been established that workers engaged in the extraction of copper-zinc ores are affected by a complex of adverse factors corresponding to harmful class 3.2-3.3, which can create conditions for the occurrence of occupational diseases, which requires the development of preventive measures.

Keywords: workers, harmful factors of the working environment, mining of ore minerals, occupational diseases.

Основными вредными факторами рабочей среды при добыче рудных полезных ископаемых подземным способом являются: производственный шум, локальная и общая вибрация, рудничная пыль, вредные вещества (СО, NO, SO₂ альдегиды), образующиеся в результате выбросов выхлопных газов самоходных горных машин, оснащенных дизельным двигателем внутреннего сгорания, неблагоприятный микроклимат, а также тяжесть и напряженность трудового процесса.

В технологическом процессе добычи руды подземным способом участвуют более двадцати профессий [1,2]. Одними из основных профессий являются взрывник, проходчик, машинист погрузочно-доставочных машин (ПДМ), крепильщик, горнорабочий очистного забоя.

Взрывник оповещает о проведении взрывных работ и выполняет подрыв зарядов. Условия труда данной профессиональной группы характеризуются воздействием шума, превышающего предельно-допустимый уровень на 5 дБА (класс 3.1); неблагоприятным микроклиматом (класс 3.1), напряженностью и тяжестью трудового процесса (класс 3.1), при общей оценке условий труда класс 3.2.

Проходчик осуществляет разметку шпуров для бурения, забуривание, бурение, скреперование ручной пневмолебедкой, оборку ручным способом бортов, разбивку негабаритов на рудоспуске. Большая часть операций осуществляется ими посредством ручных перфораторов или буровых установок. При выполнении своих обязанностей на проходчика воздействуют следующие вредные производственные факторы: рудная пыль, производственный шум, локальная и общая вибрация, отсутствие освещенности, тяжесть труда, эмоциональные нагрузки [3,4].

При выполнении работ ручными перфораторами условия труда проходчика характеризуются значительными физическими усилиями (класс условий труда 3.2), воздействием интенсивного производственного шума (класс 3.3) и локальной вибрации (класс 3.3), существенно превышающие установленные гигиенические нормы, напряженностью трудового процесса (класс 2).

При работах с буровой установкой управление осуществляется дистанционным пультом, где имеется рукоятка управления, с помощью которой регулируется подача перфоратора и выход его со штанги. Труд проходчика при выполнении работ на буровых установках менее тяжелый (класс условий труда 3.1), чем при использовании ручных перфораторов. Уровень производственного шума на рабочем месте высокий и оценен третьим классом третьей степени вредности (класс 3.3). Общая и локальная вибрации, а также напряженность трудового процесса проходчика на буровых установках охарактеризованы допустимым классом (класс 2). Общая оценка условий труда проходчика соответствует классу 3.3.

Доставку и транспортировку горной массы осуществляет машинист ПДМ. В процессе работы машинист ПДМ подвергаются воздействию выхлопных газов (класс 3.1) и рудной пыли (класс 3.1). Уровни шума, генерируемого механизмами оборудования, соответствуют классу 3.2, а в случае локальной и общей вибрации - классу 3.1. Труд машинистов ПДМ напряженный (класс 3.1). Общая оценка условий труда соответствует классу 3.2.

При осуществлении крепления, перекрепления и ремонта выработанного пространства горизонтальных горных выработок, очистных забоев с использованием металлических штанг, бетонирования с помощью установки для нанесения торкретбетона на крепильщика оказывает воздействие целый комплекс вредных производственных факторов, сочетающий в себе шум

(класс 3.1), неблагоприятный микроклимат (класс 3.1), а также наличие в воздухе рабочей зоны силикатсодержащей пыли (класс 3.1), отсутствие естественной освещенности (класс 3.1) и физические нагрузки (класс 3.1). Общая оценка условий труда соответствует классу 3.2.

При выполнении ряда технологических операций по подготовке забоя к выемке руды и последующей ее отгрузке горнорабочий очистного забоя подвергается воздействию шума, превышающего предельно допустимый уровень на 3-4 дБА (класс 3.1). Параметры микроклимата на рабочем месте не соответствуют установленным нормативам (класс 3.1). Фактические среднесменные концентрации кремния диоксида в воздухе рабочей зоны превышают предельно допустимые концентрации (класс 3.1). Труд горнорабочего очистного забоя тяжелый (класс 3.1). Общая оценка условий труда соответствует вредному классу второй степени (класс 3.2).

Процесс добычи горной массы сопровождается поступлением в воздух рабочей зоны на всех этапах технологического процесса и выполнении трудовых операций пылегазовой смеси.

Согласно, результатам производственного контроля (ПК), выполненного на предприятии за период 2019-2020 годы в воздухе рабочей зоны установлено наличие углерода оксида и оксидов азота (в пересчете на NO₂), однако их фактические концентрации и коэффициент суммации не превышал гигиенические нормативы, что позволяет отнести условия труда этой категории работников по химическому фактору к допустимому классу.

В воздух рабочей зоны на рабочем месте горнорабочего при выполнении им технологических операций поступает аэрозоль дезинтеграции сложного химического состава, обладающего слабым фиброгенным действием, основным компонентом которого является кремний диоксид кристаллический. Установлено, что содержание кремния диоксида кристаллического (SiO₂) в рудничной пыли колеблется в пределах от 2,0 до 6,8%.

При воздействии аэрозоля преимущественно фиброгенного действия (АПФД) важно было оценить степень воздействия его на органы дыхания работника, путем расчета пылевой нагрузки, представляющей собой суммарную экспозиционную дозу пыли, которую работник вдыхает за весь период непосредственного контакта на рабочем месте. Кроме того, проведена оценка прогнозируемого и реализованного профессионального риска развития пылевой патологии легких (пневмокониозов) у горнорабочего подземного участка рудника (таблица).

Таблица 1

Значения фактической пылевой нагрузки (ПН) и прогнозируемого безопасного стажа работы горнорабочего в изучаемых условиях труда.

Профессия	Средний стаж работающих, лет	Фактическое значение		Прогнозные значения безопасного стажа работы, лет
		концентрация кремния диоксида, мг/м ³	ПН, г (контрольная пылевая нагрузка -175 г)	
Горнорабочий	10,0±1,7	8,34	145,9±24,8	12,0

Используя фактические уровни загрязнения воздушной среды на рабочем месте горнорабочего диоксидом кремния, рассчитали фактическую пылевую нагрузку на данных работников, значение которой составило 145,9 г. Это позволило установить максимальные значения прогнозируемого безопасного стажа работы горнорабочего, который соответствует 12 годам.

Исходя из данных о среднем стаже, горнорабочие практически отработали прогнозируемый нами безопасный стаж. Учитывая полученные результаты, данные работники нуждаются в более тщательном обследовании на предмет выявления профессиональной патологии и проведение профилактических мероприятий.

1. Чеботарев А.Г., Курьеров Н.Н. Гигиеническая оценка шума и вибрации, воздействующих на работников горных предприятий // Горная промышленность. 2020. № 1. С. 148–153.

2. Бухтияров И.В., Чеботарев А.Г., Курьеров Н.Н., Сокур О.В. Актуальные вопросы улучшения условий труда и сохранения здоровья работников горнорудных предприятий // Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59. № 7. С. 424-429.
3. Каргополова А.П., Никулин А.Н., Рудаков М.Л., Дука Н.Е. Анализ шума, как вредного производственного фактора при добыче угля подземным способом // Вестник научного центра по безопасности работ в угольной промышленности. 2020. № 4. С. 70-78.
4. Бейгул Н.А., Каримова Л.К., Мулдашева Н.А., Гимранова Г.Г., Фагамова А.З., Шаповал И.В. Производственный контроль за условиями труда работников, занятых добычей и переработкой медно-цинковых руд // Безопасность и охрана труда. 2022. № 1 (90). С. 86-89.
5. Бухтияров И.В., Чеботарев А.Г. Гигиенические проблемы улучшения условий труда на горнодобывающих предприятиях // Горная промышленность. 2018. № 5 (141). С. 33-35.
6. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Алексеев В.Б., Уланова Т.С., Власова А.Е., Носов А.Е. Особенности производственного обусловленных заболеваний у шахтеров, занятых подземной добычей хромовых руд // Медицина труда и промышленная экология. 2018. № 10. С. 6-12.
7. Титова Е.Я., Голубь С.А. Современные проблемы охраны здоровья сотрудников крупного промышленного предприятия, работающих в условиях профессиональных вредностей // Анализ риска здоровью. 2017. № 4. С. 83-90.

Колотыгина А.Г., Коротыч О.В., Попугайло М.В.

Внезапная сердечная смерть: патогенетические механизмы и принципы морфологической диагностики

*Уральский государственный медицинский университет
(Россия, Екатеринбург)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-599

Аннотация

В статье рассмотрены патогенетические механизмы развития внезапной сердечной смерти, способы ее диагностики. Обобщены данные научных статей из литературных источников. Описаны возможные прогнозы данного заболевания.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, хроническая ишемическая болезнь сердца, фибрилляция желудочков.

Abstract

The article discusses the pathogenetic mechanisms of the development of sudden cardiac death and methods for its diagnosis. Data from scientific articles from literary sources over the past 5-10 years are summarized. Possible prognoses of this disease are described.

Keywords: sudden cardiac death, chronic ischemic heart disease, ventricular fibrillation.

Введение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России является одной из наиболее высоких в мире. Основными причинами смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях являются прогрессирование хронической сердечной недостаточности и внезапная сердечная смерть (ВСС) [1]. ВСС составляет 30% от общего числа сердечно-сосудистых заболеваний. Ежегодно в РФ по механизму внезапной сердечной смерти умирает 200–250 тыс. человек, частота возникновения ВСС имеет тенденцию к увеличению, это предопределяет необходимость объективного мониторинга в популяции [2]. Большую роль в патогенезе играют ишемическая болезнь сердца и нарушения ритма, но являются отнюдь не единственными. Особенности патогенеза ВСС играют ключевую роль в разработке профилактических мер данного заболевания.

Цель исследования

Обобщить актуальные данные о механизмах возникновения внезапной сердечной смерти, методах диагностики и профилактики.

Материалы и методы

Мы изучили литературу, используя поисковые системы eLIBRARY и Cyberleninka. Для изучения литературного обзора нами были рассмотрены материалы, описывающие механизмы возникновения, принципы морфологической диагностики ВСС.

Основная часть

Внезапная сердечная смерть – это неожиданное прекращение сердечной деятельности от заболеваний сердечной этиологии, произошедшее в течение одного часа, без предшествующих видимых на то причин [1]. На ее долю приходится около 14% от общей смертности, в структуре кардиоваскулярной смертности – до 40% [6]. По расчетным данным ежегодно в РФ внезапно погибают около 200-250 тысяч человек [6]. На категорию трудоспособных лиц, страдающих сердечными заболеваниями, доля ВСС достигает 50%, около 20 % умирает во время занятий спортом, 50 % — в период бодрствования и 30 % — во сне [2]. По статистике мужчины имеют более высокий риск ВСС, чем женщины в соотношении 3:1. Пик ВСС приходится на людей в возрасте 45-75 лет [1].

К основным факторам риска, провоцирующим внезапную сердечную смерть, относят: метаболический синдром, табакокурение, мужской пол, возраст старше 45 лет, интенсивное физическое перенапряжение у нетренированных лиц, и злоупотребление алкоголем и наркотиками, так как воздействие этих факторов вызывает продолжительный спазм коронарных артерий, что может привести к ишемии миокарда [9].

Основными этиологическими факторами, вызывающими ВСС, являются:

1. Ишемическая болезнь сердца. При этом речь идет, как правило, о стенозирующем атеросклерозе. Атеросклеротические бляшки чаще всего локализуются в передней нисходящей ветви левой коронарной артерии, реже в правой и огибающей ветви левой коронарной артерии. На фоне атеросклеротического поражения нередко формируется острый инфаркт миокарда, который провоцирует резкое снижение сократительной способности, развитие острого коронарного синдрома, мерцания. При аутопсии у 25-30% больных обнаруживаются очаги некроза в миокарде [12];
2. Нарушения проводимости. Возникает при поражении проводящей системы сердца. К таким нарушениям относят фибрилляции желудочков, асистолии [2];
3. Кардиомиопатии. Характеризуются структурными и функциональными изменениями миокарда, без поражения коронарных артерий. Например, аритмогенная дисплазия правого желудочка [4];
4. Другие состояния. Включают врожденные аномалии сердечных артерий, аневризму левого желудочка [12].

Внезапную сердечную смерть классифицируют [3]:

1. По причинам возникновения:
 - 1.1. Ишемическая болезнь сердца;
 - 1.2. Нарушение проводимости;
 - 1.3. Кардиомиопатии.
2. По наличию предшествующих признаков:
 - 2.3 Форма, не имеющая предшествующих признаков- клиника развивается внезапно, на фоне неизменного состояния;
 - 2.4 Форма, имеющая предшествующие признаки- головокружение, нарушение координации, обморок, снижение или повышение артериального давления.
3. По типу нарушения сердечной деятельности:
 - 3.1. Фибрилляция желудочков -хаотичные беспорядочные сокращения отдельных волокон миокарда желудочков;
 - 3.2. Асистолия- полное прекращение сердечных сокращений.

Согласно МКБ 10 ВСС имеет следующие коды [5]:

I46.1. Внезапная сердечная смерть.

I44—I45. Внезапная сердечная смерть при нарушении проводимости.

I21—I22. Внезапная сердечная смерть при инфаркте миокарда.

Были рассмотрены патогенетические механизмы на двух структурных уровнях: органном и органоидном.

На органном уровне, действие этиологических факторов приводит к прогрессированию атеросклеротического процесса с формированием нестабильной бляшки в коронарных артериях, происходит полная обструкция одной из артерий тромбом, что приводит к нарушению кровоснабжения миокарда, формируется ишемический очаг некроза [13]. При этом сократительная способность сердечной мышцы прекращается. Нарушается функционирование проводящей системы сердца, в результате чего дополнительно провоцируется резкое ослабление работы миокарда. Недостаточная сократительная способность становится причиной снижения сердечного выброса [8]. В результате происходит перегрузка правого желудочка и других камер сердца, формируется застой крови в большом круге кровообращения [6]. Переполненное кровью сердце в условиях гипоксии оказывается неспособным продолжать работу, происходит его внезапная остановка.

На органоидном уровне решающую роль в возникновении ВСС играют нарушения энергетических процессов в митохондриях. При работе в условиях физического или психоэмоционального напряжения кардиомиоциты, находящиеся в состоянии ишемии, нуждаются в повышенном потреблении энергии, что напрямую зависит от функционирования митохондрий [14]. Острая ишемия приводит к разобщению дыхательной цепи в митохондриях и снижению эффективности окислительного фосфорилирования. Это способствует снижению синтеза АТФ и увеличению продукции активных форм кислорода (АФК) [15]. Эти состояния ведут к открытию калиевых каналов и снижению поступления в клетку натрия и кальция, что приводит к деполяризации митохондриальных мембран и оказывают блокирующий эффект на проведение электрического импульса в миокарде, т.е. непосредственно связаны с развитием аритмий и, соответственно, ВСС [14].

Также развитие ВСС связывают с популяционным полиморфизмом митохондриальной ДНК, которая может влиять на эффективность синтеза АТФ и продукции АФК [14]. В 1963 году открыли митохондриальную ДНК, и выделили гаплогруппы, некоторые из которых имеют прямую связь в формировании ВСС. Каждая гаплогруппа характеризуется совокупностью нуклеотидных и аминокислотных замен в последовательности митохондриальной ДНК, которые влияют на эффективность белкового синтеза, и на функцию дыхательной цепи в митохондриях. В результате доказали, что гаплогруппа J ассоциирована с более низким уровнем продукции АТФ и АФК, чем гаплогруппа H и другие [15]. Это играет роль в предрасположенности к развитию ВСС.

Достоинствами данных теорий патогенеза являются то, что возможно воздействовать на любое звено в патогенезе, и тем самым предупредить возникновение внезапной сердечной смерти. Например, использование препаратов, снижающих синтез АФК в митохондриях [14].

Для внезапной остановки сердца характерны следующие симптомы: через 3-4 секунды возникает головокружение, слабость, боли за грудиной сжимающего характера; через 15-20 секунд потеря сознания, снижение артериального давления; через 40 секунд отмечают однократное тоническое сокращение скелетных мышц; далее пульс не определяется как на лучевой, так и на магистральных артериях; через 40-45 секунд расширение зрачков, максимальное расширение через полторы минуты; дыхание становится шумным и частым, после чего следует остановка дыхания или внезапное появление дыхания агонального типа, изменение цвета кожи с серым, синюшным оттенком [8].

Симптомы-предшественники наблюдаются не всегда. Зачастую больной просто падает во время выполнения какой-либо работы или физических упражнений [9].

К основным диагностическим мероприятиям ВСС относятся такие методы, как: электрокардиограмма, коронарная ангиография. К дополнительным методам относят лабораторную диагностику.

Электрокардиограмма является первоначальным методом для всех пациентов с подозрением на внезапную сердечную смерть, которая позволяет выявить следующие признаки: внутрипредсердная задержка, изменение ширины и глубины зубца Q, увеличение

ширины комплекса QRS, внутрижелудочковая блокада, гипертрофия левого желудочка, желудочковая эктопическая активность, отрицательный зубец Т, увеличение интервала Т, элевация ST. Коронарную ангиографию проводят пациентам, которые перенесли ВСС для оценки функции левого желудочка, степени тяжести и распространения ишемической болезни сердца, что является важными факторами в прогнозировании дальнейшей тактики лечения [10,11].

По результатам лабораторных исследований выявляют следующие маркеры ВСС: Сердечные ферменты, к которым относятся креатинкиназа, миоглобин, тропонин [9]. Повышение уровней этих ферментов может указывать на ишемию и инфаркт миокарда. Степень повреждения миокарда, как правило, может коррелировать с уровнем увеличения содержания указанных ферментов [2]. Так же в анализе биохимии крови можно выявить гипокалиемию, гипокальциемию, гипомagneмию - эти состояния могут увеличить риск развития внезапной сердечной смерти [12]. Помимо этого, проводится анализ крови на мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), который имеет прогностическое значение в отношении риска развития ВСС [5].

Даже при своевременном оказании медицинской помощи прогноз ВСС неблагоприятный, так как существует высокий риск возникновения ишемических изменений в тканях ЦНС, скелетных мышцах, внутренних органах [11]. Вероятность успешного восстановления ритма выше при фибрилляции желудочков, чем при асистолии [1]. К профилактическим мероприятиям относят своевременное выявление сердечных заболеваний, атеросклероза и исключение факторов риска таких как курение, употребление алкоголя, наркотических веществ и чрезмерных физических нагрузок [8]. Помимо этого, к профилактике относят установку имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора, который необходим для большинства пациентов, перенесших ВСС, так как частота рецидива у этих лиц составляет порядка 20-25% в год [7].

Заключение

Внезапная сердечная смерть — это неожиданная остановка сердца, которая носит преимущественный аритмогенный или фибрилляционный характер, происшедшая в течение одного часа от появления клинических симптомов у больного с ранее диагностированной болезнью сердца или без нее. По распространённости ежегодно в России от ВСС умирают примерно 200-250 тысяч человек, что представляет одну из наиболее актуальных проблем современной клинической медицины и имеет тенденцию к увеличению. Изучив научную литературу, мы обобщили литературные данные и выявили методы профилактики внезапной сердечной смерти, на основе патогенетических механизмов ее возникновения.

1. Зуховицкая Е.В. Этиология, патогенез и методы профилактики внезапной аритмической смерти у больных ишемической болезнью сердца // ГрГМУ. 2014. №1. С. 44-48.
2. Степанов Д. А., Лойко Д. И., Абрамов М.А., Рудченко И. В., Качнов В.А. Механизмы возникновения внезапной сердечной смерти // Оригинальные статьи. 2018. №3 (2). С. 3-14.
3. Антипенко, А. В. Факторы риска внезапной сердечной смерти и депрессивные расстройства у больных хронической сердечной недостаточностью: дис. канд. мед. наук / А. В. Антипенко. - Пермь, 2005. С. 99.
4. Бокерия, Л. А. Мозговой натрийуретический пептид – современный маркер сердечной недостаточности. Клиническое значение / Л. А. Бокерия, Д. Ш. Самуилова, М. Г. Плющ // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2007. № 4. С. 34–40.
5. Голухова Е.З. Внезапная сердечная смерть. Меняют ли результаты рандомизированных исследований наши представления о возможных предикторах и путях профилактики // Креативная кардиология. 2008. № 1. С. 7–24.
6. Ревившили А.Ш., Неминуший Н.М. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти // Вестник аритмологии. 2007. № 4. С. 42-47.
7. Бокерия, Л. А. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревившили, Н. М. Неминуший // Анналы аритмол. 2006. № 4. С. 46-57.
8. Романенко В.В., Романенко З.В. Внезапная сердечная смерть: причины, патофизиология, диагностика, лечение, профилактика // Мед. Новости. 2012. № 6. С. 29-36.

9. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. 2-е изд. М.: ИД "МедПрактика-М". 2018.
10. Якушин С.С., Бойцов С.А., Фурменко Г.И., и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС // Российский кардиологический журнал. 2011. №2. С. 59-64.
11. Урясьев О.М., Жукова Л.А., Глотов С.И., Алексеева Е.А., Максимцева Е.А. Удлинение и укорочение интервала QT-предикторы внезапной сердечной смерти // Земский врач. 2020. № 1. С. 27-32.
12. Авдеева Е.Д., Захарова А.Е., Кулаков В.Ф., Пиковский В.Ю. Внезапная сердечная смерть: факторы риска // Медицина критических состояний. 2015. № 1. С. 51-54.
13. Колубаева С.Н., Качнов В.А., Тыренко В.В., Чирский В.С., Онищенко Л.С., Ермилова И.В., Протасов О.В., Бунтовская А.С., Мякошина Л.А., Елисеева М.И. Морфологические особенности миокарда при внезапной сердечной смерти // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2020. Т. 15. № 3-2. С. 31-35.
14. Афанасьев С.А., Голубенко М.В., Цапко Л.П., Позырев В.П. Полиморфизм митохондриальной ДНК в патогенетике внезапной сердечной смерти // Сибирский научный медицинский журнал. 2018. Т. 38. № 6. С. 49-55.
15. Степанов Д.А., Лойико Д.И., Абрамов М.А., Рудченко И.В., Качнов В.А. Механизмы возникновения внезапной сердечной смерти // Российские биомедицинские исследования. 2018. Т. 3. № 2. С. 3-14.

Коптякова Е.А., Байматова Ш.А., Попугайло М.В.

Беременность в период угасания репродуктивной функции женщины

*Уральский государственный медицинский университет
(Россия, Екатеринбург)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-600

Аннотация

За последние три десятилетия произошли кардинальные изменения в демографической тенденции [1]. Начиная с 1980-90-ых годов доля первых родов у женщин позднего репродуктивного возраста увеличилась в несколько раз. Так, например, среди женщин в возрасте ≥ 30 лет (с 8,6 до 25,4%) увеличилось в 3 раза, в 6 раз у женщин в возрасте ≥ 35 лет (с 1,3 до 8,3%) и в 15 раз у женщин в возрасте ≥ 40 лет (с 0,1 до 1,5%) [2]. Широко известно, что в поздний репродуктивный возраст влечет за собой больше осложнений в пренатальный период, а также увеличивает риски неонатальной патологии и невынашиваемости беременности [1,4].

Ключевые слова: поздняя беременность, поздний репродуктивный период, отложенное материнство, репродуктивное старение, яйцеклетки, анеуплодия, сегрегация, преэклампсия, артериальная гипертензия, отслойка плаценты, преэклампсия, гестационная гипертензия, кесарево сечение.

Abstract

Over the past three decades, there have been drastic changes in the demographic trend [1]. Since the 1980s and 90s, the proportion of first births among women of late reproductive age has increased several times. For example, among women aged ≥ 30 years (from 8.6 to 25.4%) it increased 3 times, 6 times in women aged ≥ 35 years (from 1.3 to 8.3%) and 15 times in women aged ≥ 40 years (from 0.1 to 1.5%) [2]. This trend has an ambiguous effect on the health of women, children and pregnancy. It is widely known that late reproductive age entails more complications in the prenatal period, as well as increases the risks of neonatal pathology and miscarriage [1,4].

Keywords: late pregnancy, gestation, late reproductive period, delayed motherhood, mitochondrial dysfunction, reproductive aging, fertility, eggs, aneuploidy, segregation, preeclampsia, arterial hypertension, placental abruption, preeclampsia, gestational hypertension, cesarean section, congenital developmental thresholds, bronchial asthma, diabetes mellitus.

Репродуктивное старение женщины

Репродуктивное старение - это естественный биологический процесс в жизни женщины, который сопровождается снижением способности к деторождению. Условно репродуктивный

возраст у женщины делится на 3 периода: ранний период — он начинается с менархи до 20-лет; среднего период — 20-40 лет, он самым оптимальный для вынашивания и рождения детей. После 35-ти лет фертильность начинается снижаться; поздний периода — 40-49 лет, в этом возрасте шансы на естественное зачатие и благоприятное течение беременности снижается. После 50 лет очень риск осложнений особенно высок.

Главной причиной снижения фертильности является старение яйцеклеток и снижение их количества. У женщин все зародышевые клетки формируются в пренатальном периоде. Первичные зародышевые клетки (гоноциты) в течение первого месяца беременности мигрируют в гонадный гребень из энтодермы желточного мешка. При отсутствии фактора, определяющего яички (фактор TDF), дифференцировка яичников начинается на 6-8 неделе беременности. Примерно на 20 неделе они составляют около 7000000 оогоний. К моменту рождения на один яичник приходится около 1000000 половых клеток, а к периоду полового созревания они снижаются до 300000 оогоний на яичник. Причинами служат несколько механизмов: во-первых, миграция зародышевых клеток на поверхность яичника и внедрение в поверхностный эпителий, во-вторых, регрессия во время мейоза и неспособность инкапсулироваться. После формирования всех примордиальных фолликулов, на протяжении всей жизни происходит физиологическая потеря яйцеклеток [5,6].

С возрастом изменяется не только количество яйцеклеток, но и их качество. На процесс старения половых клеток влияют внешние и внутренние факторы [7,8]. Старение не влияет на способность яйцеклеток к зачатию, но по сравнению с молодыми женщинами частота имплантации ниже [10], а частота самопроизвольных абортов выше [9]. Также с возрастом матери растет вероятность анеуплоидных яйцеклеток до 50% и более [11, 12]. Патологической основой служит несколько механизмов: во-первых, это причиной служит снижение уровня когезина. В результате падения его концентрации, может нарушиться стабилизация хиазм и удержание сестринских центромер в яйцеклетках [13]. Во-вторых, с ростом ошибок разделения хромосом увеличивается и количество яйцеклеток с неправильным генетическим набором. Анеуплоидия возникает либо в результате преждевременного разделения хроматид одного гомолога и случайного разделения отдельных хроматид [14], либо при обратной сегрегации - хроматиды обоих гомологов разделяются, в результате получается эуплоидная яйцеклетка с одной сестринской хроматидой из каждой гомологичной хромосомы вместо обеих хроматид из одной гомологичной хромосомы. Они остаются несвязанными и могут неправильно прилегать к веретену метафазы II или подвергаться случайной сегрегации в анафазе II [15]. Однако оба варианта не всегда приводят к анеуплоидии, некоторые гаметы могут иметь правильное количество хромосом в конце 2 этапа мейоза [11]. В-третьих, снижается экспрессия основных компонентов клеток и структур органоидов [17]. В-четвертых, нарушения посттрансляционной модификации гистонов и тубулина [11,12]. В-пятых, с возрастом митохондриальной активность и количество митохондриальной ДНК снижается из-за ошибок, связанных со сборкой веретена и сегрегацией хромосом. Это приводит к нарушению биохимических процессов. Так, например, гистоны и метилтрансферазы используют S-аденозил-1-метионин (SAM) в качестве донора метильных групп. SAM образуется с использованием метионина и АТФ [16]. Снижение количества энергии приводит к нарушениям посттрансляционной модификации гистонов и тубулина. Что в свою очередь обуславливает нарушение генетического набора гамет [11,12].

Не только старение яйцеклеток вкладывает свою роль репродуктивное старение, но и особенности строения и функций органов. С возрастом эндометрий претерпевает разные изменения: воспалительные заболевания, полипозы, инвазивные вмешательства, все это осложняет имплантацию плода и благоприятное вынашивание ребенка. Возрастает частота возникновения инфекции, передающие половым путем, поскольку с возрастом у человека увеличивается количество половых партнеров. Что опять же может сказаться в дальнейшем на попытках зачатия и вынашивания плода, а также здоровья будущего потомства. Поэтому важно грамотно выбирать себе партнера для совместной жизни и следить за здоровьем [47].

Течение беременности в позднем репродуктивном возрасте

Материнство и рождение ребенка после 35 лет затрудняет протекание беременности и может негативно влиять на здоровье матери и ребенка. Пожилой возраст матери связан с увеличением вероятности артериальной гипертензии на 30% (для женщин 35-39 лет) и почти на 80% (для женщин старше 40 лет) и в два-три раза увеличением вероятности развития наложенной преэклампсии [22]. Артериальная гипертензия обусловлена прогрессирующим уплотнением артериальной структуры, которое сопровождает процесс старения. Гипертония является основным источником заболеваемости матери и плода [23]. При нарушении микроциркуляции и спазмировании сосудов, питающих плаценту, повышается риск ее отслойки. Это может привести к нарушению поступления кислорода и питательных веществ к плоду. Нарушенное кровоснабжение приводит к разрастания соединительной ткани, утолщению плаценты и кровотечениям прямо в ткани плаценты. При гипоксии плаценты и плода повышается риск преждевременных родов [24,25].

Преэклампсия – это осложнение беременности, характеризующееся высоким уровнем артериального давления, белком в моче и нарушением функции органов. В основе патогенеза лежит нарушение кровоснабжения, в результате чего снижается поступление кислорода. Гипоксии и реперфузии плаценты запускают митохондриальную дисфункцию, что ведет к запуску окислительного стресса [26, 27]. Он же в свою очередь приводит к воспалению сосудов и высвобождению фактор некроза опухоли- α (TNF α), интерлейкин-6 и 10, С-реактивный белок, гемоглобин F, аутоантител к рецептору ангиотензина II типа-1 (AT1-AA) [28]. Эти факторы вызывают еще большую дисфункцию эндотелия сосудов матери, что приводит к усиленному образованию эндотелина, активных форм кислорода, тромбоксана, и повышению чувствительности сосудов к ангиотензину II.1-11. Эпигенетическими модификациями генов усиливают негативные факторы окислительного стресса, поскольку происходит модификации гистонов, ДНК и выработка некодирующих РНК - микроРНК или кольцевые РНК [29]. Кроме того, преэклампсия приводит к снижению образования вазодилататоров (оксид азота (NO) и простациклин), что утяжеляет и так уже имеющуюся артериальную гипертензию и полиорганную дисфункции. Преждевременная преэклампсия является одной из главных причин материнской смертности и перинатальной заболеваемости. Преэклампсия с ранним началом (или же ПЭ плаценты) более агрессивна и ассоциируется с задержкой роста плода. А также она повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний [30].

Поздняя беременность является высоким фактором риска развития гестационного диабета. Причинами могут являться естественное старение организма и снижение функции β -клеток поджелудочной железы, гормональный дисбаланс, склонность к избыточному набору веса, гипертонии. Диабет беременных возникает при ожирении, в результате избыточного синтеза провоспалительных цитокинов, что приводит к хроническому воспалению [34]. В результате него происходит секреция ФНО, ИЛ-6,1, лептина, висфатина и адипокинов. При их избытке провоспалительных цитокинов и недостатке противовоспалительных происходит метаболический дисбаланс между матерью и плодом [36]. Одним из таких проявлений является резистентность к инсулину по отношению к глюкозе, поскольку TNF-альфа, вырабатываемый моноцитами и макрофагами, резистин, ИЛ-6, белка острой фазы CRP способствуют развитию инсулинорезистентности [35]. Нарушение работы лептина может привести к нерегулярному приему пищи, что способствует увеличению веса и ожирению. Концентрация TNF-альфа и ИЛ-6 в крови увеличивается при избытке лептина [37]. Также причиной развития диабета беременных может служить изменения в регуляторных передачах сигналов инсулина, мутации в субстрате рецептора инсулина (IRS), стрессе ЭПР, что приводит к снижению поглощения глюкозы клетками [31]. Снижение чувствительности к инсулину приводит к избыточному накоплению глюкозы в тканях организма, что еще больше способствует развитию ожирения у женщин [31, 32]. Гестационный диабет осложняется полидипсией, полиурией из-за избытка сахара в крови, полифагией, упадком сил, риском развития преэклампсии, преждевременными родами [33]. В дальнейшем из-за развивающейся дисфункции β -клеток поджелудочной железы и избыточной массы тела,

вероятность перехода гестационного диабета в сахарный диабет 2 типа у матерей повышенного возраста увеличивается.

Гестационный диабет приводит к изменениям в сосудах плаценты, что негативно сказывается на сосудистой системе плода. В результате нарушается развитие плода, гипергликемия и метаболические осложнения. Гипергликемия плода вызывает повышенную секрецию инсулина, что приводит к гиперинсулиемии и избыточному адипогенезу [38]. Диабет беременных обычно осложняется трудными родами и кесаревым сечением, поскольку ребенок рождается крупный ребенок. Повышенное давление и избыток белка при преэклампсии, которая часто сопровождает гестационный диабет, может приводить к “многоводию”, которое приводит к чрезмерному накоплению амниотической жидкости. В результате могут начаться преждевременные осложненные роды на 37-й неделе [31].

Снижение качества генетического материала приводит к увеличению риска постнатальных заболеваний у новорожденного. Так, например, частота встречаемости трисомии по 21-й хромосоме (болезни Дауна) гораздо выше у пожилых матерей. И эта зависимость пропорциональна возрасту матери: среди женщин 35 лет риски равны 1:260, тогда как уже в 40-45 лет 1:60, после 45 вероятность равна 1:28 [47].

Во избежание выше сказанных осложнений ранний скрининг, посещение врача, поддержание веса в рамках оптимального путем более сбалансированной диеты и программы регулярных физических упражнений, улучшению гликемического контроля за 3 месяца до родов помогает снизить риски осложнений беременности у позднородящих матерей.

Пожилый возраст матери и неблагоприятный перинатальный исход

Пожилый возраст матери, старше 35 лет, является фактором риска неблагоприятных исходов беременности, таких как самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, мертворождение и кесарево сечение, кровотечения перед и после родов, преждевременный разрыв плодных оболочек. Но при это у них были более низкие шансы развития хориоамнионита и эндометрита. Повышенная вероятность развития может быть связана с незрелостью иммунной системы, которая делает более молодых женщин восприимчивыми к инфекции матки [21].

Продолжительность госпитализации после родов была несколько выше у самых пожилых женщин (≥ 40 лет), однако существенных различий по шкале АПГАР и показателей неонатальных патологий не наблюдалось. Расходы на стационарное лечение увеличивались с увеличением возраста женщины [21].

Увеличение возраста материнства напрямую коррелируется с ростом частоты кесарева сечения. Причиной может служить возрастное ослабление миометрия, снижением количества рецепторов окситоцина, повышением частоты системных заболеваний матерей и акушерских осложнений [19,20]. Не стоит забывать, что кесарево сечение является хирургической операцией с возможными осложнениями для матери и ребенка. Помимо рисков заноса инфекции, повреждения органов, увеличение частоты разрыва матки, аномалии плаценты, последующие внематочные беременности и необходимости гемотрансфузии [40, 41].

В последние годы также изучаются риски для новорожденных путем кесарева сечения. К ним относят: повышенных риск заболеваний органов дыхательных путей (например, бронхиальной астмы, транзиторное тахипноэ новорожденного [43]), сахарного диабета 1 типа [44]. Это можно объяснить с продлением незрелости иммунной системы. Во время вагинальных родов и гипоксии плода стимулируется высвобождения катехоламинов и кортизола (гормона стресса). Но у младенцев, рожденных кесаревым сечением, такая реакция отсутствует. Кроме того, считается, что анестетики проникают через плацентарный барьер и изменяют иммунную систему младенца [42]. Также респираторные патологии можно объяснить недоразвитием легких и повышенной восприимчивостью к респираторным инфекциям [43]. Причины более высоких рисков сахарного диабета 1 типа у детей, рожденных с помощью кесарева сечение, имеет неоднозначное мнение. Существует несколько основных теорий – роль гестационного диабета, неспецифический перинатальный стресс и отличная от детей, рожденных вагинальным путем, микрофлора кишечника, что влияет на становление

иммунной системы [44]. Однако существующие данные неудовлетворительны и являются предметом текущих споров.

При отсутствии гестационной диабета существуют большие риски рождения ребенка с экстремально низким весом, что является результатом врожденным генетических пороков [39].

После вагинальных родов у матерей более позднего возраста переднезадний диаметр в состоянии покоя значительно больше, чем у матерей более молодого возраста. Причиной более медленного восстановления функции таза, служит снижение функции мышечной стенки матки. Снижение функции тазового дна может осложняться проблемами с недержанием мочи [45,46]. Вагинальные роды имеют высокую вероятность разрывов шейки матки и промежности, поскольку с возрастом снижается синтез коллагена, это приводит к снижению упругости, эластичности и регенераторной способности ткани. Снижение эластичности и функции миометрия матки может привести к массивной потере крови, что в свою очередь влечет за собой тромбоземболические последствия в послеродовом периоде и повышает риск развития ДВС – синдрома.

Причины сознательного откладывания беременности

Несмотря на понимание рисков беременности в позднем возрасте, женщины все равно выбирают рожать не в самый благоприятный период для организма. Это можно объяснить потребностью в получении образования, карьеры, финансовой независимости, профессионального роста и более высокого социального статуса, страхом в лице изменения привычного уклада жизни. А также причинами более поздней беременности может служить проблемы с зачатием ребенка, в связи с негативным влиянием факторов окружающей среды на фертильную способность мужчины и женщины.

Заключение:

В этом литературном обзоре были проанализированы основные патофизиологические механизмы репродуктивного старения женщины, протекания беременности в позднем фертильном возрасте, риски и исходы гестации.

Выводы:

Пожилой возраст матери является фактором риска развития гестационного сахарного диабета, гестационной гипертензии, преэклампсии, врожденных аномалий развития и родовых травм у ребенка, самопроизвольных поздних преждевременных родов и кесарева сечения с потенциальными неблагоприятными последствиями. Но на высокий на довольно высокие риски, благодаря достижениям медицины и адекватному подходу к планированию беременности можно существенно снизить риски негативных исходов и облегчить этот период в жизни женщины.

1. Fuchs F. et al. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study //PloS one. – 2018. – Т. 13. – №. 1. – С. e0191002.
2. Stoop D. From fresh heterologous oocyte donation to autologous oocyte banking //Facts, views & vision in ObGyn. – 2012. – Т. 4. – №. 4. – С. 271.
3. Kenny L. C. et al. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort //PloS one. – 2013. – Т. 8. – №. 2. – С. e56583
4. Fritz R., Jindal S. Reproductive aging and elective fertility preservation //Journal of ovarian research. – 2018. – Т. 11. – №. 1. – С. 66.
5. Krajnik K. et al. Oogenesis in women: from molecular regulatory pathways and maternal age to stem cells //International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Т. 24. – №. 7. – С. 6837.
6. Djahanbakhch O., Ezzati M., Zosmer A. Reproductive ageing in women //The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. – 2007. – Т. 211. – №. 2. – С. 219-231.
7. Li L. et al. Exposure to diethylhexyl phthalate (DEHP) results in a heritable modification of imprint genes DNA methylation in mouse oocytes //Molecular biology reports. – 2014. – Т. 41. – С. 1227-1235.
8. Ge Z. J. et al. Maternal diabetes causes alterations of DNA methylation statuses of some imprinted genes in murine oocytes //Biology of reproduction. – 2013. – Т. 88. – №. 5. – С. 117, 1-9.
9. Moradinazar M. et al. Lifetime prevalence of abortion and risk factors in women: evidence from a cohort study //Journal of pregnancy. – 2020. – Т. 2020.

10. Ata B., Kalafat E., Somigliana E. A new definition of recurrent implantation failure on the basis of anticipated blastocyst aneuploidy rates across female age //Fertility and sterility. – 2021. – Т. 116. – №. 5. – С. 1320-1327.
11. Mikwar M., MacFarlane A. J., Marchetti F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age //Mutation Research/Reviews in Mutation Research. – 2020. – Т. 785. – С. 108320.
12. Ma J. Y. et al. Why is oocyte aneuploidy increased with maternal aging? //Journal of genetics and genomics. – 2020. – Т. 47. – №. 11. – С. 659-671.
13. Webster A., Schuh M. Mechanisms of aneuploidy in human eggs //Trends in cell biology. – 2017. – Т. 27. – №. 1. – С. 55-68.
14. Nguyen A. L., Schindler K. Specialize and divide (twice): functions of three aurora kinase homologs in mammalian oocyte meiotic maturation //Trends in Genetics. – 2017. – Т. 33. – №. 5. – С. 349-363.
15. Klaasen S. J., Kops G. J. P. L. Chromosome inequality: causes and consequences of non-random segregation errors in mitosis and meiosis //Cells. – 2022. – Т. 11. – №. 22. – С.
16. Pasquariello R. et al. Alterations in oocyte mitochondrial number and function are related to spindle defects and occur with maternal aging in mice and humans //Biology of Reproduction. – 2019. – Т. 100. – №. 4. – С. 971-981.
17. Duncan F. E. et al. Age-associated dysregulation of protein metabolism in the mammalian oocyte //Aging cell. – 2017. – Т. 16. – №. 6. – С. 1381-1393.
18. Duncan F. E. et al. Age-associated dysregulation of protein metabolism in the mammalian oocyte //Aging cell. – 2017. – Т. 16. – №. 6. – С. 1381-1393.
19. Statistisches Bundesamt (Wiesbaden) Destatis. (last accessed on 9 June 2015)
20. Statistisches Bundesamt (Bonn) Gesundheitsberichterstattung des Bundes. (last accessed on 9 June 2015)
21. Cavazos-Rehg P. A. et al. Maternal age and risk of labor and delivery complications //Maternal and child health journal. – 2015. – Т. 19. – С. 1202-1211.
22. Walker A. R., Waites B. T., Caughey A. B. The impact of extremes of maternal age on maternal and neonatal pregnancy outcomes in women with pregestational diabetes mellitus //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2020. – Т. 33. – №. 3. – С. 437-441.
23. Malha L., Podymow T., August P. Hypertension in pregnancy //Hypertension. – Elsevier, 2024. – С. 501-517.
24. Battarbee A. N. et al. Chronic hypertension in pregnancy //American journal of obstetrics and gynecology. – 2020. – Т. 222. – №. 6. – С. 532-541.
25. Nzelu D. et al. Severe hypertension, preeclampsia and small for gestational age in women with chronic hypertension diagnosed before and during pregnancy //Pregnancy Hypertension. – 2018. – Т. 14. – С. 200-204.
26. Staff A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update //Journal of reproductive immunology. – 2019. – Т. 134. – С. 1-10.
27. Gyselaers W. Preeclampsia is a syndrome with a cascade of pathophysiologic events //Journal of clinical medicine. – 2020. – Т. 9. – №. 7. – С. 2245.
28. Kalapotharakos G. et al. Plasma heme scavengers alpha-1-microglobulin and hemopexin as biomarkers in high-risk pregnancies //Frontiers in Physiology. – 2019. – Т. 10. – С. 300.
29. Apicella C. et al. The role of epigenetics in placental development and the etiology of preeclampsia //International journal of molecular sciences. – 2019. – Т. 20. – №. 11. – С. 2837.
30. Pramana C. et al. Maternal characteristics and perinatal outcomes in women with severe preeclampsia //Syst Rev Pharm. – 2020. – Т. 11. – №. 11. – С. 549-53.
31. Sharma A. K. et al. Deep insight of the pathophysiology of gestational diabetes mellitus //Cells. – 2022. – Т. 11. – №. 17. – С. 2672.
32. Egan A. M., Dow M. L., Vella A. A review of the pathophysiology and management of diabetes in pregnancy //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 2020. – Т. 95. – №. 12. – С. 2734-2746.
33. Goyal A. et al. American diabetes association “standards of medical care—2020 for gestational diabetes mellitus”: a critical Appraisal //Diabetes Therapy. – 2020. – Т. 11. – С. 1639-1644.
34. Piotrowska K. et al. Physical activity as a modern intervention in the fight against obesity-related inflammation in type 2 diabetes mellitus and gestational diabetes //Antioxidants. – 2023. – Т. 12. – №. 8. – С. 1488.
35. Al-Mansoori L. et al. Role of inflammatory cytokines, growth factors and adipokines in adipogenesis and insulin resistance //Inflammation. – 2022. – С. 1-14.
36. Mahat R. K. et al. Cross-sectional correlates of oxidative stress and inflammation with glucose intolerance in prediabetes //Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2019. – Т. 13. – №. 1. – С. 616-621.
37. Olmos-Ortiz A. et al. Immunoendocrine dysregulation during gestational diabetes mellitus: The central role of the placenta //International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Т. 22. – №. 15. – С. 8087.
38. McIntyre H. D. et al. Gestational diabetes mellitus //Nature reviews Disease primers. – 2019. – Т. 5. – №. 1. – С. 47.
39. Kahveci B. et al. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies //BMC pregnancy and childbirth. – 2018. – Т. 18. – С. 1-7.
40. Masciullo L. et al. Caesarean section on maternal request: An Italian comparative study on patients’ characteristics, pregnancy outcomes and guidelines overview //International journal of environmental research and public health. – 2020. – Т. 17. – №. 13. – С. 4665.
41. Burke C., Allen R. Complications of cesarean birth: clinical recommendations for prevention and management //MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing. – 2020. – Т. 45. – №. 2. – С. 92-99.

42. Al Yassen A. Q., Al-Asadi J. N., Khalaf S. K. The role of Caesarean section in childhood asthma //Malaysian family physician: the official journal of the Academy of Family Physicians of Malaysia. – 2019. – Т. 14. – №. 3. – С. 10.
43. Zazara D. E. et al. Fetal lung growth predicts the risk for early-life respiratory infections and childhood asthma //World Journal of Pediatrics. – 2024. – С. 1-15.
44. Norris J. M., Johnson R. K., Stene L. C. Type 1 diabetes—early life origins and changing epidemiology //The lancet Diabetes & endocrinology. – 2020. – Т. 8. – №. 3. – С. 226-238.
45. Hill A. J. et al. Trajectories of pelvic floor symptoms and support after vaginal delivery in primiparous women between third trimester and 1 year postpartum //Urogynecology. – 2021. – Т. 27. – №. 8. – С. 507-513.
46. Yoshida M. et al. Pelvic floor function and advanced maternal age at first vaginal delivery. – 2013.
47. Паскарь С. С., Калугина А. С. Современные тенденции позднего материнства //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18. – №. 3. – С. 9-12.

Крохалев А.В.², Лазарев А.Ю.², Фертикова Н.С.¹, Вилкова И.В.¹
Рассмотрение биохимических основ изменения уровня тромбоцитов у пациентов
перенесших интрамедуллярный остеосинтез бедренной кости

¹Уральский государственный медицинский университет

²ГАУЗ СО ЦСВМП УИТО им. В.Д. Чаклина

(Россия, Екатеринбург)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-601

Аннотация

В статье рассматривается биохимический аспект изменения уровня тромбоцитов в сыворотке крови в послеоперационном периоде при проведении интрамедуллярного остеосинтеза бедренной кости. Исследование результатов анализов показывает снижение уровня тромбоцитов в послеоперационном периоде. Статистический анализ выявляет прямую положительную зависимость между снижением показателей в результате оперативного вмешательства.

Ключевые слова: тромбоциты, биохимия крови, интрамедуллярный остеосинтез, бедренная кость.

Abstract

The article discusses the biochemical aspect of changes in the level of platelets in the blood serum in the postoperative period during intramedullary osteosynthesis of the femur. A study of test results shows a decrease in platelet levels in the postoperative period. Statistical analysis reveals a direct positive relationship between the decrease in indicators as a result of surgery.

Keywords: platelets, blood biochemistry, intramedullary osteosynthesis, femur.

Введение.

Одним из основных методов лечения переломов костей является остеосинтез. Мунин А. О. и Нехорошева А. отмечают, что целью данного метода является создание стабильной фиксации отломков кости в правильном положении с сохранением функциональной оси травмированного сегмента, стабилизация зоны перелома до его полного сращения. Среди способов проведения такой операции при диафизарных переломах «золотым стандартом» является закрытый интрамедуллярный остеосинтез с блокированием. Особенно часто он применяется в лечении диафизарных переломов бедренной кости и сочетает в себе преимущества оперативного и консервативного методов лечения [4, с. 1].

Интрамедуллярный остеосинтез проводится с помощью стержней – общепринятый и широко применяемый способ соединения и фиксации отломков. Только для остеосинтеза бедренной кости предложено более 20 моделей стержней. Так же существует много приемов для их введения и установки. В отечественной литературе первое сообщение о применении титана для остеосинтеза в клинике принадлежит проф. Н. К. Митюнину [2, с. 92-95].

Переломы длинных костей конечностей занимают первые места среди полученных пациентами травм в статистике последних десятилетий. Данные из различных литературных

источников позволяют оценить частоту возникновения таких травм от 24,7% до 49,8% от всех травм опорно-двигательного аппарата. На основании анализа результатов научных источников установлено, что для большинства пациентов с такими травмами оптимальные условия для успешного сращения отломков костей является использование хирургических методик фиксации. Самым популярным и эффективным среди всех методов хирургического лечения стал внутренний остеосинтез [1, с. 18].

В одном из исследований Тихилова Р.М. и др. посвященных проблеме применения интрамедуллярного остеосинтеза были проанализированы результаты лечения 1605 пациентов с переломами длинных костей конечностей. Статистические показатели говорят о том, что внутренняя фиксация методом интрамедуллярного остеосинтеза не только превалировала среди других вмешательств, но и набрала популярность [1, с. 18].

Исследование, проведенное Аранович А. М., Трофимовой Е. В., и Базарным В. В. показало отсутствие различий в количестве тромбоцитов в крови на всех этапах лечения (как до проведения остеосинтеза, так и в постоперационном периоде). При этом было зафиксировано изменение их функциональной активности, связанное с оперативным вмешательством. В постоперационном периоде наблюдалось повышение спонтанной и 0,5 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, однако данные значения возвращались к дооперационным на 10-14 день после вмешательства [3, с. 2].

В связи с изложенным материалом по известным исследованиям, гипотезой для проведения данного исследования стало предположение об изменении уровня тромбоцитов в сыворотке крови в постоперационном периоде вследствие активации механизмов регенерации послеоперационных ран и образовании тромбов в местах рассечения тканей.

Цель исследования — проанализировать показатели изменения тромбоцитов в крови пациентов при проведении оперативного вмешательства путём интрамедуллярного остеосинтеза в дооперационном и послеоперационном периодах.

Материалы и методы исследования.

В качестве материала исследования были взяты показатели тромбоцитов в сыворотке крови (по результатам проведения анализа с помощью анализатора Swelab Alfa, производитель Boule Medical AB, Швейцария, реактивы - изотонический разбавитель Swelab AlfaTon и гемолизирующий реагент Swelab AlfaLyze, производитель Boule Medical AB, Швейцария) в до- и послеоперационном периоде у пациентов, проходивших лечение в ГАУЗ СО ЦСВМП УИТО им. В.Д. Чаклина г. Екатеринбург. Исследование проходило при участии врача-травматолога-ортопеда, кандидата медицинских наук Лазарева Александра Юрьевича. Всего в выборку попали 50 пациентов, перенесших лечение перелома диафиза бедренной кости с помощью оперативного вмешательства. Данные были получены в соответствии с добровольным согласием пациентов и представлены в статье анонимно. Методом исследования стал сравнительный анализ показателей до и после проведения оперативного вмешательства интрамедуллярного остеосинтеза перелома диафиза бедренной кости, статистический анализ обработан с помощью программы Microsoft Office Excel 2016.

Результаты.

Полученные нами данные анализов крови пациентов были помещены нами в сводную таблицу, по показателям посчитаны средние значения тромбоцитов пациентов, рассчитан коэффициент корреляции и сделан график корреляционного рассеивания показателей. Стоит отметить, что у 15 (30%) пациентов тромбоциты были повышены после оперативного вмешательства, а у 35 (70%) наблюдалось пониженное значение тромбоцитов. Среднее значение понижения уровня тромбоцитов в сыворотке крови составило 24,56 10⁹/литр единиц. В Таблице 1 представлены сводные данные и анализ динамики содержания тромбоцитов крови.

Таблица 1

<i>№ пациента</i>	<i>Тромбоциты(PLT) до оперативного лечения(10^9/литр)</i>	<i>Тромбоциты(PLT) после оперативного лечения(10^9/литр)</i>	<i>Динамика</i>
1	321	293	-28
2	269	273	4
3	301	238	-63
4	289	257	-32
5	172	257	85
6	223	218	-5
7	258	227	-31
8	235	107	-128
9	172	113	-59
10	299	218	-81
11	264	266	2
12	264	241	-23
13	205	282	77
14	272	215	-57
15	243	197	-46
16	190	196	6
17	322	328	6
18	452	268	-184
19	193	175	-18
20	270	217	-53
21	243	183	-60
22	140	124	-16
23	214	211	-3
24	327	230	-97
25	171	154	-17
26	315	271	-44
27	255	301	46
28	298	230	-68
29	198	141	-57
30	183	172	-11
31	173	131	-42
32	280	286	6
33	311	313	2
34	119	117	-2
35	274	304	30
36	230	240	10
37	209	201	-8

38	219	231	12
39	175	190	15
40	207	194	-13
41	188	175	-13
42	236	254	18
43	255	209	-46
44	525	459	-66
45	223	183	-40
46	409	395	-14
47	328	252	-76
48	292	299	7
49	333	310	-23
50	202	172	-30
Среднее значение	254,92	230,36	-24,56

Кроме того, была выявлена достоверная умеренная корреляция, которая составила $r=0,8$ при анализе изменений по выборке. Это позволяет судить о высокой взаимосвязи изменения тромбоцитов у пациентов перенесших оперативное лечение бедренной кости с помощью закрытого интростимуляционного остеосинтеза. В Графике 1 можно увидеть графическое изображение облака рассеивания, показывающее обнаруженную корреляцию.

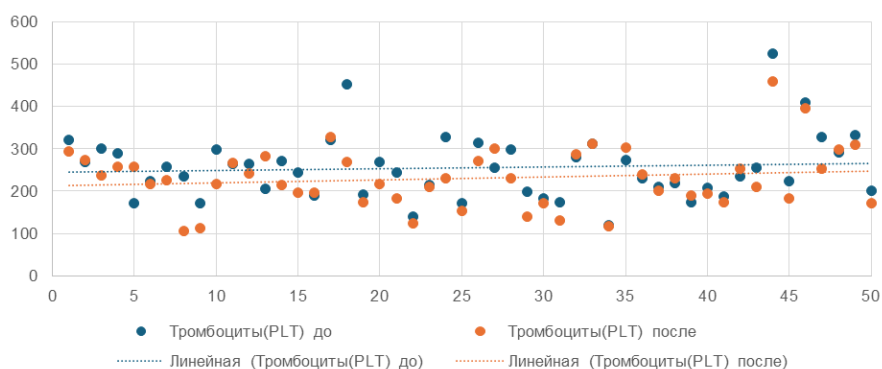


Рисунок 1. Корреляционное рассеивание показателей до и после операции.

Выводы.

Таким образом в ходе проведения сравнительного анализа мы смогли выявить прямую зависимость снижения уровня тромбоцитов в сыворотке крови в 70% от общего объема выборки пациентов. В большинстве обозреваемых статей на тему изменения показателей тромбоцитов авторы отмечали отсутствие изменений уровня тромбоцитов в крови, что противоречит полученным нами результатам. В результате статистической обработки корреляция составила $r=0,8$, что указывает на прямую зависимость изменения уровня тромбоцитов от оперативного вмешательства. Это позволяет судить о высокой взаимосвязи изменения тромбоцитов у пациентов перенесших оперативное лечение бедренной кости с помощью закрытого интростимуляционного остеосинтеза. Наше исследование подтверждается статьей Власова А. П., Митрошина А. Н., Шевалаева Г. А., Исаева О. Н., Алмакаева Р. Р., в которой рассматривался фактор возникновения интоксикации организма в следствии попадания в кровотоки элементов костной и жировой тканей, в ответ на которое возникала реакция мобилизации иммунитета и возрастания содержания тромбоцитов в крови в

дооперационном периоде. После проведения оперативного вмешательства интоксикация понижалась, в след за чем снижался и уровень тромбоцитов[5]. Исходя из противоречивости информации требуется более детальное изучение данного вопроса.

1. Тихилов Р. М., Беленький И. Г., Кутянов Д. И. Современное состояние проблемы использования внутреннего остеосинтеза при лечении пострадавших с переломами длинных костей конечностей в условиях городского многопрофильного стационара российского мегаполиса / Р. М. Тихилов, И.Г. Беленкий, Д.И. Кутянов // Травматология и ортопедия России. 2012. №4. [Электронный ресурс]: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-problemy-ispolzovaniya-vnutrennego-osteosinteza-pri-lechenii-postradavshih-s-perelomami-dlinnyh-kostey>
2. Травматология и ортопедия / Руководство для врачей. Т65 В 3 томах. Т. 2 / Под ред. Ю. Г. Шапошникова. — М.: Медицина, 1997. — 592 с: ил. ISBN 5-225-02669-9) 92-94
3. Аранович А. М., Трофимова Е. В., Базарный В. В. Характеристика системы гемостаза при дистракционном остеосинтезе / А.М. Аранович, Е.В. Трофимова, В.В. Базарный // Гений ортопедии. 2004. №4. [Электронный ресурс]: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-sistemy-gemostaza-pri-distraktsionnom-osteosinteze>
4. Мунин А. О., Нехорошева А. Интрамедуллярный остеосинтез бедренной кости блокируемым стержнем / А. О. Мунин, А. Нехорошева // БМИК. 2013. №2. [Электронный ресурс]: <https://cyberleninka.ru/article/n/intramedullarnyy-osteosintez-bedrennoy-kosti-blokiruemy-m-sterzhnem>
5. Власов А. П., Митрошин А. Н., Шевалаев Г. А., Исаев О. Н., Алмакаев Р. Р. РАССТРОЙСТВА ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАМИ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ / А.П. Власов, А.Н. Митрошин, Г.А. Шевалаев, О.Н. Исаев, Р.Р. Алмакаев // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6.; [Электронный ресурс]: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=7385>

Кубанычова А.К., Сатыбалдиев Д.С., Абдыраева Б.Р., Турусбекова А.К., Тайкараева А.И., Омурзак О.Ж., Мухаммадзиё В.

Эпидемиологическая характеристика бруцеллеза в г. Ош Кыргызской Республики

Ошский государственный университет.

(Кыргызстан, Ош)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-602

Аннотация

Несмотря на проводимые профилактические меры, за последние годы заболеваемость бруцеллезом не стабильная и отмечаются снижения и повышения заболеваемости. Высокая заболеваемость бруцеллезом отмечена в следующих регионах: Чон Алайском районе (40%), на втором месте Карасуйский район(21%) и на третьем месте Кара Кульджинский район (10%) и г. Ош (11%). Самая высокая заболеваемость бруцеллезом в возрасте 30 лет и выше, что составляет 58%, второе место занимают возраст 20-29 лет, а также дети от 6-14 лет - по 16%, на третьем месте возраст 15-19 лет и составляют 9 %. Анализируя источники заболевания, выявили, что основным источником бруцеллеза является крупный рогатый скот (32,5%), и у 41% пациентов при эпидемиологическом исследовании не выявлены источники инфекции, что указывает на недостаточное проведение работы в очагах по выявлению и ликвидации источников инфекции бруцеллеза. Проводится взаимоинформация между ветеринарной и медицинскими службами о случаях заболевания бруцеллезом, как человека, так и животных. При выявлении случая бруцеллеза проводится комплекс противозoonотических и противозoonотических мероприятий. Статистика проведенных серологических обследований показывает, что выявление среди животных источника инфекции на недостаточном уровне, который в последствии приводит к неблагоприятной эпизоотической обстановке бруцеллеза по области.

Ключевые слова: бруцеллез, заболеваемость, мелкий рогатый скот, крупный рогатый скот.

Abstract

Despite the preventive measures taken, in recent years the incidence of brucellosis has not been stable and there have been decreases and increases in incidence. A high incidence of brucellosis was noted in the following regions: Chon Alai district (40%), in second place is Karasu district (21%) and in third place is Kara-Kuldzha district (10%) and Osh city (11%). The highest incidence of brucellosis is at the age of 30 years and above, which is 58%, the second place is occupied by the age of 20-29 years, as well as children from 6-14 years old - 16% each, the third place is occupied by the age of 15-19 years and constitutes 9%. Analyzing the sources of the disease, it was revealed that the main source of brucellosis is cattle (32.5%), and in 41% of patients, an epidemiological study did not identify sources of infection, which indicates insufficient work in the foci to identify and eliminate the sources of brucellosis infection.

Keywords: brucellosis, morbidity, small livestock, cattle.

Актуальность.

В свете недавних событий, связанных с мировыми эпидемиологическими вызовами, особенно актуальным становится изучение заболеваний, таких как бруцеллез. В наше время борьба с инфекционными заболеваниями остается одним из ключевых направлений в общественном здравоохранении. Среди таких заболеваний особое внимание заслуживает бруцеллез, вызываемый бактериями рода *Brucella*. Этот патоген является причиной серьезных заболеваний у человека и скота, что вносит существенный негативный эффект на здоровье населения и экономику стран. В свете такой значимости актуальным становится изучение эпидемиологических особенностей бруцеллеза, как в мировом масштабе, так и на уровне конкретных регионов. Бруцеллез представляет собой важную проблему общественного здравоохранения как в мире в целом, так и в конкретных регионах, включая Кыргызстан. В данной статье мы рассмотрим эпидемиологическую характеристику бруцеллеза в Ошской области Республики Кыргызстан. В данной статье Мы рассмотрим основные аспекты эпидемиологии этого заболевания, включая его распространение, факторы риска

По заболеваемости бруцеллезом лидирующее место среди стран СНГ занимает Кыргызстан. Ежегодно диагностировалось свыше 3 тыс. случаев заболевания среди людей. В последние годы наблюдалась существенная положительная динамика эпидемиологического процесса. Так, в 2007 году в КР зарегистрировано 4035 случаев бруцеллеза, а в 2010- 3977, в 2015-это статистика снизилась в 1,5 раза.

Эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу в республике продолжает оставаться неблагоприятной. За последние 10 лет в г. Ош и Ошской области переболело 2358 человек, из них 80% составляют лица трудоспособного возраста. Все чаще встречаются случаи бруцеллеза семейного характера и среди детей до 14 лет.

Однако, за последние 10 лет отмечается снижение заболеваемости по всей республике, в том числе и по Ошской области. Обострение инфекционного процесса и склонность к хронизации нередко приводят к стойкой утрате трудоспособности и инвалидности, что определяет значительный экономический ущерб стране.

Цели.

Провести оценку распространенности бруцеллеза в г.Ош и Ошской области и тенденции их развития в современный период. Анализ данных по бруцеллезу за период 2010-2020гг.

Методы исследования:

Было проведено ретроспективное исследование по заболеваемости бруцеллеза по г. Ош и Ошской области (далее Ошской области) с 2010-2020 гг. Для данной работы использовались результаты Ошского областного центра профилактики заболеваемости санитарно – эпидемиологического надзора, а именно месячные и годовые отчетные формы.

Результаты и их обсуждение

Заболеваемость бруцеллезом в 2010-2022 период:

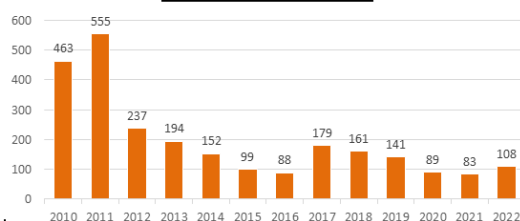


Рисунок 1.

При многолетнем анализе эпидемиологической ситуации бруцеллеза выявлено в 2016 году уменьшение заболеваемости в 5 раз по сравнению с 2010 годом. В 2017 году вновь повышается заболеваемость в 2 раза с постепенным снижением в 2020 году.

Процентное соотношение заболевших бруцеллезом по районам за период 2010-2022 гг:

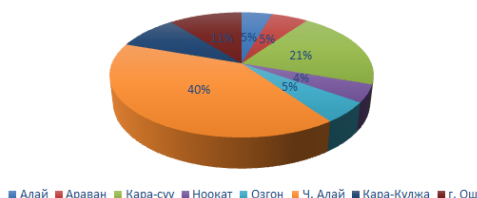


Рисунок 2.

При анализе заболеваемости по регионам Ошской области самая высокая заболеваемость отмечается в Чон Алайском районе (40%), на втором месте Карасуйский район(21%) и на третьем месте Кара Кульджинский район (10%) и г. Ош (11%) В г. Ош отмечаются случаи бруцеллеза у лиц, живущих на пригородных участках, которые занимаются животноводством

Статистика по обращаемости заболевших за медицинской помощью:

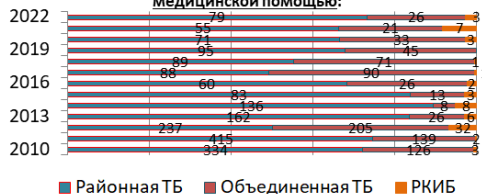


Рисунок 3.

Основная часть пациентов обращаются в территориальные районные лечебно-профилактические учреждения, и тяжелые больные направляются в областные больницы и Республиканскую инфекционную больницу.

Процентное соотношение заболевших по полу:

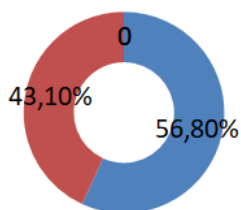


Рисунок 4.

Заболеваемость бруцеллезом выше у мужчин и составляет 56,8%, а женщин 43,1%

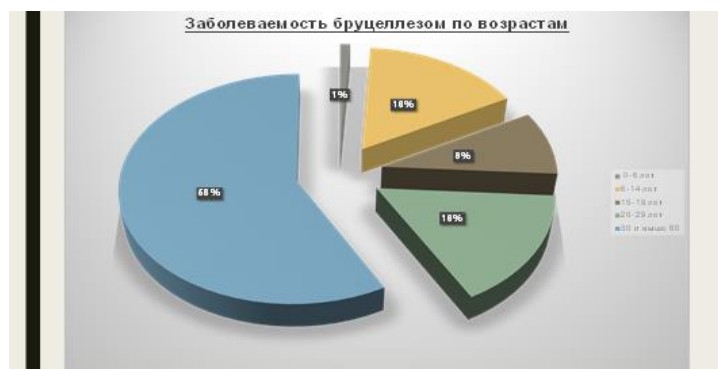


Рисунок 5.

Самая высокая заболеваемость бруцеллезом в возрасте 30 лет и выше, что составляет 58%, второе место занимают возраст 20-29 лет, а также дети от 6-14 лет - по 16%, на третьем месте возраст 15-19 лет и составляют 9 %.

Среди детей школьного возраста отмечается высокая заболеваемость бруцеллезом, из-за того, что дети привлекаются к уходу за животными.

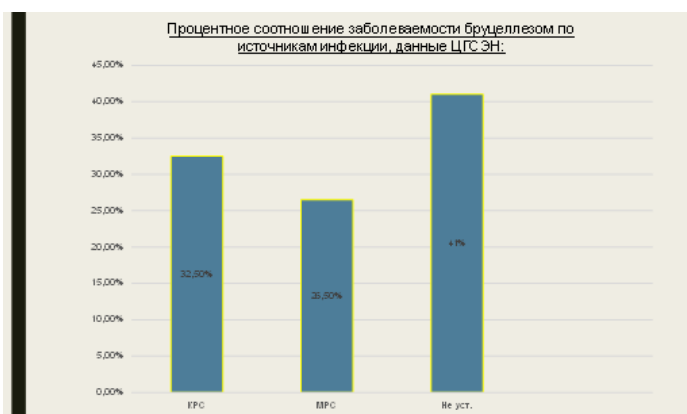


Рисунок 6.

Анализируя источники заболевания, выявили, что основным источником бруцеллеза является крупный рогатый скот (32,5%), и у 41% пациентов при эпидемиологическом исследовании не выявлены источники инфекции, что указывает на недостаточное проведение работы в очагах по выявлению и ликвидации источников инфекции бруцеллеза. Высокий процент заражения крупным рогатым скотом объясняется тем, что, к сожалению отмечается бесконтрольная реализация молочных продуктов частными лицами непосредственно на улицах без соответствующих лабораторных исследований определяющих качество.



Рисунок 7.

Так как бруцеллез является зоонозной инфекцией проводится взаимноинформация между ветеринарной и медицинскими службами о случаях заболевания бруцеллезом, как человека, так и животных. Статистика проведенных серологических обследований показывает, что выявление среди животных источника инфекции на недостаточном уровне, который в последствии приводит к неблагоприятной эпизоотической обстановке бруцеллеза по области. При выявлении случая бруцеллеза проводится комплекс противоэпидемических и противоэпизоотических мероприятий.

Выводы:

Несмотря на проводимые профилактические меры, за последние годы заболеваемость бруцеллезом не стабильная и отмечаются снижения и повышения заболеваемости ;

Высокая заболеваемость бруцеллезом отмечена в следующих регионах: Чон Алайском районе (40%), на втором месте Карасуйский район(21%) и на третьем месте Кара Кульджинский район (10%) и г. Ош (11%).

Самая высокая заболеваемость бруцеллезом в возрасте 30 лет и выше, что составляет 58%, второе место занимают возраст 20-29 лет, а также дети от 6-14 лет - по 16%, на третьем месте возраст 15-19 лет и составляют 9 %.

Анализируя источники заболевания, выявили, что основным источником бруцеллеза является крупный рогатый скот (32,5%), и у 41% пациентов при эпидемиологическом исследовании не выявлены источники инфекции, что указывает на недостаточное проведение работы в очагах по выявлению и ликвидации источников инфекции бруцеллеза.

проводится взаимноинформация между ветеринарной и медицинскими службами о случаях заболевания бруцеллезом, как человека, так и животных. При выявлении случая бруцеллеза проводится комплекс противоэпидемических и противоэпизоотических мероприятий. Статистика проведенных серологических обследований показывает, что выявление среди животных источника инфекции на недостаточном уровне, который в последствии приводит к неблагоприятной эпизоотической обстановке бруцеллеза по области.

1. Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, Zinsstag J. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2012 May;6(12):e1929. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001929
2. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. The Lancet Infectious Diseases. 2006 Mar;6(2):91-9. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70382-6
3. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. The Lancet Infectious Diseases. 2006 Mar;6(2):91-9. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70382-6
4. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. The Lancet Infectious Diseases. 2006 Mar;6(2):91-9. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70382-6
5. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. The Lancet Infectious Diseases. 2006 Mar;6(2):91-9. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70382-6
6. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. The Lancet Infectious Diseases. 2006 Mar;6(2):91-9. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70382-6
7. Минздрав РК. Бруцеллез: Руководство для врачей. Бишкек, Кыргызстан: Министерство здравоохранения Кыргызской Республики; 2017.
8. Абдуллаев АБ, Тоибаева РК, Новичкова ЕА, Лютофуллина ГЗ. Эпидемиология и клиника бруцеллеза в Кыргызской Республике. Проблемы освоения недр и рационального использования минерально-сырьевых ресурсов. 2019;3(623):144-50.
9. Джумабаева Э, Мирзаева Л, Тищенко А. Анализ эпидемиологических данных по бруцеллезу в Кыргызстане. Здоровье и образование в XXI веке. 2020;22(1):104-9.

Куделько П.А., Капралов А.И., Фертикова Н.С., Даниловцева А.В.

Изменение показателей натрия и калия при COVID-19

*Уральский государственный медицинский университет
(Россия, Екатеринбург)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-603

Аннотация

Данная статья посвящена исследованию изменения электролитного дисбаланса натрия и калия у пациентов с COVID-19, который может быть причиной нарушения функций многих

систем органов, что приводит к серьёзным нарушениям гомеостаза и кислотно-основного состояния. В работе проведён анализ электролитов пациентов при поступлении в стационар в момент обострения и при выписке, рассчитаны средние значения и коэффициент корреляции, который указывает на прямую зависимость изменения калия и натрия при данном заболевании.

Ключевые слова: COVID-19, калий, натрий, электролитный дисбаланс.

Abstract

This article is devoted to the study of changes in electrolyte imbalance of sodium and potassium in patients with covid-19, which can cause dysfunction of many organ systems, leading to serious disturbances in homeostasis and acid-base status. The work analyzed the electrolytes of patients upon admission to the hospital at the time of exacerbation and upon discharge, calculated the average values and correlation coefficient, which indicates a direct relationship between changes in potassium and sodium in this disease.

Keywords: COVID-19, potassium, sodium, electrolyte imbalance.

Введение

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) является причиной острого респираторного заболевания. COVID-19 официально внесён в список опасных заболеваний. Коронавирусная инфекция зафиксирована во всех регионах России, так, например, на 10 сентября 2022 года число официально зарегистрированных в России случаев заболевания впервые превысило 20 млн человек [1].

Рассматривая специфику заражения данным возбудителем, следует отметить, что вирус заражает хозяина путем связывания с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Из-за наличия рецепторов ACE2 в почках и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) у пациентов могут наблюдаться повреждения почек и желудочно-кишечного тракта, вызванные вирусом, которые способны вызывать острые состояния, такие как острое повреждение почек (ОПП) и проблемы с пищеварением у пациента. Одним из осложнений поражения почек и желудочно-кишечного тракта при COVID-19 являются нарушения водно-электролитного баланса. Наиболее распространенными из этих нарушений являются гипонатриемия, гипернатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипохлоремия, гиперволемия и гиповолемия, которые при отсутствии лечения вызывают множество проблем у пациентов. Нарушения водно-электролитного баланса чаще встречаются у госпитализированных пациентов и пациентов, получающих интенсивную терапию. Изменения уровня жидкости и электролитов могут быть показателем прогрессирования заболевания и оценки эффективности лечения [2]. Кроме того, по мнению Бубновой М.Г., Аронова Д.М., электролитный дисбаланс является одним из ключевых патофизиологических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний при COVID-19: при тяжёлом течении вызывает тахикардию [3, с.692].

Согласно данным литературных источников, у пациентов с COVID-19 предполагают избыточную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). При проникновении коронавируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени посредством АПФ2 уменьшается количество последнего на их поверхности, что сопровождается нарушением клиренса ангиотензина II и избыточной секрецией альдостерона и ведет к развитию гипокалиемии вследствие чрезмерного выведения калия почками [4, с. 3]. Гипокалиемия увеличивает уязвимость к различным тахикардиям.

Во многих исследованиях сообщается, что COVID-19 всегда сопровождается электролитными нарушениями, имеющие два механизма развития. Первый вызывает потерю антагонизирующей функции ACE2 по отношению к классическому пути RAS и смещает баланс RAS в сторону пути ACE/Ang II. Ang II активирует AT1R, а AT1R индуцирует реабсорбцию натрия и воды почками. Кроме того, повышенный уровень альдостерона вызывает повышенную экскрецию калия с мочой. Второй механизм связан с тем, что SARS-CoV-2 может напрямую проникать в клетки почечных канальцев, вызывая дисфункцию канальцев. Известно, что эпителиальные клетки и подоциты проксимальных извитых канальцев коэкспрессируют

ACE2 и TMPRSS2 (мембрано-связанная сериновая протеаза). Доказано, что эти клетки подвержены вирусной инвазии. Следствием этих двух процессов является развитие гипокалиемии и гипонатриемии в плазме крови пациентов.

Гипокалиемия при COVID-19 преимущественно вызвана повышенной концентрацией альдостерона, что, в свою очередь, вызывает повышенную потерю калия с мочой. В раннем эпидемиологическом исследовании китайских учёных гипокалиемия ($\leq 3,5$ ммоль/л) присутствовала у 54 % (95 из 175) пациентов с COVID-19 при поступлении. В частности, 18 % пациентов имели тяжелую гипокалиемию (< 3 ммоль/л) и имели большие воспалительные индексы, такие как повышение лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка и креатинкиназы. При тяжелой форме COVID-19 активация классического пути RAS увеличивает уровень альдостерона, поэтому тяжесть заболевания связана со степенью ответа на заместительную терапию калия при гипокалиемии [Chen et al., 2020]. Гипокалиемия может вызвать желудочковую аритмию, которая является потенциально опасной для жизни [Croup et al., 2007].

Гипонатриемия является вторым наиболее частым нарушением электролитного баланса среди пациентов с COVID-19 и в основном вызывается синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH) [Aggarwal et al., 2020]. Гипонатриемия была связана с более тяжелыми случаями, требующими госпитализацию в отделение интенсивной терапии, при которых концентрация натрия в сыворотке продемонстрировала обратную корреляцию с ИЛ-6 [5, с. 57-58].

В рамках исследования с учётом вышеизложенной актуальности нами был проведён сравнительный анализ показателей натрия и калия у пациентов с ковид-19.

Цель исследования - определить взаимосвязь изменения показателей натрия и калия у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы исследования

На базе медицинского центра «Здоровье 365» г. Екатеринбург при участии врача сердечно-сосудистого хирурга Капралова Алексея Игоревича проведено кросс-секционное исследование пациентов с COVID-19. В исследовании была взята выборка из 40 пациентов, у большей части которых отмечалось понижение показателей натрия и калия. Пациенты дали добровольное согласие на обработку данных. Был проведен статистический сбор данных с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Office Excel 2010. Результаты анализов были помещены нами в таблицу, по которой рассчитали среднее значение, коэффициент корреляции и межквартильный размах.

Обсуждение и результаты

По табличным показателям 40 пациентов нами были высчитаны средние значения натрия и калия в момент поступления в стационар и при выписке после получения лечения. Средние значения натрия в момент обострения болезни при госпитализации составили 136,4 ммоль/л, а после лечения-139, 8 ммоль/л, что представлено на рисунке 1.

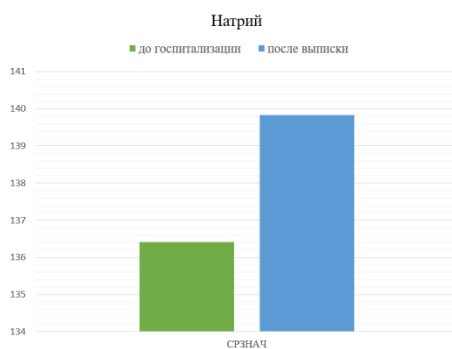


Рисунок 1 Показатели средних значений натрия у пациентов (ммоль/л).

Расчёт средних значений показателей калия составил до лечения в момент обострения COVID-19 4,13 ммоль/л, после госпитального лечения-4,75 ммоль/л, как показано на рисунке 2.

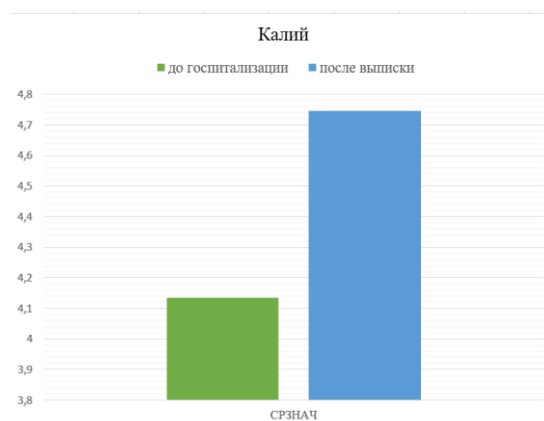


Рисунок 2 Показатели средних значений калия у пациентов (ммоль/л).

Рассчитанный коэффициент корреляции по натрию составил $r=0,64$, что показывает прямую заметную связь повышения натрия в результате лечения.

Посредством расчёта коэффициента корреляции калия, составившего $r=0,61$, была выявлена прямая достоверная взаимосвязь между повышением показателей калия и выздоровления в результате лечения COVID-19.

Полученные в результате статистического анализа коэффициенты корреляции позволяют утверждать, что наблюдается прямая зависимость между изменениями вышеуказанных показателей при течении COVID-19. Поэтому для избежания медицинских рисков, связанных с гипонатриемией и гипокалиемией пациентов, при постановке данного инфекционного диагноза следует обращать внимание на изменения натрия и калия в плазме крови, которые могут привести к последствиям осложнений сердечно-сосудистой системы и водно-электролитного баланса.

1. ФГБУ «Редакция «Российской газеты». [Электронный ресурс]: <https://rg.ru/2022/09/10/v-rossii-s-nachala-randemii-vyivleno-bolee-20-mln-slucaev-zarazheniia-covid.html>
2. Пурфридони М., Аббасия С.М., Шафаи Ф., Разавиян Дж., Хейдари-Сурешджани Р. Нарушения водно-электролитного баланса при COVID-19 и их осложнения. Biomed Res 14 апреля 2021 г.; 2021: 6667047. doi: 10.1155/2021/6667047. PMID: 33937408; PMCID: PMC8060100.)
3. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. Пульмонология. 2020. № 30 (5). [с. 688–699].
4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, БИОХИМИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОЛИТНЫХ СДВИГОВ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ГОРОДЕ ХАБАРОВСК // Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн. Копачевская К.А. [и др.]. 2023. 7(100). URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/15666>
5. Вишнеvский В.И., Панина Ю.Н., Вишнеvский М.В. Влияние дефицита электролитов на нарушения ритма сердца на фоне новой коронавирусной инфекции. Актуальные проблемы медицины. 2022. № 45 (1). [с. 55–64].

Лунёва Е. А., Аносова С.Р., Трофимова С.С.

Особенности воздействия препаратов, улучшающих когнитивные функции, у студентов медицинского вуза

*ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко
(Россия, Воронеж)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-604

Аннотация

Статья посвящена анализу положительного влияния ноотропных препаратов на студентов медицинского университета, подверженных стрессовым факторам. Студенты часто

прибегают к применению ноотропов для улучшения когнитивных функций в условиях учебной нагрузки и стресса. Исследование направлено на определение условий, при которых эффекты ноотропных препаратов будут наиболее заметными. Подчеркивается важность осведомленности студентов о правильном применении данных препаратов, инструкциях к применению, показаниях и противопоказаниях. Отмечается, что эффективность препаратов выше у тех студентов, которые принимают ноотропы осознанно, после консультации с врачом, следуют инструкциям и ведут здоровый образ жизни. Главная мысль статьи заключается в том, что использование ноотропных препаратов может быть эффективным средством борьбы со стрессом и повышения учебной эффективности, однако необходимо правильное и обоснованное их применение.

Ключевые слова: ноотропные препараты, влияние, эффективность, студенты, механизм действия

Abstract

The article is devoted to the analysis of the positive effect of nootropic drugs on medical university students exposed to stress factors. Students often resort to the use of nootropics to improve cognitive functions in conditions of academic workload and stress. The study aims to determine the conditions under which the effects of nootropic drugs will be most noticeable. The importance of students' awareness of the correct use of these drugs, instructions for use, indications and contraindications is emphasized. It is noted that the effectiveness of drugs is higher in those students who take nootropics consciously, after consulting a doctor, follow instructions and lead a healthy lifestyle. The main idea of the article is that the use of nootropic drugs can be an effective means of combating stress and improving educational effectiveness, however, their correct and justified use is necessary.

Keywords : nootropic drugs, effect, effectiveness, students, mechanism of action

Актуальность

Студент медицинского университета постоянно подвержен влиянию внешних стрессовых факторов: высокая учебная нагрузка, отсутствие режима сна, неправильное питание, злоупотребление кофеином и т.д. Общая распространенность стресса среди студентов медицинского вуза в среднем составляет 54%. 54% студентов I курса и 55% студентов II курса страдают от стресса [1]. Все это не может не оказывать влияние как на общее самочувствие, так и на учебный процесс. Вследствие чего, многие студенты принимают различные препараты для стимуляции центральной нервной системы, мозговой деятельности, улучшения работы нейронных связей. К данным препаратам относятся ноотропные лекарственные средства (НС). О них многие знают, но намного меньше людей осведомлены о точном механизме их действия, инструкциях к применению, показаниях и противопоказаниях, что может сказаться на эффективности препарата. С помощью своего исследования мы хотели отследить при каких обстоятельствах положительные эффекты НС будут более заметны и в каких условиях не проявляться вообще. Данная статья поможет студентам (наиболее частые потребители НС) ознакомиться с группой этих препаратов, механизмов их действия и правильном применении.

Гипотеза исследования. Прием ноотропных препаратов наиболее эффективен после консультации врача, при соблюдении инструкций и в купе с комплексной терапией.

Объект исследования. Объектом исследования влияние ноотропных препаратов на успеваемость студентов.

Предмет исследования. Предметом исследования являлась группа студентов ВГМУ им. Н. Н. Бурденко со стоматологического и фармацевтического факультетов, принимающая ноотропные препараты.

Цель исследования. Изучение влияния ноотропных препаратов на общее самочувствие и работоспособность студентов медицинского вуза.

Задачи исследования:

1. Отбор группы студентов, принимающих ноотропные препараты.

2. Проведение опроса среди исследуемой группы о влиянии ноотропных препаратов на их общее самочувствие и работоспособность.
3. Оценка и обработка полученных с помощью анкетирования данных.
4. Формулировка выводов и практических рекомендаций.

Теоретическая значимость. В литературе довольно мало информации о действии этих препаратов. В этой статье изложены не только механизм действия, но и процентное соотношения частоты встречаемости всего перечня положительных эффектов НС.

Практическая значимость. Многие студенты, принимающие НС, принимают их на основе собственных ощущений или по рекомендациям знакомых, интернета. Данная статья поможет им сформировать правильное понятие о группе этих лекарственных средств, принимать их осознанно и чувствовать эффект от терапии.

Материалы и методы исследования. Для изучения данной проблемы проводилось анкетирование среди студентов 2 курса стоматологического и фармацевтического факультетов, с последующим анализом результатов

Формирование памяти, кратковременная и долговременная память

В формировании памяти участвуют кора больших полушарий (особенно височной и лобной долей), таламус, мозжечок (обучение двигательным условным рефлексам). Переход от краткосрочной к долгосрочной памяти — это преобразование процесса получения информации в процесс ее сохранения. Подобное преобразование обеспечивают медиальная височная доля коры, гиппокамп (осуществляют запоминание и консолидацию следов памяти), ретикулярная формация (регулирует внимание).

Накопление и хранение информации в памяти обусловлено электрическими и химическими процессами в головном мозге, приводящими к структурным перестройкам. В основе краткосрочной памяти лежат следовые явления — циркуляция нервных импульсов в цепи нейронов после прекращения действия раздражителей.

Долгосрочная память связана с химическим кодированием информации и активацией работы синапсов. Когда нейроны многократно и длительно возбуждаются, в их постсинаптической мембране возрастает концентрация ионов кальция. Эти ионы активируют кальцийзависимую протеиназу (каллин), расщепляющую мембранный белок (фодрин) с последующим демаскированием и повышением количества функционирующих рецепторов глутаминовой кислоты. Синапсы становятся более чувствительными, поскольку их проводимость повышается вследствие роста числа рецепторов глутаминовой кислоты.

Кратковременная память (КВП) — сохраняет ограниченный объем информации в течение короткого периода времени — кратковременное изменение синаптической передачи — рециркуляция электрических импульсов в головном мозге

Долговременная память — сохраняет практически бесконечное количество информации, часть которой поступает из КВП на неопределенный срок — кодирование информации в виде последовательности нуклеотидов — стойкое изменение симпатической передачи за счет встраивания вновь синтезированных макромолекул в синапсе, то есть изменение метаболизма головного мозга.

Фармакологическая характеристика ноотропных препаратов

Ноотропные ЛС стимулируют обменные и энергетические процессы в головном мозге, облегчают передачу нервных импульсов, улучшают кровоснабжение мозга, повышают его устойчивость к гипоксии, облегчают передачу информации между полушариями головного мозга, оказывают благоприятное влияние на обучение и память при их нарушении [2].

Действие ноотропных препаратов направлено на центр памяти — кору больших полушарий. Они облегчают межполушарную передачу нервных импульсов, усиливают контролирующее влияние коры на подкорковые структуры, улучшают функции как нейронов, так и нейроглии [3].

Ноотропы широко применяют в неврологии, психиатрии, гериатрии, педиатрии при различных поражениях головного мозга с расстройством памяти, энцефалопатиях, нарушениях мозгового кровообращения, травмах головного мозга, инсульте, детском церебральном

параличе, умственной отсталости детей, болезни Альцгеймера, гипоксии мозга и др. Оказывают лечебный эффект при длительном применении [2].

Лекарственные средства малотоксичны, хорошо переносятся. Из нежелательных реакций иногда отмечаются диспептические расстройства, нарушение сна.

Выделяют следующие группы НС:

Производные и аналоги ГАМК – пирацетам, аминалон, пикамилон, гопантевая кислота(пантогам), аминифенилмасляная кислота(фенибут)

Эта группа препаратов способствует улучшению динамики нервных процессов в головном

мозге, обладает противосудорожной активностью, ноотропным и сосудорасширяющим действием.

Растительные ноотропы – танакан, билобил, гинкгокапс, гинкор форт, гинкгобил содержат экстракт из растения гинкго билоба.

Являются церебропротекторами. Повышают устойчивость тканей головного мозга к гипоксии, способствуют укреплению и повышению эластичности сосудистой стенки, улучшают микроциркуляцию, оказывают антигипоксическое действие.

Лекарственные средства различного строения.

Кислота аминокусная (глицин, гомецин) является заменимой аминокислотой, улучшает метаболические процессы в тканях мозга, оказывает седативно-снотворное действие. Применяется сублингвально или трансбуккально 2–3 раза в сутки.

Цитофлавин содержит в составе янтарную кислоту, инозин и витамины группы В. Улучшает мозговой кровоток, стимулирует метаболизм, энергообразование и синтез ГАМК в клетках, восстанавливает сознание.

Кортексин состоит из полипептидов коры головного мозга скота. Оказывает ноотропное, антиоксидантное действие, улучшает процессы обучения и памяти, концентрацию внимания [3].

Механизм действия ноотропных препаратов

НС оказывают положительное влияние на многие процессы в центральной нервной системе, наиболее часто отмечают следующие эффекты:

Улучшение биоэнергетики головного мозга

НС увеличивают синтез АТФ и цАМФ, утилизацию глюкозы, стимулируют реакции гликолиза и аэробное дыхание, способствуют росту активности аденилатциклазы. Как известно, при повышенном уровне стресса в организме и нервно-психических заболеваниях характерны дефицит энергии и снижение активности аденилатциклазы в нейронах.[2] Так же препараты, имеющие структуру ГАМК, оказывают противогипоксический эффект, модифицируя биохимические реакции ГАМК-шунта.

Повышение синтеза и выделения нейромедиаторов

Ноотропные средства активируют синтез, освобождение и оборот дофамина, норадреналина, ацетилхолина, ингибируют MAO, увеличивают образование β-адренорецепторов, холинорецепторов и нейрональный захват холина. В механизме освобождения нейромедиаторов имеет значение блокада калиевых каналов, что облегчает деполяризацию мембран.

Повышение синтеза белка и мембранных фосфолипидов

Ноотропные средства улучшают регенерацию нейронов, активируют их геном и повышают синтез информационных нейропептидов, интенсифицируют обмен фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина [3].

Улучшение мозгового кровотока и гемореологических показателей

Ноотропные средства расширяют мозговые сосуды, улучшают кровоток в зонах ишемии мозга, препятствуют развитию его отека, блокируют агрегацию тромбоцитов, тромбообразование, улучшают эластичность эритроцитов и микроциркуляцию [3].

Никотиновая кислота в составе пикамилаона оказывает прямое сосудорасширяющее и противоатеросклеротическое действие.

Антиоксидантное действие

Ноотропные средства, ингибируя свободно-радикальное перекисное окисление, защищают от деструкции фосфолипиды мембран нейронов, что облегчает фиксацию следов памяти. Липопероксидация усиливается в головном мозге при органических заболеваниях, старении и стрессе.

Потенцирование мнемоторных эффектов нейропептидов памяти

Результаты исследования

В исследовании участвовало 124 человека со стоматологического и фармацевтического факультетов ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, из них 98 девушек и 26 юношей. Среди этих студентов полностью здоровыми себя считают всего 11,8%, остальные периодически испытывают ухудшение общего состояния организма: снижение иммунитета, сонливость или бессонница, головные боли, перепады настроения.

Из числа опрошенных НС принимают 58 человек (47%): 35% принимают НС, когда испытывают трудности, в период сессии, 7% принимают на постоянной основе по назначению врача и 5% принимают постоянно, но по собственной инициативе или из-за рекомендаций знакомых или интернета. Результаты проиллюстрированы на рисунке 1.

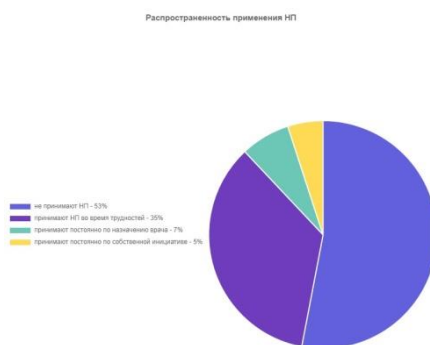


Рисунок 1. Распространенность применения НП.

Трудности с учебной работой испытывают 79% (46 человек), из них 16 человек передавали экзамены и зачеты.

Только 19% (11 человек) ведут здоровый образ жизни, большинство имеют ряд вредных привычек таких как курение (6 человек), отсутствие полноценного сна (21 человек), нерегулярное питание (17 человек) и употребление алкоголя (3 человека). Соотношение отражено на рисунке 2.

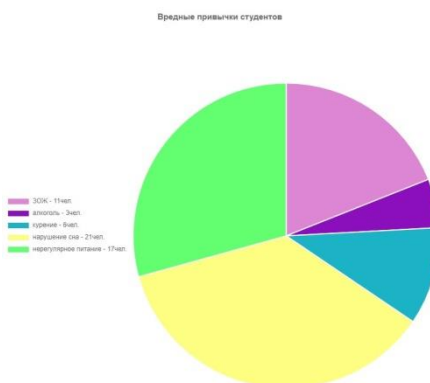


Рисунок 2. Вредные привычки студентов.

Из числа опрошенных все 100% имеют представление о ноотропных препаратах.

При проведении исследования было отмечено, что студенты фармацевтического факультета чаще принимают НП, в сравнении со стоматологическим факультетом, так же они более осознано подходят к приему: консультируются с врачами, провизорами, используют комплексную терапию. Например, наиболее часто опрашиваемые принимали НП вместе с витаминами группы Б или препаратами, стимулирующие мозговой кровоток. Так же эффект от данных препаратов эти студенты отмечают чаще.

По результатам анкетирования было выявлено, что на постоянной основе ноотропные препараты принимают 12% опрошенных студентов, из них 7% принимают их по назначению врача.

Опрашиваемые отмечали следующие эффекты: психостимулирующее (влияние на апатию, психическую инертность, психомоторную заторможенность) – 19 человек, седативное(уменьшение раздражительности, эмоциональной возбудимости) – 27 человек, мнемотропное(влияние на память, обучаемость) – 46 человек, антиастеническое(влияние на слабость, вялость истощаемость) – 51 человек, повышение уровня бодрствования – 9 человек, вегетативное(влияние на головную боль, головокружение) – 11 человек.

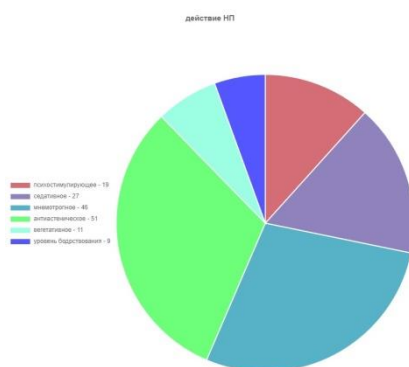


Рисунок 3. Действие ноотропных препаратов.

При этом эффекты были более заметны и количество их было больше среди студентов принимающих НП по назначению врача, в комплексной терапии и курсами.

При устном опросе студенты отмечали, что действие препаратов становится заметным после 1 курса или в течение 2-3 недель от начала приема.

Заключение

Таким образом, на основании результатов исследования были сделаны следующие выводы. Популярность применения ноотропных препаратов среди студентов растет, но осведомленность о правильном их приеме значительно отстает. Довольно небольшой процент студентов принимают НП после консультации врача, в основном полагаются на собственные ощущения.

Эффект ноотропных препаратов отмечает большинство студентов после довольно продолжительного приема(2-3 недели, т.е. после 1 курса). При этом положительное влияние препаратов отмечается чаще у тех студентов, которые довольно хорошо осведомлены и о действии данных препаратов(например, студенты фармацевтического факультета), так как они принимают препараты более осознано: идут на консультацию к неврологу, принимают НС постоянно, курсами в соответствии с инструкцией к конкретному препарату, так же отказываются от вредных привычек и ведут здоровый образ жизни.

Выводы.

Во время исследования было опрошено 124 студента со стоматологического и фармацевтического факультета, из которых 58 человек принимают НС.

Большая часть опрашиваемых студентов испытывают трудности в учебном процессе, имеют вредные привычки и когда-либо пересдавали экзамены/зачеты. Эффект же от терапии отметили большинство студентов.

Оценка полученных после анкетирования данных была проведена с помощью анализа сравнительных диаграмм. Так результаты наиболее наглядны и понятны для читателей статьи.

На основании проведенного исследования, мы можем сделать подытожить, что прием ноотропных препаратов наиболее эффективен при комплексной терапии. Из рекомендаций следует выделить: не полагаться на собственные ощущения при выборе препарата, а обратиться к специалисту, следовать всем инструкциям, а не принимать препарат во время трудностей, изменять свой образ жизни, а не только надеется на эффект от лекарственных средств.

1. «Распространенность стресса среди студентов-медиков: сравнительное исследование государственных и частных медицинских школ Бангладеш» - BMS Research Notes
2. Фармакология : учебное пособие / В. С. Чабанова. – 3-е изд., перераб. – Минск : Вышэйшая школа, 2022. – 448 с. : ил.
3. Фармакология / Аляутдин Р.Н., Преферанский Н.Г., Преферанская Н.Г. - М. : ГЭОТАР- Медиа, 2020.

Мезенцева Э.А., Лидохова О.В.

Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных, перенёсших асфиксию

ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет

им. Н.Н. Бурденко

(Россия, Воронеж)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-605

Аннотация

Статья раскрывает механизмы развития транзиторной ишемии миокарда в неонатальном периоде. Основной причиной является заболевание дыхательной системы. Данная патология развивается чаще у детей с дистресс-синдромом или асфиксией. Основным звеном патогенеза данной патологии является респираторная гипоксия. Есть вероятность, что она влияет непосредственно на метаболическую функцию лёгких. Гипоксия участвует в изменении лёгочного сосудистого сопротивления, в результате увеличивается пред- и постнагрузка левого желудочка, что может привести к развитию сердечной недостаточности. Основным осложнением является некроз сердечной ткани. Клинически данное заболевание проявляет себя в виде цианоза различных частей тела, бледности кожных покровов. Основным лечением является использование ИВЛ, сопряженная с кардиотоническими препаратами.

Ключевые слова: транзиторная ишемия, новорожденные, респираторная гипоксия, гемодинамические нарушения, недоношенность, асфиксия.

Abstract

The article reveals the mechanisms of development of transient myocardial ischemia in the neonatal period. The main cause is a disease of the respiratory system. This pathology develops more often in children with distress syndrome or asphyxia. The main link in the pathogenesis of this pathology is respiratory hypoxia. There is a possibility that it directly affects the metabolic function of the lungs. Hypoxia is involved in changes in pulmonary vascular resistance, resulting in increased pre- and afterload of the left ventricle, which can lead to the development of heart failure. The main complication is necrosis of cardiac tissue. Clinically, this disease manifests itself in the form of cyanosis of various parts of the body, pallor of the skin. The main treatment is the use of mechanical ventilation associated with cardiostimulant drugs.

Keywords: transient ischemia, newborn, respiratory hypoxia, hemodynamic disorders, prematurity, asphyxia.

На сегодняшний момент в медицинской практике недостаточно изучены проблемы заболеваний новорожденных и недоношенных детей. В неонатологии имеется ряд вопросов, которые не разрешены по сей день. Транзиторная ишемия миокарда (ТИМ) – заболевание новорожденных, которое можно предотвратить, зная больше сведений о нём. Это нарушение функции миокарда, возникающее в результате расстройства кровообращения в неонатальном периоде. Такое явление является следствием респираторной гипоксии, а значит снижение оксигенации сердца. Это проявляется бледностью и цианозом кожи, затруднением дыхания, угнетение рефлексов и заторможенностью ребенка. По разным сведениям, данная патология встречается у 10-30% или 1:50000 новорожденных. Сложность составления статистики заключается в затруднении поставки диагноза из-за непростого сбора анамнеза у младенца. Чаще всего данной патологии подвержены дети, у которых развилась асфиксия или дистресс-синдром, что способствует увеличению пред- и постнагрузки на сердце. В этом заключается основное отличие ишемии миокарда новорожденных от взрослых, у которых происходит поражение коронарных сосудов или возникают органические заболевания сердца. На возникновение и развитие данного заболевания влияет огромное количество факторов. К ним относят: длительность и характер родов, степень внутриутробной гипоксии, использование ИВЛ. Независимым фактором риска признака у новорожденных, которые рождаются раньше срока, наблюдается недоразвитие легких, повышенная частота врожденной пневмонии, синдрома мекониальной аспирации. Для того чтобы перейти от внутриутробной к внеутробной жизни, необходимо задействовать большое количество адаптационных механизмов. После рождения ребёнка, происходит изменение кровообращения, а именно усиление работы малого круга, который обеспечивает поступление кислорода от лёгких к сердцу. При этом закрываются внутрисердечные и внесердечные шунты (овальное окно, артериальный проток). Главная роль отдается гипоксии, которая является основным действующим механизмом. Нарушения кровотока сначала проявляются ограничением периферического кровоснабжения, затем возникают признаки церебральной гипоксии и поражения других органов. Самыми восприимчивыми местами для гипоксии в сердце являются сосочковые мышцы и субэндокардиальные слои миокарда, что определяется кровоснабжением этих зон дистальными отделами коронарных артерий и их высокой растяжимостью во время диастолы. У новорожденного, перенёсшего асфиксию будут задействованы механизмы гликолиза. В этих условиях основными энергетическими субстратами являются жирные кислоты. Сердце плода и новорожденного главный источник энергии использует глюкозу и основной ее метаболит - молочную кислоту. Энергетическая метаболизация жирных кислот в миокарде новорожденного практически отсутствует. Причина состоит в том, что использование глюкозы для энергообразования эффективнее. Кроме того, кардиомиоциты новорожденного могут использовать в качестве энергообразующих другие метаболиты, присутствующие в кровотоке: кетоновые тела, лактат, аминокислоты. Благодаря такой способности поддерживается устойчивая деятельность сердечной мышцы. Аминокислоты могут покрывать 5-7% энергозатрат кардиомиоцита. В основе развития ишемии миокарда лежит несоответствие между доставкой кислорода в клетку и резко возросшей потребностью в нем. Для поддержания адекватного метаболизма в условиях недостаточного поступления кислорода, начинается цепь биохимических и физиологических изменений, имеющих своей целью обеспечение оптимального функционирования и по возможности восстановление организма на первоначальном уровне по окончании периода кислородной недостаточности. В начальной стадии отмечается универсальная первичная реакция митохондрий так называемый «эффект мягкого разобщения». В условиях ишемии при прекращении доставки кислорода к миокарду мобилизуется свободный остаточный кислород миокарда, находящийся в связанной форме с миоглобином. В физиологических условиях роль миоглобина как акцептора кислорода состоит в обеспечении непрерывности поступления кислорода в митохондрии при резком снижении коронарного кровотока в период систолы. Однако этого количества достаточно лишь для осуществления 6-7 сокращений. Происходит быстрое истощение резервного кислорода,

связанного с миоглобином и гемоглобином, в тканях снижается уровень субстратов окисления, повреждается структура мембраны митохондрий, снижается активность митохондриальных ферментов. Это приводит к снижению концентрации АТФ и креатинфосфата и накоплению продуктов метаболизма макроэргов. Скорость снижения концентрации КФ существенно выше, чем АТФ, что обусловлено быстрым расходом его на образование АТФ. Несмотря на усиление гликолитической энергопродукции, ишемия резко тормозит темп синтеза макроэргов, что приводит к быстрому нарушению гомеостаза кардиомиоцитов. Одновременно с нарушением синтеза АТФ происходит мобилизация аварийных компенсаторных механизмов энергообразования, в частности гликолитической продукции макроэргов. При длительной гипоксии или относительной ишемии миокарда вследствие его усиленной работы, происходит переход от окислительного метаболизма на путь анаэробной продукции энергии, что приводит к активации фосфоорилазы и увеличению транспорта ишемизированные клетки миокарда. Но при активации гликолиза вследствие накопления недоокисленных продуктов происходит образование лактата и повышение накопления ионов водорода. В аэробных условиях продукты метаболизма используются в митохондриях, однако, при выключении их функции происходит накопление недоокисленных продуктов и сдвиг рН клетки в кислую сторону. При снижении рН менее 6,6 происходит высвобождение миокардиальных катехоламинов, способствующее развитию так называемого пероксидного стресса. При гипоксии энергетический заряд снижается, поскольку нарушен переход АДФ в АТФ. Одним из вариантов катаболизма в условиях гипоксии является первичное дефосфорилирование аденозина в инозин. Аденозин является вазодилататором и играет важную роль в защитной реакции миокарда, мозга и других тканей на гипоксию. Можно сказать, что метаболические расстройства, возникающие в миокарде новорожденного при ишемии, результат накопления ионов водорода и фосфата, а также увеличенное высвобождение аденозина и ионов калия. Эти механизмы направлены на защиту клеточного метаболизма и ресурсов клетки от быстрого использования. Таким образом, клетки переходят в состояние «сна», основная задача которого обеспечить их выживаемость в ожидании возможного восстановления кровотока. Быстрое восстановление кровотока (реперфузия) до прежнего уровня позволяет полностью восстановить сократительную способность миокарда. При этом степень и качество восстановления функции зависят прежде всего от длительности ишемического периода. Кратковременная ишемия (до 5 мин) сопровождается полным восстановлением сердечной мышцы и повышает резистентность миокарда к дальнейшему ишемическому воздействию. Но после длительной ишемии восстановление миокарда происходит в период неполноценного функционирования энергетических ресурсов клетки. Для такого периода используется термин «оглушенный» или «реперфузированный» миокард. При этом в отличие от хронической гипоксии миокарда, когда степень ишемии соответствует степени дисфункции сердечной мышцы, при реперфузии миокарда наблюдается постепенное восстановление его функции на фоне нормального поступления кислорода к клеткам. С этим вероятно связана длительность сохраняющихся на ЭКГ новорожденных ишемических изменений. Потребность миокарда в кислороде прямо пропорциональна мышечной работе; величина перфузии определяется разницей давления в различных отделах миокарда в течение сердечного цикла. У новорожденных детей давление крови в правом желудочке достигает уровня системного, что делает возможной адекватную перфузию лишь в диастолу. Такая ситуация создаёт условия для развития ишемии, значительно в миокарде правого желудочка. Перинатальная гипоксия и ацидоз вызывают сужение легочных артерий, что приводит к увеличению давления в отделах сердца. Есть вероятность непосредственного влияния гипоксии на метаболическую функцию легких, в частности на потребление и выработку аминокислот и простаноидов, участвующих в изменении легочного сосудистого сопротивления. Установлено, что перинатальная асфиксия приводит к повышению давления в капиллярах легких (за счет недостаточного легочного лимфооттока), что способствует увеличению работы обоих желудочков и повышает их потребность в кислороде. Все это создает предпосылки для возникновения ишемических изменений в миокарде обоих желудочков. Выяснено, до рождения правым желудочком выбрасывается до 50% крови, и

сопротивление кровотока там выше, чем в левом желудочке. Когда происходит перестройка кровообращения в постнатальном периоде, объем крови увеличивается несущественно, а постнагрузка снижается резко. Следовательно, пред- и постнагрузка левого желудочка увеличивается. А это значит, что работа левого желудочка не может происходить в неонатальном периоде полноценно. В результате этого происходит снижение работы сердца, уменьшение частоты сердечных сокращений, развитие сердечной недостаточности. По этим причинам снижается сократительная способность миокарда, уменьшается сердечный выброс и прогрессирует сердечная недостаточность. В результате дилатации камер сердца возможна митральная или трикуспидальная регургитация. Чаще всего развитие ТИМ возникает при недостаточной массе тела, а значит грозит в большинстве случаев недоношенным детям. Транзиторная ишемия не имеет каких-либо особенных клинических проявлений. На тяжелой нарушении кровотока у ребёнка будет указывать мраморный рисунок кожных покровов. У новорожденного будет отмечаться втяжение межреберных промежутков, свистящее или хрипящее дыхание. Частота дыханий увеличится в 2 раза. Для лечения данной патологии используют комплексный метод кислородной поддержки. При транзиторной ишемии у новорожденных используют ИВЛ положительного давления в дыхательных путях. Его можно применять как через лицевую маску, так и через интубационную трубку. Кислородотерапия сопряжена с кардиотоническими препаратами. Чтобы уменьшить признаки сердечной недостаточности, снижают объем инфузионных растворов и применяют диуретики. В течение всего периода лечения проводится непрерывный мониторинг показателей жизнедеятельности для их адекватной и своевременной коррекции.

1. Оценка эффективности лечения новорожденных с преходящей ишемией миокарда / Ю.Н. Довнар, А.А. Тарасова, И.Ф. Острейков, В.Н. Подкопаев // *Общая реаниматология*. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-lecheniya-novorozhdennyh-s-prehodyashey-ishemiey-miokarda> (дата обращения: 03.06.2024).
2. Транзиторная ишемия миокарда новорожденных при критических состояниях, обусловленных респираторной патологией (диагностика и принципы терапии). Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Крючко Д.С./ Науч.центр здоровья детей РАМН. Москва, 2008
3. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных / И.В. Виноградова, Д.О. Иванов // *Артериальная гипертензия*. – 2013. – №4. – с. 343-347.
4. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных с респираторной патологией / Д.С. Крючко, Е.В. Мурашко, А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина // *Вопросы практической педиатрии*. – 2008. – Т. 3. № 5. – С. 92-96.
5. Синдром сердечной недостаточности у новорожденных / А.С. Сенаторова, М.А. Гончарь, А.Д. Бойченко// *Детский врач*. – 2012. – №7. – с. 12-16.

Мухомедзянова С.В.

Лабораторные методы исследования при осложнениях после замены тазобедренного сустава (Обзор литературы)

*ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
(Россия, Иркутск)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-606

Аннотация

В настоящее время остро стоит вопрос о возможной профилактике, предупреждении развития осложнений после операций эндопротезирования тазобедренного сустава. Ранняя диагностика осложнений всё также является актуальной. Для решения данных проблем выделяют лабораторные методы исследования как наиболее информативные, мало инвазивные, стандартизированные методы, перспективные в плане раннего обнаружения до наступления начальных клинических проявлений и прогнозирования осложнений. Лабораторные исследования позволяют оценивать состояние метаболизма костной ткани, служат диагностическим инструментом для выявления перипротезной инфекции, развития

нестабильности эндопротеза как в ранние так и отдаленные сроки. В данном обзоре описываются клинически доказанные методы для выявления и оценки риска развития самых частых и разрушительных осложнений таких как асептическая нестабильность и перипротезная инфекция. Описаны наиболее перспективные маркеры вызывающие особый интерес у клиницистов.

Ключевые слова: коксартроз, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, нестабильность импланта, перипротезная инфекция, лабораторная диагностика.

Abstract

Currently, the issue of possible prevention, prevention of complications after hip replacement operations is acute. Early diagnosis of complications is still relevant. To solve these problems, laboratory research methods are distinguished as the most informative, minimally invasive, standardized methods, promising in terms of early detection before the onset of initial clinical manifestations and predicting complications. Laboratory studies make it possible to assess the state of bone metabolism, serve as a diagnostic tool for detecting periprosthetic infection, the development of instability of the endoprosthesis both in the early and long term. This review describes clinically proven methods for identifying and assessing the risk of the most frequent and devastating complications, such as aseptic instability and periprosthetic infection. The most promising markers of particular interest to clinicians are described.

Keywords: coxarthrosis, total hip replacement, implant instability, periprosthetic infection, laboratory diagnostics.

Дегенеративно- дистрофические заболевания суставов по-прежнему занимают лидирующие позиции среди патологии опорно-двигательного аппарата приводящие к потере трудоспособности, высокой частоте инвалидизации населения. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС) является наиболее надежной и успешной операцией в виду низкой эффективности консервативного лечения в плане медико-социальной реабилитации больных коксартрозом, возвращающей пациентов к полноценной активной жизни. [1,2] Нуждающихся пациентов в операции ежегодно растет, что связано с увеличением продолжительности жизни населения, ростом числа пациентов молодого возраста с заболеваниями тазобедренного сустава. С нарастанием количества операций все также отмечаются высокие уровни возникновения осложнений [3]. Используют методы лабораторной диагностики с целью наиболее раннего выявления рисков осложнений до начала появления всей клинической симптоматики [4].

Многие исследователи, занимающиеся данной проблемой, придерживаются мнения о комплексной лабораторной оценке исследований у пациентов после первичного ТЭТС, для выявления лиц с высоким риском развития осложнений и соответственно для возможности проведения профилактических мер. Предлагается оценивать процессы стрессового ремоделирования, показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ)/ антиоксидантной системы (АОС), состояние клеточного и гуморального иммунитета.

В последние годы все больший интерес вызывает определение современных биохимических маркеров костного ремоделирования для получения сведений, касающихся метаболизма костной ткани. Нормальное функционирование суставных тканей обеспечивается постоянно протекающими в них процессами ремоделирования, при котором происходит их последовательная резорбция остеокластами с последующим построением на месте пустот новой костной матрицы остеобластами. При возникновении патологии (дегенеративных изменениях) развивается аномальное ремоделирование, возникает рассогласование процессов резорбции и формирования ткани. Эти структурные изменения ухудшают качественные свойства тканей. Травматологи-ортопеды убеждены в том, что выживаемость эндопротезов тазобедренного сустава в большой степени зависит от качества кости, контактирующей с имплантатом, но одного классического определения минеральной плотности костной ткани недостаточно [5], так как можно оценить только её структуру, а не функциональные

особенности [6]. Поэтому можно сказать, что длительность нормального функционирования протеза зависит не только от начального состояния кости в области прилегания имплантата, но и от особенностей определяемых биохимических маркеров ремоделирования в биологических жидкостях, в частности в сыворотке крови.

В работах Карякиной Е.В. и соавт, подтверждаются многочисленные исследования, где биохимические маркеры формирования - остеокальцин и костный изофермент щелочной фосфатазы, а также маркеры резорбции- Serum CrossLaps, определяемые в сыворотке крови, являются предикторами ранней асептической нестабильности эндопротеза при первичном ТЭТС (через 3 мес., а у некоторых и через 1.5 мес.) [7,8,9]. Если сравнить эти маркеры у пациентов до и после хирургического вмешательства, а также у лиц имеющих благоприятное послеоперационное течение, то можно выявить выраженное преобладание процессов резорбции над костеобразованием т.е. отсутствует адекватное компенсаторное усиление костеобразования. В свою очередь это позволит прогнозировать риск развития осложнения в срок до 12 месяцев после оперативного вмешательства [10,11,12].

Так как имеет место наличие системных изменений метаболизма, вызванных и активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) существуют также неспецифические тесты позволяющие оценить риски развития расшатывания эндопротеза после ТЭТС. Группа исследователей отметила зависимость развития нестабильности компонентов эндопротеза и предложила определять метаболиты ПОЛ(АОС), при этом наблюдалось выраженное нарастающее увеличение содержания продуктов липопероксидации и несостоятельность антиоксидантной системы [13,14]. В исследованиях Дрягина и соавторов так же была выявлена различная динамика в системе ПОЛ/АОС, в послеоперационном периоде у пациентов с дальнейшим развитием нестабильности эндопротеза в условиях нарастающего асептического воспаления активировались фагоциты с гиперпродукцией активных форм кислорода. На этом фоне мощности антиоксидантной системы недостаточно для подавления увеличенного содержания всех категорий липопероксидов, что привело к развитию «окислительного стресса» и соответственно необратимых изменений мембран клеток, возможно и приводящей к нестабильности имплантов [15]. Сопоставление клинико-рентгенологических и биохимических признаков является необходимым для разработки рекомендаций по созданию схем антиоксидантной терапии после хирургического вмешательства.

Единогласно на сегодняшний день так и не выделены причины развития АН бедренного компонента эндопротеза крупных суставов [16]. Многие авторы убеждены, что расшатывание имплантов рассматривается как сложный и многофакторный процесс, где запускающим механизмом являются частицы износа инородного материала поступающего в суставную полость и окружающие ткани вызывая иммунный ответ [17,18]. Кроме того, имеются данные по исследованиям пациентов с начальными признаками АН эндопротеза у которых отмечается дисбаланс выражающийся в снижении общего числа Т-лимфоцитов (CD3+), в том числе за счет популяции цитотоксических клеток (CD3+CD8+), при одновременном повышении количества Т-хелперов. На фоне иммунологических нарушений наблюдается активизация сывороточных проостеокластогенных факторов. (TNF- α и Ил- β) [19].

Что касается перипротезного инфицирования (ППИ), ряд исследователей утверждает, что помимо скрининговых одновременно увеличенных показателей С-реактивного белка в сыворотке крови и определения уровня СОЭ информативную ценность несёт интерлейкин-6 (ИЛ-6) и прокальцитонин, особенно в случаях когда диагноз вызывает сомнения [20,21,22]. В некоторых работах были проведены исследования комбинации сывороточных ИЛ-6 и синовиальных, точность полученных данных составляет 96,77%, что значимо выше этих исследований по отдельности [23,24]. Однако важно помнить, что при интерпретации сывороточных маркеров всегда следует помнить о сроках от момента проведенной операции, сопутствующей патологии и др. факторов влияющих на результат.

Все чаще появляются работы в которых развитие асептической нестабильности связывают с субклинической инфекцией вызванной низко- вирулентными возбудителями, что ошибочно трактуется как асептические случаи [25,26]. Для перипротезной инфекции «золотым

стандартом» диагностики является выделение культуры возбудителя [27,28,29] хотя и существуют проблемы с выбором противомикробных препаратов в следствии получения отрицательных посевов и трудности с диагностикой при наличии низковирулентных возбудителей, инфекций связанных с биопленками [30]. Таким образом, есть вероятность того что многие случаи подозреваемой асептической нестабильности могут быть вызваны нераспознанной инфекцией [31,32]. Renard G. et al. (2020) проанализировали 523 бактериологических образца ревизий ТЭТС пришли к выводу, что учитывая риски скрытой перипротезной инфекции есть необходимость введения систематического интраоперационного отбора проб для диагностики. Прибегнуть к данным исследованиям следует в случаях с коротким промежутком между первичной артропластикой и повторным хирургическим вмешательством или ранним послеоперационным вывихом эндопротеза [33]. Однако существуют исследования распространенности слабовыраженной инфекции и её влияния на выживаемость имплантов после ревизии в следствии асептической нестабильности, где выявленная низковирулентная флора не способствовала повышению и не создавала риски повторных ревизионных вмешательств [34]. В заключении, авторы отметили важность дальнейших исследований неожиданно обнаруживаемых инфекций, определить их значимость и соответственно оценить возможности применения разных схем антибиотикотерапии. [35,36,37]

Существуют проблемы в диагностике и лечении ППИ в связи со способностью главных их возбудителей *Staphylococcus aureus* и *S. Epidermidis* [38,39] образовывать микробные биопленки. Добровольская Н.Ю. и соавт. утверждает и показывает на клиническом примере важность исследования смывов с компонентов эндопротеза после ультразвуковой обработки для эффективного культурального исследования [40,41]. В ряде случаев полученные отрицательные результаты при наличии клинических проявлений подтвержденных лабораторно и рентгенологически вызваны предшествующей антибиотикотерапией [42] и нуждаются в адекватном подборе лечения, что достигается при использовании ПЦР-диагностики [43,44]. Клинический пример демонстрирует, что в организме пациентки отсутствовали следы ДНК искомого агента и при повторном исследовании также подтвердилась успешность выбранного препарата [45]

Таким образом, проведенный анализ доступной современной научной литературы подтверждает большой вклад и значимость лабораторных методов исследований для своевременной диагностики, профилактики, возможности наиболее раннего прогнозирования осложнений после эндопротезирования крупных суставов. В настоящий момент в клинической практике отсутствует единый подход, четкий перечень лабораторных диагностических маркеров для обследования состояния пациентов до оперативных вмешательств, так и отслеживания в динамике в послеоперационном периоде. Продолжается поиск и усовершенствование уже имеющихся диагностических инструментов, что в последующем поможет своевременно проводить рациональный комплекс подготовительных и реабилитационных мер, улучшить и выбрать правильную тактику лечения.

1. Зуев П.А. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава эндопротезом «Altimed SLPS». Гений ортопедии. 2010;(1):83-87 [Zuev P.A. Total hip replacement with the «Altimed SLPS» endoprosthesis. Orthopedic genius. 2010;(1):83-87 (In Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/totalnoe-endoprotezirovanie-tazobedrennogostava-endoprotezom-altimed-slps> [дата доступа 07.11.2023]
2. Чуксина Ю.Ю., Москалец О.В., Яздовский В.В. и др. Клинико-иммунологические параллели при перипротезной инфекции после тотального эндопротезирования крупных суставов. Казанский медицинский журнал 2016;97(4):514-518 [Chuksina JJ, Moscaletc OV, Jazdovskij VV et al. Clinical and immunological parallels in periprosthetic infection after total large joints arthroplasty. Kazan medical journal 2016;97(4):514-518 (In Russian)].
3. Ключин Н.М., Ермаков А.М., Науменко З.С., Абабков Ю.В., Тряпичников А.С., Коюшков А.Н. Этиология острой перипротезной инфекции суставов и результаты ее хирургического лечения. Журнал клинической и экспериментальной ортопедии им. Г.А. Илизарова 2017;23(4) [Klyushin N.M, Ermakov A.M, Naumenko Z.S, Ababkov Yu.V, Tryapichnikov A.S, Koyushkov A.N. Etiologiya ostroy periproteznoy infektsii sustavov i rezul'taty

- ее khirurgicheskogo lecheniya. Zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy ortopedii im. G.A. Pizarova 2017;23(4) (In Russian)]
4. Слободской А.Б., Осинцев Е.Ю., Лежнев А.Г. Осложнения после эндопротезирования тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2011;(3):59-63. [Slobodskoy A.B., Osintsev E.Yu., Lezhnev A.G. Oslozhneniya posle endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2011;(3):59-63 (In Russian)]
 5. Лунева С.Н., Накоскин А.Н., Овчинников Е.Н., Каминский А.В. О взаимосвязи минеральной плотности и биохимических показателей костной ткани при коксартрозе. Травматология и Ортопедия России. 2008;(1):49-53 [Luneva S.N., Nakoskin A.N., Ovchinnikov E.N., Kaminskiy A.V. O vzaimosvyazi mineral'noy plotnosti i biokhimicheskikh pokazateley kostnoy tkani pri koksartroze. Travmatologiya i Ortopediya Rossii. 2008;(1):49-53 (In Russian)]
 6. Родионова С.С., Нуждин В.И., Морозов А.К. Остеопороз как фактор риска асептической нестабильности при эндопротезировании тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2007;(2):35-40 [Rodionova S.S., Nuzhdin V.I., Morozov A.K. Osteoporoz kak faktor riska asepticheckoy nestabil'nosti pri endoprotezirovanii tazobedrennogo sustava. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2007;(2):35-40 (In Russian)]
 7. Халыпина А.Б., Паршиков М.В., Ярыгин Н.В., Кузнецова Н.И., Чемянов Г.И. Ранняя диагностика костно-хрящевых изменений при остеоартрите. Кафедра Травматологии и ортопедии. 2022;(3):90-98 [Khalyapina A.B., Parshikov M.V., Yarygin N.V., Kuznetsova N.I., Chemyanov G.I. Rannaya diagnostika kostno-khryashchevykh izmeneniy pri osteoartrite. Kafedra Travmatologii i ortopedii. 2022;(3):90-98 (In Russian)]
 8. Карякина Е. В., Гладкова Е. В., Пучиньян Д.М., Персова Е.А. Ремоделирование костной ткани после тотального эндопротезирования мужчин с коксартрозом и остеопенией различной степени// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований- 2017 –Т. 4. (часть 3) –С. 511–515. [Karyakina E. V., Gladkova E. V., Puchin'yan D.M., Persova E.A. Remodelirovanie kostnoy tkani posle total'nogo endoprotezirovaniya muzhchin s koksartrozom i osteopeniey razlichnoy stepeni// Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy- 2017 –Т. 4. (chast' 3) –S. 511–515. (In Russian)]
 9. Гладкова Е.В., Федонников А.С., Царева Е.Е., Моисеев Е.П., Карякина Е.В., Персова Е.А и др. Система лабораторно-инструментальной оценки состояния метаболизма костной ткани // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-5. – С. 925-928 [Gladkova E.V, Fedonnikov A.S, Tsareva E.E, Moiseev E.P, Karyakina E.V, Persova E.A i dr. Sistema laboratorno-instrumental'noy otsenki sostoyaniya metabolizma kostnoy tkani // Fundamental'nye issledovaniya. – 2015. – № 1-5. – S. 925-928 (In Russian)]
 10. Карякина Е.В, Гладкова Е.В, Пучиньян Д.М, Ульянов В.Ю. Структурно-метаболические особенности суставных тканей при заболеваниях крупных суставов. Монография Саратов 2020г [Karyakina E.V, Gladkova E.V, Puchin'yan D.M, Ul'yanov V.Yu. Strukturno-metabolicheskie osobennosti sustavnykh tkaney pri zabolevaniyakh krupnykh sustavov. Monografiya Saratov 2020 (In Russian)]
 11. Карякина Е.В, Персова Е.А, Гладкова Е.В. Возможность использования лабораторных предикторов в оценке развития асептической нестабильности при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011;7(2): 437–441 [Karyakina E.V, Persova E.A, Gladkova E.V. Vozmozhnost' ispol'zovaniya laboratornykh prediktorov v otsenke razvitiya asepticheckoy nestabil'nosti pri total'nom endoprotezirovanii tazobedrennogo sustava. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2011;7(2): 437–441 (In Russian)]
 12. M.A. Ritter, K.E. Davis, A. Farris, T. Sueyoshi. Meeting Increased Demand for THA and Follow-Up: An Actuarial Method to Determine Optimal Follow-Up Schedules. J.B. Meding. OJO Open Journal of Orthopedics. 2015; 5(8): 245-252. <https://doi.org/10.4236/ojo.2015.58033>
 13. Белова С.В, Карякина Е.В, Ларичкина Е.М, Блиникова В.В. Оценка неспецифической резистентности организма при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Клиническая лабораторная диагностика. 2008;(9):57-58 [Belova S.V, Karyakina E.V, Larichkina E.M, Blinnikova V.V. Otsenka nespetsificheskoy rezistentnosti organizma pri zabolevaniyakh oporno-dvigatel'nogo apparata. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2008;(9):57-58 (In Russian)]
 14. Истомин С.Ю. Прогнозирование и диагностика нестабильности после тотального эндопротезирования при деформирующем остеоартрозе тазобедренного сустава (клинико-биохимическое исследование): автореферат, дис. канд. мед, наук: 14.00.22. Курган- 2009-С. 22 [Istomin S.Yu. Prognozirovaniye i diagnostika nestabil'nosti posle total'nogo endoprotezirovaniya pri deformiruyushchem osteoartrtoze tazobedrennogo sustava (kliniko-biokhimicheskoye issledovaniye): avtoreferat, dis. kand. med, nauk: 14.00.22. Kurgan- 2009-S. 22 (In Russian)]
 15. Дрягин В.Г, Истомин С.Ю, Воронков М.Ю, Сумная Д.Б, Атманский И.А. Биохимические аспекты асептической нестабильности эндопротезов после тотального эндопротезирования по поводу коксартроза. «Образование, здравоохранение, физическая культура». 2010; 23 [Dryagin V.G, Istomin S.Yu, Voronkov M.Yu, Sumnaya D.B, Atmanskiy I.A. Biokhimicheskie aspekty asepticheckoy nestabil'nosti endoprotezov posle total'nogo endoprotezirovaniya po povodu koksartroza. «Obrazovanie, zdravookhraneniye, fizicheskaya kul'tura» 2010; 23 (In Russian)]

16. Лоскутов А.Е., Науменко Л.Ю., Лоскутов О.А., Олейник А.Е., Синегубов Д.А. Эндопротезирование тазобедренного сустава: монография // Днепропетровск : Лира, 2010. 344 с. [Loskutov A.E., Naumenko L.Yu., Loskutov O.A., Oleynik A.E., Sinegubov D.A. Endoprotezirovanie tazobedrennogo sustava: monografiya // Dnepropetrovsk : Lira, 2010. 344 s. (In Russian)]
17. Брагина С.В. Современные возможности ранней лабораторной диагностики перипротезного остеолита как предиктора развития асептической нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава. Гений ортопедии. 2020;26(2):261-265 [Bragina S.V. Sovremennye vozmozhnosti ranney laboratornoy diagnostiki periproteznogo osteoliza kak prediktora razvitiya asepticheckoy nestabil'nosti endoproteza tazobedrennogo sustava. Geniy ortopedii. 2020;26(2):261-265 (In Russian)]
18. Kelmer G, Stone AH, Turcotte J, King PJ. Reasons for Revision: Primary Total Hip Arthroplasty Mechanisms of Failure. *J Am Acad Orthop Surg.*, 2021; 29(2):78-87. <https://doi.org/10.5435/jaaos-d-19-00860>
19. Гладкова Е.В., Карякина Е.В., Царева Е.Е., Персова Е.А., Белова С.В. Особенности ремоделирования костной и хрящевой ткани у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава. Саратовский научно-медицинский журнал. 2017;13(3):723-727 [Gladkova E.V., Karyakina E.V., Tsareva E.E., Persova E.A., Belova S.V. Osobennosti remodelirovaniya kostnoy i khryashchevoy tkani u patsientov posle endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2017;13(3):723-727 (In Russian)]
20. Стогов М. В., Овчинников Е. Н. Лабораторные методы диагностики и оценки риска осложнений после эндопротезирования крупных суставов: аналитический обзор. Журнал клинической и экспериментальной ортопедии им. Г. А. Илизарова. 2016;(3): 87–93. [Stogov M. V., Ovchinnikov E. N. Laboratornye metody diagnostiki i otsenki riska oslozhneniy posle endoprotezirovaniya krupnykh sustavov: analiticheskiy obzor. Zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy ortopedii im. G. A. Ilizarova. 2016 ;(3): 87–93 (In Russian)]
21. Дорофеев Ю.Л., Калимуллина А.Ф., Пташников Д.А., Линник С.А., Ткаченко А.Н., Жаровских О.С. Возможности прогноза инфекционных осложнений хирургического вмешательства при эндопротезировании тазобедренного сустава // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014. Т. 7, № 3. С. 269-278. [Dorofeev Yu.L., Kalimullina A.F., Ptashnikov D.A., Linnik S.A., Tkachenko A.N., Zharovskikh O.S. Vozmozhnosti prognoza infektsionnykh oslozhneniy khirurgicheskogo vmeshatel'stva pri endoprotezirovaniy tazobedrennogo sustava // Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii. 2014. T. 7, № 3. S. 269-278 (In Russian)]
22. Risk factors for total joint arthroplasty infection in patients receiving tumor necrosis factor α -blockers: a case-control study / M. Gilson, L. Gossec, X. Mariette, D. Gherissi, M.H. Guyot, J.M. Berthelot, D. Wendling, C. Michelet, P. Dellamonica, F. Tubach, M. Dougados, D. Salmon // *Arthritis Res. Ther.* 2010. Vol. 12, No 4. P. R145. <https://doi.org/10.1186/ar3087>
23. Qin L., Li X., Wang J., Gong X., Hu N., Huang W. Improved diagnosis of chronic hip and knee prosthetic joint infection using combined serum and synovial IL-6 tests. *Bone Joint Res.* 2020; 9(9):587-59 <https://doi.org/10.1302/2046-3758.99.BJR-2020-0095.R1>
24. Randau T.M., Friedrich M.J., Wimmer M.D., Reichert B., Kuberra D., Stoffel-Wagner B. et al. Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening. *PLoS One.* 2014;9(2):e89045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089045>
25. Renz N, Yermak K, Perka C, Trampuz A. Alpha Defensin Lateral Flow Test for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Not a Screening but a Confirmatory Test. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(9):742-50. <https://doi.org/10.2106 / JBJS.17.01005>
26. Shen TS, Gu A, Bovonratwet P, Ondeck NT, et al. Etiology and Complications of Early Aseptic Revision Total Hip Arthroplasty Within 90 Days. *J Arthroplasty.* 2021;36(5):1734-39. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.11.011>
27. Yermak K., Karbysheva S., Perka C., Trampuz A., Renz N. Performance of synovial fluid D-lactate for the diagnosis of periprosthetic joint infection: A prospective observational study. *J Infect.* 2019;79(2): 123-129. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.05.015>
28. Trampuz C., Perka O., Borens O. Gelenkprotheseninfektion: Neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2013; 138(31/32):1571-3. <https://doi.org/10.1055 /s-0033-1343280>
29. Evangelopoulos DS, Ahmad SS, Krismer AM, Albers CE, et al. Periprosthetic Infection: Major Cause of Early Failure of Primary and Revision Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg.* 2019; 32(10):941-6. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1672203>
30. Loppini M, Pisano A, Di Maio M, La Camera F, et al. Outcomes of patients with unexpected diagnosis of infection at total hip or total knee arthroplasty revisions. *Int Orthop.* 2021;45(11):2791-96. <https://doi.org/10.1007/s00264-021-05137-8>
31. Николаев Н.С., Пчелова Н.Н., Преображенская Е.В., Назарова В.В., Добровольская Н.Ю. «Неожиданные» инфекции при асептических ревизиях. Травматология и ортопедия России. 2021; (3): 56-70 [Nikolaev N.S., Pchelova N.N., Preobrazhenskaya E.V., Nazarova V.V., Dobvol'skaya N.Yu «Neozhidannyye» infektsii pri asepticheckikh reviziyakh. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2021; (3): 56-70 (In Russian)]
32. Chisari E., Parvizi J. Accuracy of blood tests and synovial fluid-tests in the diagnosis of periprosthetic joint infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020; 18(11):1135-1142 <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1792771>
33. Renard G, Laffosse JM, Tibbo M, Lucena T, et al. Periprosthetic joint infection in aseptic total hip arthroplasty revision. *Int Orthop.* 2020; 44(4):735-741. <https://doi.org/10.1007/s00264-019-04366-2>

34. Purudappa PP, Sharma OP, Priyavadana S, Sambandam S, et al. Unexpected positive intraoperative cultures (UPIC) in revision Hip and knee arthroplasty — A review of the literature. *J Orthop.* 2019; 17:1-eight. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2019.06.028>
35. Hipfl C, Mooij W, Perka C, Hardt S, et al. Unexpected low-grade infections in revision hip arthroplasty for aseptic loosening : a single-institution experience of 274 hips. *Bone Joint J.* 2021; 103-B (6):1070-7. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B6.BJJ-2020-2002.R1>
36. Goswami K, Parvizi J. Culture-negative periprosthetic joint infection: is there a diagnostic role for next-generation sequencing? *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(3):269-72. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1707080>
37. Madsen RV, Nam D, Schilcher J, Dvorzhinskiy A, et al. Mechanical instability induces osteoclast differentiation independent of the presence of a fibrous tissue interface and osteocyte apoptosis in a rat model for aseptic loosening. *Acta Orthop.* 2020;91(1):115-120. <https://doi.org/10.1080/17453674.2019.1695351>
38. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В., Рукина А.Н. Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антибактериальной терапии. *Травматология и ортопедия России.* 2013;(4): 5-15 [Bozhkova S.A., Tikhilov R.M., Krasnova M.V., Rukina A.N. Ortopedicheskaya implantat-assotsirovannaya infektsiya: vedushchie возбуdiviteli, lokal'naya rezistentnost' i rekomendatsii po antibakterial'noy terapii. *Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2013;(4): 5-15 (In Russian)]
39. Zimmerli W., Trampuz A. Biomaterials-associated infection: a perspective from the clinic. In: *Biomaterials Associated Infection: Immunological Aspects and Antimicrobial Strategies.* Moriarty T.F, Zaat S.A.J., Busscher H. eds.; Springer: NY, Heidelberg Dordrecht: London, ed. © Springer Science+Business Media; New York: 2013; 3-24. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1031-7_1
40. Добровольская Н.Ю., Прищепа Н.П., Преображенская Е.В., Пчелова Н.Н. ПЦР-исследование как вспомогательный метод диагностики перипротезной инфекции после эндопротезирования суставов (Клинический случай). *Клиническая Лабораторная Диагностика* 2020;65(5) [Dobrovol'skaya N.Yu, Prishchepa N.P., Preobrazhenskaya E.V., Pchelova N.N. PtsR-issledovanie kak vspomogatel'nyy metod diagnostiki periproteznoy nfektsii posle endoprotezirovaniya sustavov (Klinicheskyy sluchay). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* 2020; 65(5) (In Russian)]
41. Sebastian S, Malhotra R, Sreenivas V, Kapil A, et al. Sonication of orthopaedic implants: A valuable technique for diagnosis of prosthetic joint infections. *J Microbiol Methods.* 2018; 146:51-4. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2018.01.015>
42. Corvec S., Portillo M.E., Pasticci B.M., Borens O., Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int. J. Artif Organs.* 2012; 35(10): 923-34. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000168>
43. Moshirabadi A., Razi M., Arasteh P., Sarzaem M.M., Ghaffari S., Aminiafshar S., Hosseinian Khosroshahy K., Sheikholeslami F.M. Polymerase Chain Reaction Assay Using the Restriction Fragment Length Polymorphism Technique in the Detection of Prosthetic Joint Infections: A Multi-Centered Study. *J. Arthroplasty.* 2019 Feb; 34(2):359-64. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.10.017>
44. Rak M., Kavčič M., Trebše R., ČóR A. Detection of bacteria with molecular methods in prosthetic joint infection: sonication fluid better than periprosthetic tissue. *ActaOrthop.*2016;Aug.87(4):339-45 <https://doi.org/10.3109/17453674.2016.1165558>
45. Карякина Е.В., Персова Е.А. Асептическая нестабильность эндопротеза тазобедренного сустава у больных коксартрозом. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2009;5(3):375–378. [Karyakina E.V, Persova E.A. Asepticheskaya nestabil'nost' endoproteza tazobedrennogo sustava u bol'nykh koksartrozom. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2009;5(3):375–378 (In Russian)]

Никонова Д.С., Привалова В. А., Александрова А.Д.
Роль стресса в патогенезе сахарного диабета

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
(Россия, Екатеринбург)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-607

Аннотация

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний, которое характеризуется повышенным уровнем глюкозы в крови. Несмотря на множество исследований, механизмы развития этого заболевания до сих пор не полностью раскрыты. В последние годы все больше внимания уделяется роли стресса в патогенезе сахарного диабета. Стресс является неотъемлемой частью нашей жизни и может оказывать прямое влияние на функцию поджелудочной железы и уровень глюкозы в крови. Многие исследования показывают, что хронический стресс может приводить к снижению

чувствительности тканей к инсулину, что, в свою очередь, может способствовать развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета типа 2. Кроме того, стресс может усиливать воспалительные процессы в организме, которые также сопутствуют развитию диабета. Таким образом, учет роли стресса в патогенезе сахарного диабета является важным аспектом при разработке новых методов профилактики и лечения этого заболевания.

Ключевые слова : сахарный диабет, стресс, глюкоза, Ганс Селье, нервная система, эндокринная система, гормоны, сахарный диабет 2-го типа.

Abstract

Diabetes mellitus is one of the most common endocrine diseases, which is characterized by elevated blood glucose levels. Despite many studies, the mechanisms of development of this disease have not yet been fully disclosed. In recent years, more and more attention has been paid to the role of stress in the pathogenesis of diabetes mellitus. Stress is an integral part of our lives and can have a direct impact on pancreatic function and blood glucose levels. Many studies show that chronic stress can lead to a decrease in tissue sensitivity to insulin, which, in turn, can contribute to the development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. In addition, stress can increase inflammatory processes in the body, which also accompany the development of diabetes. Thus, taking into account the role of stress in the pathogenesis of diabetes mellitus is an important aspect in the development of new methods of prevention and treatment of this disease.

Keywords: diabetes mellitus, stress, glucose, Hans Selye, nervous system, endocrine system, hormones, type 2 diabetes mellitus.

Введение

Стресс является неотъемлемой частью жизни человека. Особенно актуальна проблема стрессоустойчивости населения России, так как последние десятилетия значительная её часть находится в условиях жесткого психологического и психофизиологического стресса. Нередко стрессогенными факторами становятся бюджетный дефицит, неприемлемые условия проживания, трудности в учебе или на работе, проблемы в семье, плохие новости – одним словом, все те негативные вещи, которые окружают нас в быту, и так или иначе влияют на нервную систему, даже если мы не испытываем сильного эмоционального переживания. Все чаще встречаются случаи «выгорания», апатии, депрессии на фоне хронической переутомляемости.

Известно, что стресс имеет адаптивное значение, однако его длительное и непрерывное воздействие приводит к истощению компенсаторных механизмов организма человека. Истощение может стать причиной развития серьезных заболеваний. Одной из таких патологий является инсулиннезависимый сахарный диабет 2 типа – это состояние хронической гипергликемии, обусловленных воздействием экзогенных и эндогенных (генетических) факторов, нередко дополняющих друг друга.

Таким образом, стресс играет не последнюю роль в патогенезе развития сахарного диабета. Научные исследования показали, что стрессоры могут вызывать изменения гормонального баланса в организме человека, повышение уровня глюкозы в крови и ухудшение работы поджелудочной железы [1, с. 92]. Кроме того, стрессоры способствуют развитию механизмов воспаления (например: активация стрессовой оси (гипоталамус-гипофиз-надпочечник) и выделение гормонов стресса, таких как кортизол; увеличение уровня цитокинов, таких как интерлейкины и тумор-некротизирующий фактор (TNF); активация иммунной системы и мобилизация воспалительных клеток, таких как лейкоциты и макрофаги, для борьбы с потенциальными угрозами) и окислительного стресса, что может усугубить течение сахарного диабета и привести к развитию его осложнений. Понимание механизмов взаимодействия стресса и сахарного диабета является важным шагом для разработки новых методов профилактики и лечения этого заболевания.

История изучения стресса

Ганс Селье, известный канадский ученый, которого по праву нередко называют «отцом биологического стресса», выдвинул теорию о воздействии стресса на организм. Селье пришел к выводу, что организм стремится к сохранению равновесия внутри себя, адаптируясь к различным внешним факторам. Для достижения гомеостаза, организм активирует гормональную систему, чтобы бороться со стрессом. Главной идеей теории Селье является понимание процесса противостояния организма стрессорам в общем контексте адаптации [8, с. 254].

Согласно открытиям Селье, важно понимать, что организм имеет определенные границы для противострессовых реакций. Постоянное воздействие стрессоров истощает запас энергии, необходимый для адаптации к окружающей среде. Селье не рассматривал стресс как нечто вредное, а видел в нем способ выживания организма. Также он ввел понятие болезней адаптации и классифицировал стресс на положительный - эустресс и отрицательный - дистресс.

Механизмы развития стресса

Система ретикулярно-лимбического центра играет ключевую роль в формировании психоэмоциональных реакций. Оценка значимости и стрессогенности события, проводимая определенными отделами коры больших полушарий, сильно зависит от темперамента и личностных особенностей человека [5, с. 23]. Начальные стадии стресса характеризуются преобладанием когнитивно-поведенческих и тревожно-агрессивных расстройств, а в поздние стадии, когда нарушается адаптация и развивается дистресс, проявляются астено-невротические и депрессивные симптомы [7, с. 8].

При стрессе могут проявиться различные психологические и физиологические расстройства. Например, ухудшение памяти, нарушение пищевого поведения, повышение тревожности, снижение интеллекта, бессонница, агрессивность, раздражительность, появление аддикций и другие проявления. Эти нарушения связаны с изменениями в работе нейро-эндокринной системы, взаимодействующей с различными участками мозга, такими как гипоталамус, гипофиз, ретикулярно-лимбическая система и кора головного мозга [2, с. 152].

Под воздействием стресса, первые признаки которого проявляются в нарушениях работы гипофиза и вегетативной нервной системы, возникает увеличение активности симпатической нервной системы, что приводит к учащению сердечных сокращений, изменению тонуса сосудов, увеличению частоты дыхания и другим проявлениям. При длительном воздействии стресса, гипофиз активизирует процессы синтеза гормонов, таких как кортизол и соматостатин, и уменьшает выработку гормонов, таких как серотонин и тестостерон. Это нарушает баланс внутриклеточных процессов и метаболитов арахидоновой кислоты, в конечном итоге приводя к серьезным нарушениям в метаболизме и иммунной системе.

Кортизол, основной гормон стресса, играет ключевую роль в регуляции многих физиологических процессов. Его активность возрастает в условиях продолжительного стресса, вызывая изменения в уровне глюкозы в крови, ускорение расщепления жиров, а также подавление иммунной системы. Под воздействием стресса могут возникать различные симптомы, такие как повышенное артериальное давление, затрудненное дыхание, мышечное напряжение, кожные проблемы, нарушения сердечной деятельности, боли в желудке и кишечнике, изменения в обмене веществ и составе крови.

Возможно, при долгом переживании стресса и наличии определенных физиологических нарушений, в сочетании с уязвимостью определенного органа, может возникнуть психосоматическое заболевание. Например, высокое артериальное давление может привести к гипертонической болезни, проблемы с дыханием и аллергиями могут вызвать бронхиальную астму, кожные проявления могут привести к псориазу, нарушения сердечной деятельности могут вызвать мерцательную аритмию, ишемическую болезнь сердца и другие заболевания.

Патогенез сахарного диабета

Стресс является начальным звеном в цепи патогенеза сахарного диабета, который возникает на фоне метаболических изменений и проблем с пищевым поведением. Под

влиянием стресса вырабатывается кортизол, и, как следствие, повышается концентрация глюкозы в крови, тем самым стимулируя синтез инсулина в β -клетках поджелудочной железы. Гиперстимуляция β -клеток приводит к истощению инсулинового аппарата, и, в конечном счёте, к повреждению клеток и тканей.

Нарушение метаболизма в организме приводит к изменениям в составе крови, нарушениям в работе углеводного и жирового обмена. Этот процесс способствует возникновению гиперлипидемии, окислительного стресса, гликозилированию белков и другим нарушениям. Следствием этого являются ангио- и нейропатии, а также разнообразные осложнения сахарного диабета, такие как синдром диабетической стопы, ретинопатия и нефропатия. На фоне этих изменений усиливаются проявления психологического стресса, приводящие к развитию психопатологических синдромов, включая астено-невротический, тревожно-депрессивный и ипохондрический. Мощными стрессорными факторами для организма являются воздействие ионизирующего излучения, острая кровопотеря. С целью восстановления регенерации тканей и предотвращения осложнений используется введение стволовых клеток [6, с. 220; 11, с. 141].

В период возникновения почечной недостаточности, гнойные раны на нижних конечностях, а также серьезные проблемы со зрением и энцефалопатия, вызванная сосудистыми нарушениями, активно содействуют друг другу. Эти факторы не только резко ухудшают жизнь пациентов, но и дополнительно усиливают нарушения метаболизма и физиологии сахарного диабета. В результате возникает замкнутый круг негативных последствий.

Осложнения сахарного диабета

Сахарный диабет может вызвать микро- и макроангиопатии, которые влекут за собой серьезные последствия. Макроангиопатии связаны с повреждением крупных кровеносных сосудов и могут привести к инфаркту, инсульту и прочим сердечно-сосудистым заболеваниям. Ретинопатия и нейропатия - это два основных типа микроангиопатий, которые могут усугубить течение заболевания. Так, например, ретинопатия может вызвать нарушение зрения и даже полную слепоту, а нейропатия - к болезненным ощущениям и нарушениям чувствительности [3, с. 18].

В сосудах большого диаметра проявлениями макроангиопатий являются: атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, нефропатия и инсульт. Стенокардия и инфаркт миокарда возникают из-за недостаточного поступления крови и кислорода к сердцу, что вызывает ишемическую болезнь сердца. Нарушение кровотока в мозге приводит к инсульту, который может привести к потере функций мозга. Нефропатия может привести к хронической почечной недостаточности. Атеросклероз - это хроническое воспалительное заболевание стенок кровеносных сосудов, которое может привести к образованию тромбов и, как следствие, к разрывам сосудов.

Многие разнообразные пути способствуют возникновению осложнений сахарного диабета под влиянием стресса. Производимый при стрессе гормон кортизол может оказывать воздействие на работу поджелудочной железы, снижая выработку инсулина. В результате этого может произойти увеличение содержания глюкозы в крови и развитие сахарного диабета. Кроме того, стресс способствует повышению давления в артериях, вызывает воспалительные процессы и оксидативный стресс, что в свою очередь усиливает поражение сосудов и появление осложнений [12].

Заключение

Стресс играет значительную роль в патогенезе сахарного диабета и его осложнений. Механизмы развития связываются с несколькими факторами, включая увеличение уровня глюкокортикоидов, изменения в функции поджелудочной железы и повышение уровня воспалительных цитокинов. Стресс также может непосредственно влиять на инсулиновую чувствительность и функцию бета-клеток поджелудочной железы.

Основная причина, объясняющая связь между стрессом и сахарным диабетом, заключается в том, что стресс приводит к повышению уровня глюкозы в крови. Это связано с

активацией симпатической нервной системы и высвобождением адреналина и норадреналина, что приводит к усилению гликогеноза в печени и мобилизации глюкозы из мышц. Постоянное повышение уровня глюкозы может привести к развитию инсулинорезистентности и, как результат, к развитию сахарного диабета.

Осложнения сахарного диабета также могут быть связаны со стрессом. Стресс может усиливать воспалительные процессы в организме и приводить к повышению уровня адипокинов, цитокинов и реактивных форм кислорода. Это может способствовать развитию микроангиопатии, нейропатии и других осложнений сахарного диабета.

Механизмы развития стресс-индуцированного диабета связаны с увеличением выработки глюкокортикоидов, особенно кортизола, который стимулирует глюконеогенез, ингибирует утилизацию глюкозы и усиливает инсулинорезистентность.

Однако необходимо отметить, что роль стресса в патогенезе сахарного диабета не является единственной причиной. Сахарный диабет является многофакторным заболеванием, поэтому генетическая предрасположенность, образ жизни и другие факторы также играют важную роль в его возникновении и развитии.

1. Александр, Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение / Пер, с англ. С.Могилевского. - М.: ЭКСМО-Пресс, 2002. - 92с.
2. Былкина, Н.Д. Развитие зарубежных психосоматических теорий (аналитический обзор) // Психологический журнал. - 1997. - Т.18, №2. - С. 149-160.
3. Балаболкин, М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете. Сахарный диабет, 2002; 4:8-18.
4. Интегративные исследования в клинической психологии: наука и практика. Юбилейный сборник научных и методических работ сотрудников кафедры клинической психологии РПГУ им.
5. Куликов, Л.В. Психогигиена личности. Вопросы психологической устойчивости и психопрофилактики, Питер, 2004
6. Маклакова, И.Ю. Изменение морфометрических и цитологических показателей селезенки при острой кровопотере на фоне введения стволовых клеток / И.Ю. Маклакова, А.П. Ястребов, Д.Ю. Гребнев // Успехи геронтологии. - 2015. - Т. 28, № 2. С 218-221.
7. Пшеничкова, М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – С. 20-30.
8. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме. - М.: Медгиз, 1960. - 254 с.
9. Сидоров, П.И., Соловьев, А.Г., Новикова, И.А. Психосоматическая медицина: Руководство для врачей / Под ред. П.И.Сидорова. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 568 с.
10. Чернявский, Д.С. Синергетика и информация. Динамическая теория информации. - М.: Наука, 2001. - 245 с.
11. Ястребов, А.П. Экспериментальное обоснование использования сочетанной трансплантации стволовых клеток для коррекции для коррекции регенерации быстрообновляющихся тканей после лучевого повреждения / А.П. Ястребов, Д.Ю. Гребнев, И.Ю. Маклакова // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2012. - №2 (39). С. 141
12. Lasarus R. S., Psychological stress and the coping process. N.Y., Mc Graw – Hill, 1966.
13. Schultz I.H. Das autogene Training. 12 Aufl. , Stuttgart, 1966

Осипова А.А.^{1,2}, Даниловцева А.В.¹

Исследование показателей мочевины и трансаминаз в плазме крови у беременных с гестационным сахарным диабетом

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБУ НИИ ОмМ Минздрава РФ

(Россия, Екатеринбург)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-608

Аннотация.

Введение. В настоящее время проблема гестационного сахарного диабета у беременных представляет одну из актуальных тем при ведении и наблюдении беременности. В данной статье рассматривалась проблема гестационного сахарного диабета у женщин во время

беременности, а именно в последнем триместре, а также в первые сутки после родоразрешения. Проводилось исследование с целью изыскания нарушений белкового обмена, которые могут быть диагностированы по изменению показателей трансаминаз. Полученная в ходе проведенного исследования информация играет важную роль в определении клинической значимости нарушений азотистого обмена у женщин в период беременности.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, беременность, трансаминазы, мочевины.

Abstract

Introduction. Currently, the problem of gestational diabetes mellitus in pregnant women is one of the relevant topics in the management and monitoring of pregnancy. This article considered the problem of gestational diabetes mellitus in women during pregnancy, namely in the last trimester, as well as on the first day after delivery. A study was conducted to identify disorders of protein metabolism that can be diagnosed by changes in transaminase indices. The information obtained during the study plays an important role in determining the clinical significance of nitrogen metabolism disorders in women during pregnancy. The aim of the study is to analyze the parameters of urea and transaminases in pregnant women with diabetes mellitus in the third trimester and in the postpartum period in order to possibly detect protein metabolism disorders. **Materials and methods.** As a result of a continuous sample, 30 patients with gestational diabetes mellitus were included in the study. **Results.** As a result of the study, there are no changes in transaminases and urea against the background of gestational diabetes mellitus. **Discussion.** When analyzing such biochemical parameters as alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), urea, there is no excess beyond the reference values either during pregnancy or after delivery. **Conclusions.** In this article, studies of urea, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in blood plasma in pregnant women with gestational diabetes mellitus were conducted and the results obtained, which can help in the diagnosis and treatment of gestational diabetes mellitus, were discussed.

Keywords: gestational diabetes mellitus, pregnancy, transaminases, urea.

ВВЕДЕНИЕ

Частота встречаемости гестационного сахарного диабета варьируется от 1 до 14%, в России она варьируется от 4,5 до 7%[1].

Гестационный сахарный диабет (ГСД) представляет серьезную медико-социальную проблему, т.к. в значительной степени увеличивает частоту нежелательных исходов беременности для матери и для плода. Беременность, осложненная *гестационным сахарным диабетом* (ГСД), сопровождается более высоким риском серьезных акушерских и перинатальных осложнений. Гестационный сахарный диабет является фактором риска развития ожирения, сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний у матери и у потомства в будущем [2].

Гестационный сахарный диабет (ГСД) - достаточно распространенная проблема в настоящее время. Очевидно, что адекватный уровень гликемии во время вынашивания плода необходим для его развития и жизнеспособности. [4]

В связи с тем, что у большинства беременных ГСД протекает без выраженной гипергликемии и явных клинических симптомов, к особенностям заболевания относятся трудность его диагностики и позднее выявление. В ряде случаев ГСД диагностируется ретроспективно после родов по фенотипическим признакам диабетической фетопатии у новорожденного или вообще пропускается.[5,7]

В этой статье проводится исследование показателей трансаминаз и мочевины плазмы крови у пациенток с гестационным сахарным диабетом во время беременности и в послеродовом периоде.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – анализ показателей мочевины и трансаминаз у беременных с сахарным диабетом в третьем триместре и в послеродовом периоде с целью возможного обнаружения нарушений белкового обмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели был проведен анализ показателей трансаминаз и мочевины плазмы крови у 30 пациенток с гестационным сахарным диабетом, которые находились для родоразрешения в научно-исследовательском институте охраны материнства и младенчества (НИИ Омм), проанализирована медицинская документация и литература на тему представленного заболевания. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в данном исследовании. В результате сплошной выборки в исследование были включены 30 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет, страдающих гестационным сахарным диабетом. В послеродовом периоде забор крови для определения биохимических показателей проведен в первые сутки. В ходе исследования оценивались показатели аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, мочевины, глюкозы, индекс массы тела.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст беременных женщин составил $29,2 \pm 6,3$ лет. Первородящих было 10 % (3), повторнородящих 90% (27). До беременности все женщины отрицали наличие сахарного диабета любого типа, а так же жалобы типичные для него. Срок постановки на диспансерный учет $8,7 \pm 3,1$ недель. В основе лечения всех пациенток лежала диетотерапия. Индекс массы тела составлял $30,8 \pm 6,2$. Биохимические показатели оценивались в 3 триместре беременности и в первые сутки после родоразрешения. Биохимические показатели сравнивались с общепринятой нормой в рассматриваемый период вынашивания плода.

Анализ биохимических показателей плазмы крови в 3 триместре представлен в таблице 1, в 1 сутки после родов в таблице 2.

Таблица 1

Показатели плазмы крови у пациенток с гестационным сахарным диабетом во время беременности, 3 триместр.

<i>Исследуемый критерий</i>	<i>Среднее значение</i>	<i>Норма</i>
<i>АЛТ</i>	<i>16,9</i>	<i>6-32 Ед/л [8]</i>
<i>АСТ</i>	<i>18,0</i>	<i>11-30 Ед/л [8]</i>
<i>Коэффициент де Ритиса</i>	<i>1,06</i>	<i>0,91-1,75 [8]</i>
<i>Мочевина</i>	<i>4,9</i>	<i>2,5-6,3 ммоль/л [8]</i>
<i>Глюкоза</i>	<i>5,59</i>	<i>3,5-5,1 ммоль/л [8]</i>

Таблица 2

Показатели плазмы крови у пациенток с гестационным сахарным диабетом в первые сутки после родов.

<i>Исследуемый критерий</i>	<i>Среднее значение</i>	<i>Норма</i>
<i>АЛТ</i>	<i>19,1</i>	<i>3-30 Ед/л [8]</i>
<i>АСТ</i>	<i>18,3</i>	<i>11-32 Ед/л [8]</i>
<i>Коэффициент де Ритиса</i>	<i>0,96</i>	<i>0,91-1,75 [8]</i>

Мочевина	4,5	2,5 -8,3 ммоль/л [8]
Глюкоза	4,3	3,5-6,1 ммоль/л [8]

Полученные данные обрабатывались статистической программой Microsoft Excel 2007.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время гестационный сахарный диабет занимает достаточно актуальную позицию среди патологий беременности.

При анализе таких биохимических показателей как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), мочевина не отмечается выход за рамки референсных значений ни во время беременности, ни после родоразрешения. Коррелируется лишь уровень глюкозы крови, который, как правило, нормализуется в послеродовом периоде. Коэффициент корреляции составил $> 0,05$. Коэффициент **де Ритиса составил $1,06 \pm 0,4$** , что укладывается в референсные рамки у беременных, что свидетельствует об отсутствии нарушений белкового обмена.

Ни в одном из достоверных источников научной литературы не отмечена взаимосвязь нарушений белкового обмена, которые развились на фоне гестационного сахарного диабета. Полученные в ходе исследования данные совпадают с данными литературы.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования выяснилось, что прямой взаимосвязи между изменениями показателей трансаминаз и мочевины при гестационном сахарном диабете не прослеживается ни в период беременности, ни в послеродовом периоде, следовательно, метаболические изменения при данной нозологии не оказывают влияния на белковый обмен и не коррелируются с изменением уровня глюкозы крови, соответственно, их клиническая значимость при диагностике и лечении гестационного сахарного диабета не актуальна.

1. Дедов И. И., Сухих Г. Т., Краснопольский В. И. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение. Федеральные клинические рекомендации. – М., - 2020. - 7 с.
2. Лака Г. П., Захарова Т. Г.. Сахарный диабет и беременность : учеб. пособие, 2016 . – М., -125 с.
3. Сибирская Е.В., Блинникова Е.С. Сахарный диабет и беременность - М.: Книжный дом, 2020;-122 с.
4. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Патофизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(10(II)): С.86-91.
5. Кыртыков С.И., Бекбаева И.В., Ахматова А.Н., Кузьмина Е.А., Муковникова Е.В., Оразмурадова А.А., Апресян А.А. Современный взгляд на лечение и профилактику гестационного сахарного диабета // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 11. Спецвыпуск. С. 115-121. 001: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-115-121>
6. Retnakaran R. Hyperglycemia in pregnancy and its implications for a woman's future risk of cardiovascular disease. Diabetes Res Clin Pract. 2018
7. Завьялова И. С. Гестационный сахарный диабет и единые критерии диагностики сахарного диабета всех типов. / И. С. Завьялова, Н. В. Иванова, Е. П. Шурыгина // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей IV Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, IV Всероссийского форума медицинских и фармацевтических вузов «За качественное образование», (Екатеринбург, 10-12 апреля 2019): в 3-х т. - Екатеринбург: УГМУ, CD-ROM. – 2019. – Т.1. – С. 75-79.
8. Ингерлейб М.Б. Полный справочник анализов и исследований в медицине - М.: Омега-Л, 2014;-500 с.

Паршина В.А., Макеева А.В.

Изменения вкусовой чувствительности у лиц, переболевших COVID-19.

*Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко
(Россия, Воронеж)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-609

Аннотация

Вспышка коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) вызвала во всём мире большую обеспокоенность и стала актуальной проблемой ВОЗ. Помимо поражения почти всех функциональных систем организма, она повлияла и на ротовую полость. Пациенты,

переболевшие данным заболеванием, жаловались на дисфункцию вкусового анализатора. В этой связи целью данной работы стало исследование изменения вкусовой чувствительности среди студентов, переболевших COVID-19.

Ключевые слова : вкусовая чувствительность, COVID-19, коронавирусная инфекция, ксеростомия.

Abstract

The outbreak of coronavirus infection in 2019 (COVID-19) has caused great concern worldwide and has become an urgent problem for WHO. In addition to affecting almost all functional systems of the body, it also affected the oral cavity. Patients who had this disease complained of dysfunction of the taste analyzer. In this regard, the purpose of this work was to study changes in taste sensitivity among students who had been ill with COVID-19.

Keywords : taste sensitivity, COVID-19, coronavirus infection, xerostomia.

Возбудитель коронавирусной инфекции – вирус SARS-COV-2, который привёл к пандемии в 2020 году повлиял на многие системы организма человека: сердечно-сосудистую, дыхательную, нервную системы, опорно-двигательный аппарат и другие. Ротовую полость тоже затронули определенные патологические явления, а именно, в ряде случаев изменилась вкусовая чувствительность. Как показала клиническая практика, изменение вкусовой чувствительности наиболее часто встречаемый симптом у лиц, болеющих COVID-19.

В выявлении нарушений вкусовой чувствительности при COVID-19 важно установить время начала появления этого симптома. В большинстве случаев нарушения в ощущении вкуса возникают одновременно с первичными респираторными симптомами COVID-19 (например, насморк, чихание, заложенность носа и пазух, боль в горле, хрипота, кашель) или непосредственно перед ними [1]. Развитие нарушений вкусовой чувствительности - сложный и многофакторный процесс, причины которого в настоящий момент до конца не изучены. Существуют только гипотезы, предполагающие как именно происходят эти нарушения. Finsterer и Stollberger (2020) предположили, что вследствие местного иммунного ответа во время ринита возникает дисфункция вкусового аппарата [2]. Также известно, что во время протекания заболевания COVID-19 в организме возможны нарушения деятельности центральной и периферической нервной системы. Прямое повреждение черепных нервов, отвечающих за иннервацию вкусового анализатора (переднюю 2/3 языка иннервирует лицевой нерв, задние 1/3 языка – языкоглоточный нерв), мешает адекватному функционированию вкусового анализатора [1].

Вкусовая дисфункция и ксеростомия появляются на ранней стадии инфекции SARS-CoV-2 и сохраняются относительно долго. Ксеростомия может возникать в результате приёма лекарственных средств либо под действием пародонтопатогенных факторов и инфекционных поражений [3]. Ещё один из возможных патогенетических механизмов обоих симптомов связан с экспрессией рецепторов, важных для проникновения вируса в клетку, во вкусовые клетки и слюнные железы. Наличие сухости в полости рта причиняло дискомфорт пациентам: прилипание губ к зубам, затруднение жевания и глотания пищи, вследствие они были вынуждены пить воду [3]. Помимо этого у многих лиц, переболевших коронавирусной инфекцией, наблюдались различные стоматологические проявления в полости рта: высыпания, дефекты, трещины, язвы в ротовой полости, в последнем случае больные испытывали боль во время приёма пищи – в акте жевания и глотания, а также во время разговора [4]. Большинство пациентов жаловались на неприятный запах изо рта, хронический рецидивирующий афтозный стоматит, сопровождающийся болезненностью [5]. Врачи-стоматологи, которые первыми выявляют в ротовой полости симптомы, связанные с COVID-19 вносят большой вклад в раннюю диагностику и профилактику этого заболевания [6]. Учитывая ранее упомянутые стоматологические проявления, лицам, перенёвшим COVID-19, следует рекомендовать проходить стоматологический осмотр для своевременной диагностики патологий ротовой полости.

Целью данной работы явилось исследование изменения вкусовой чувствительности среди студентов, переболевших COVID-19.

Рассматривая общую характеристику нарушений вкусоощущения, было выяснено, что не все варианты расстройств вкуса появляются у пациентов с COVID-19. Из всего разнообразия нарушений вкусовой чувствительности следует выделить 3 формы: гипогевзия (снижение вкусовой чувствительности), дисгевзия (извращение или искажение вкуса) и агевзия (полное лишение вкусоощущения).

Практическая часть

Среди студентов разных ВУЗов было проведено анонимное анкетирование с использованием Google формы для анализа нарушений и выявления изменений вкусовой чувствительности, после перенесённой коронавирусной инфекции. В опросе приняли участие 25 человек в возрасте от 18 до 26 лет. Количество лиц мужского пола составило 32% (8 человек), количество лиц женского пола составило 68% (17 человек). Среди всех опрошенных 88% перенесли COVID-19, а 12% опрошенных выступили в качестве контрольной группы.

Больше половины лиц, перенесших COVID-19 наблюдали у себя изменение вкусовой чувствительности.

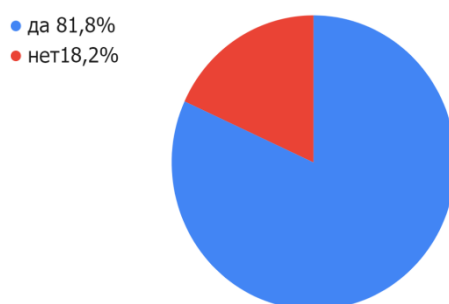


Рисунок 1. Процентное соотношение лиц с изменением вкусовой чувствительности
По результатам анкетирования были выявлены три формы изменения вкусовой чувствительности (Рис.2).



Рисунок 2. Формы изменения вкусовой чувствительности.

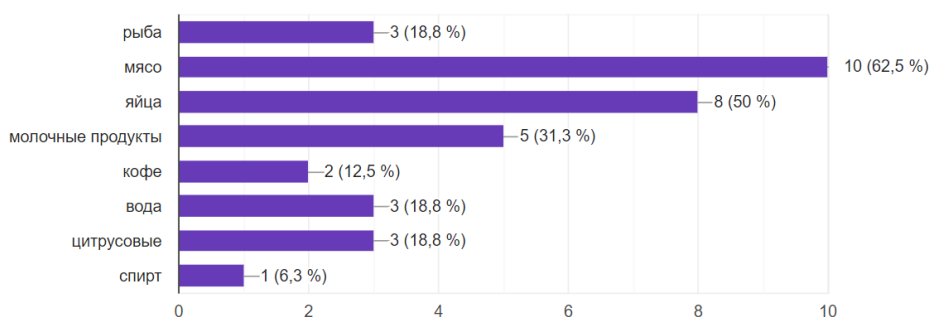


Рисунок 3. Процентное соотношение дисгевзии (извращение или искажение вкуса) на продукты.

Респондентам были предложены продукты, на которые предположительно могли быть изменения вкусовой чувствительности после перенесённой коронавирусной инфекции (Рис.3). Дисгевзия (извращение или искажение вкуса) больше всего было на мясо 62,5%, меньше всего на спирт – 6,3%.



Рисунок 4. Продолжительность изменения вкусовой чувствительности при гипогевзии/агевзии (а) и дисгевзии (б)

Гипогевзия и агевзия наблюдалась у пациентов в большей степени около месяца 41,7%, в меньшей степени 1-3 дня (16,7 %) или больше месяца, что также составляло 16,7 % (Рис.4а).

Выявлено, что продолжительность дисгевзии была около месяца и больше (по 35,3%), а во временном промежутке 4-7 дней всего у 11,8% респондентов (Рис.4б).

Выводы

Проанализировав научную литературу по теме влияния COVID-19 на изменения функции вкусового анализатора и проведя анкетирование среди студентов, было показано, что из наиболее встречаемых форм изменения вкусовой чувствительности в большей степени у лиц молодого возраста проявлялась дисгевзия. Что, в свою очередь, может отрицательно повлиять на качество жизни студентов. Помимо этого, результаты анкетирования показали, что больше 2/3 группы студентов, прошедших данный опрос, наблюдали у себя нарушения вкусовой чувствительности, что говорит о широкой степени распространённости её изменения.

1. Жукова, Н. Г. Нарушения вкусоощущения при COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 12. – С. 23-31.
2. Манак, Т. Н., Бойко-Максимова, Г. И., Трофимук, В. А. ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19 В ПОЛОСТИ РТА. НАРУШЕНИЕ ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ COVID-19 // Современная стоматология. 2021. №2. С.83.
3. Македонова, Ю. А., Поройский, С. В., Гаврикова Л. М., Афанасьева О. Ю. Проявления заболеваний слизистой полости рта, перенёсших Covid-19 // Вестник ВолгГМУ. 2021. № 1 (77). С. 110-115.
4. Белоцерковская, Ю. Г., Романовских, А. Г., Смирнов, И. П. COVID-19: Респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом: новые данные об эпидемиологии, клиническом течении, ведении пациентов // Consilium Medicum. 2020. № 3. С. 12–20.
5. Вахрушина, Е. В. Клинико – лабораторное обоснование иммунокорректирующей терапии больных с рецидивирующим афтозным стоматитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 21 с.
6. Tsuchiya, H. Oral Symptoms Associated with COVID-19 and Their Pathogenic Mechanisms: A Literature Review. Dent J (Basel). 2021 Mar 11;9(3):32.

Проскурнина В.Р., Попугайло М.В. Синдром Бругада в практике врача-педиатра

Уральский государственный медицинский университет,
(Россия, Екатеринбург)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-610

Аннотация

В статье представлена информация о синдроме Бругада, патогенезе манифестации, а также о случаях синдрома в педиатрической практике и актуальности ранней

дифференциальной диагностики заболевания. Целью статьи является привлечь внимание к изучению проявлений синдрома Бругада у детей, т.к. он достаточно редко встречается и имеет сложности в диагностики.

Ключевые слова : синдром Бругада, педиатр, дети, манифестация, дифференцировка, натриевые ионные каналы, обмороки.

Abstract

The article provides information about Brugada syndrome, the pathogenesis of manifestation, as well as cases of the syndrome in pediatric practice and the relevance of early differential diagnosis of the disease. The purpose of the article is to draw attention to the study of the manifestations of Brugada syndrome in children, since it is quite rare and has difficulties in diagnosis.

Keywords : brugada's syndrome, pediatrician, children, manifestation, differentiation, sodium ion channels, fainting.

Синдром Бругада (СБ) – это наследственный дефект натриевых каналов (каналопатия) кардиомиоцитов, который наследуется по аутосомно-доминантному типу. СБ относится к первичным электрическим болезням сердца [1,4]. Первопричиной возникновения синдрома является мутация в гене SCN5A, который кодирует альфа-субъединицу натриевого канала Nav1.5, в результате чего формируется его недостаточность. Этот канал обеспечивает поступление ионов натрия в клетку и играет главную роль в проведении сердечного сокращения, координации и поддержании нормального сердечного ритма. Также этот канал обеспечивает поздний входящий натриевый ток (INaL), который влияет на реполяризацию и рефрактерность. Установлено, что при синдроме Бругада блокируется поступление натрия в кардиомиоциты, то есть снижается плотность потока ионов в клетку. В результате наблюдается ранняя реполяризация и развивается невозможность полного расслабления сердечной мышцы [9]. Помимо роли слабости Na-каналов в патогенезе СБ G. Yan и C. Antzelevitch для объяснения механизмов развития этого заболевания предложили клеточную теорию региональной гетерогенности потенциала действия. Она сводится к тому, что имеются определенные различия в возникновении потенциала действия (ПД) не только между правым и левым желудочками, но и в толще стенки сердца. Именно это обстоятельство, по мнению авторов, значительно повышает риск развития желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков и, как следствие, внезапной сердечной смерти (ВСС) [4 – 6].

В связи с тем, что имеются сложности с диагностикой данного заболевания, истинная его распространенность неизвестна. Тем не менее, есть указания, что в России она составляет примерно 0,1-0,5% для взрослого населения [9]. Принято считать, что синдром Бругада манифестирует в возрасте 30-40 лет, преимущественно у мужчин [1]. Однако, возникновение первых симптомов возможно и в раннем возрасте [2,3]. Распространенность заболевания среди детского населения составляет 0,0098%. Но, несмотря на то, что в детской популяции заболевание встречается значительно реже, о синдроме важно помнить, потому что оно связано с высоким риском желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти в любом возрасте.

Первыми клиническими признаками синдрома являются синкопальные состояния (14%), эпизоды ВСС (1%). Помимо этого, отмечаются резкая слабость, бледность, ощущение перебоев в работе сердца [6, 10]. Надо отметить, что синкопы встречаются у детей достаточно часто (до 15%). Но этиология обмороков может быть различной. Внезапная смерть в течение одного года после первого эпизода потери сознания при некардиогенных обмороках или обмороках неясного генеза составляет около 3%, а при кардиогенных обмороках этот показатель увеличивается до 24%. В случае синдрома Бругада следует говорить о кардиогенном типе. В целом, аритмогенные обмороки в структуре синкопальных состояний составляют 11–14% [7]. Их характерным признаком является появление симптомов в ночное время. Случаи ВСС также чаще всего регистрируются во время сна или в предутренние часы [1]. Помимо клинических проявлений, учитывая наследственный характер заболевания, нужен внимательный сбор семейного анамнеза, так как это помогает обнаружить синдром в 47% случаев [10].

Диагностика.

Достаточно часто (25%) синдром Бругада диагностируется с помощью случайных ЭКГ-находок [10]. ЭКГ-признаки у детей сходны с таковыми у взрослых, к ним относятся: блокада правой ножки пучка Гиса с усиленной (акцентуированной) волной J в виде элевации сегмента ST в правых прекардиальных отведениях (V1- V3), часто с последующим отрицательным зубцом T; желудочковые экстрасистолы с коротким интервалом сцепления; эпизоды полиморфной желудочковой тахикардии, с переходом в фибрилляцию желудочков в части случаев. Выявление большинства признаков требует мониторингового контроля ЭКГ [1]. Выделяют три ЭКГ-типа синдрома Бругада. Тип 1 характеризуется подъемом точки J на 2 и более мм, сводчатым (coved) типом подъема сегмента ST и инвертированными T-зубцами в отведениях V1 и V2. Тип 2 также характеризуется подъемом точки J на 2 и более мм, подъемом сегмента ST более чем на 1 мм с седловидной формой ST-сегмента и положительными или двухфазными T-зубцами. Тип 3 схож с типом 2, за исключением того, что подъем ST-сегмента минимальный — менее 1 мм. Одним из методов уточнения диагностических ЭКГ-критериев является перенос электрода V1 из третьего межреберья во второе, однако чувствительность этого метода не установлена [8].

Для дифференцировки синдрома Бругада от других заболеваний (аритмогенной дисплазии правого желудочка, миокардита, кардиомиопатии, болезни Чагаса, болезни Штейнерта), которые могут стать причиной схожих ЭКГ признаков, используют метод фармакологической пробы. Внутривенно вводят блокаторы натриевых каналов (аймалин, флекаинид, прокаинамид). Диагностическими критериями являются: появление желудочковых тахикардий; расширение QRS комплекса более чем на 30 % от исходной величины; трансформация морфологии 2 и 3 ЭКГ – типов в морфологию 1 ЭКГ– типа; появление волны J амплитудой более 2 мм в отведениях V1 и/или V2 и/или V3 с наличием или отсутствием блокады правой ножки пучка Гиса. Такие ЭКГ-изменения в ответ на введение препарата служат основанием для постановки диагноза синдрома Бругада с отсутствием типичных критериев на исходной ЭКГ [1, 3, 8]. При внутривенной инфузии прокаинамида детям (15 мг/кг до максимальной дозы 1 г в течение 15 мин) в 31% случаев наблюдался положительный ответ, при этом развитие устойчивых аритмий не было зарегистрировано. При проведении фармакологической нагрузочной пробы аймалином (1 мг/кг с инфузией в течение 5 мин) и флекаинидом (инфузия 2 мг/ кг в течение 10 мин) у 18% пациентов развивались устойчивые желудочковые аритмии [10].

Для лучшей диагностики у детей рекомендуется использование холтеровского мониторирования ЭКГ с более высоким расположением прекардиальных отведений – в третьем и втором межреберных промежутках. Чувствительность метода при этом возрастает с 38% при 24-часовом мониторировании со стандартным расположением отведений до 55% также при 24-часовом мониторировании, но с более высоким расположением отведений. Для сравнения: чувствительность диагностики при проведении однократной ЭКГ в 12 отведениях составляет 25%.

Лечение.

Для медикаментозной терапии синдрома Бругада у детей, как и у взрослых, рекомендуются амиодарон, хинидин, дизопирамид, бета-блокаторы [1, 4]. Следует избегать назначения препаратов I класса, таких как новокаинамид, флекаинид, аймалин, которые, изолированно блокируя натриевый ток, провоцируют манифестацию СБ [1]. Однако, консервативное лечение считается малоэффективным, так как отсутствуют общепризнанные препараты, достоверно снижающие смертность пациентов с синдромом Бругада [6].

В настоящее время для профилактики внезапной сердечной смерти при синдроме Бругада проводится имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Этот способ является наиболее эффективным и может использоваться даже у детей раннего возраста [11].

У бессимптомных пациентов показаниями к имплантации являются:

1) индуцирование фибрилляции желудочков при проведении фармакологической пробы в сочетании со спонтанным или зарегистрированным на пробе с блокатором натриевых каналов 1 типом ЭКГ феномена Бругада;

2) индуцированный на пробе феномен 1 типа Бругада в сочетании с наличием в семье случаев ВСС у лиц молодого возраста.

Лица, имеющие ЭКГ феномена Бругада 1 типа, выявленного на основании проб, в отсутствие симптомов и случаев ВСС в семье должны находиться под врачебным контролем.

Ранняя диагностика синдрома Бругада, в особенности в детском возрасте, поможет снизить риски развития внезапной сердечной смерти у детей и, в дальнейшем, у взрослого населения.

1. Школьников М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца // Российский кардиологический журнал, 2011, № 1 (87), с. 11-13.
2. Мельникова И.Ю., Токарева Ю.А., Мушкатина М.А., Рылова Н.Н., Яшкова Л.В. Синдром Бругада у ребенка раннего возраста // Педитрия. Consilium Medicum. 2019. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-brugada-u-rebenka-rannego-vozrasta> (дата обращения: 04.06.2024).
3. Вылегжанина О. В., Томилов И. А., Ботяновская О. В. Клинический случай синдрома Бругада в педиатрической практике // Вестник КБ №51. 2016. №6 (1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-sindroma-brugada-v-pediatricheskoj-praktike> (дата обращения: 04.06.2024).
4. Салухов, В. В. Практическая аритмология в таблицах // под ред. В. В. Салухова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 496 с. ISBN 978-5-9704-4035-3.
5. Бокерия Л.А., Проничева И.В., Сергуладзе С.Ю., Кваша Б.И., Котанова Е. С. Синдром Бругада и перекрестные синдромы сердечной натриевой каналопатии: различные маски мутаций гена SCN5A // Анн. аритм.. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-brugada-i-perekrestnye-sindromy-serdechnoy-natrievoy-kanalopatii-razlichnye-maski-mutatsiy-gena-scn5a> (дата обращения: 04.06.2024).
6. Лещинский С.П. Генетически детерминированные заболевания, ассоциированные с повышенным риском развития внезапной сердечной смерти: вопросы этиологии, диагностики и лечения // Сеченовский вестник. 2014. №4 (18). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheski-determinirovannye-zabolevaniya-assotsiirovannye-s-povyshennym-riskom-razvitiya-vnezapnoy-serdechnoy-smerti-voprosy> (дата обращения: 04.06.2024).
7. Толстикова Т.В., Марчук Т.П., Гвак Г.В. Нарушения сердечного ритма как причина синкопальных состояний у детей. Клиническое наблюдение // Acta Biomedica Scientifica. 2017. №2 (114). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-serdechnogo-ritma-kak-prichina-sinkopalnyh-sostoyaniy-u-detey-klinicheskoe-nablyudenie> (дата обращения: 04.06.2024).
8. Школьников М.А. Первичные электрические заболевания сердца как причина внезапной смерти // Доктор.Ру. 2008. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pervichnye-elektricheskie-zabolevaniya-serdtsa-kak-prichina-vnezapnoy-smerti> (дата обращения: 04.06.2024).
9. Клинические рекомендации РФ 2018-2020 (Россия) – Синдром Бругада. URL: <https://racs.ru/clinic/files/2020/brugada.pdf> (дата обращения: 04.06.2024).
11. Скоробогатова Е.И., Федорец В.Н. Синдром Бругада у детей. Особенности клиники и диагностики // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021. № 52. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-brugada-u-detey-osobennosti-kliniki-i-dagnostiki> (дата обращения: 04.06.2024).
13. Aydin Zahedivash, Debra Hanisch, Anne M Dubin, Anthony Trela, Henry Chubb, Kara S Motonaga, William Rowland Goodyer, Katsuhide Maeda, Olaf Reinhartz, Michael Ma, Elisabeth Martin, Scott R Ceresnak - Implantable Cardioverter Defibrillators in Infants and Toddlers: Indications, Placement, Programming, and Outcomes, Circ Arrhythm Electrophysiol. 2022 Feb;15(2):e010557. doi: 10.1161/CIRCEP.121.010557. Epub 2022 Jan 28.

Рыжова К.В., Миних А.В., Попугайло М.В.

Современные взгляды на патогенез миеломной нефропатии и принципы ее диагностики

*Уральский государственный медицинский университет,
(Россия, Екатеринбург)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-611

Аннотация

В этом обзоре литературы рассматриваются клинико-морфологические типы поражения почек при множественной миеломе и их диагностика. Множественная миелома составляет 10–

15 % от всех онкогематологических заболеваний. Поражение почек может быть единственным или первым симптомом миеломной нефропатии. Среди поражений почек, связанных с миеломной болезнью, выделяют миеломную тубулярную нефропатию, AL-амилоидоз, болезнь отложения легких цепей и некоторые другие состояния.

Ключевые слова : множественная миелома, миеломная нефропатия, AL-амилоидоз, болезнь депозитов легких цепей.

Abstract

This literature review examines the clinical and morphological types of kidney damage in multiple myeloma and their diagnosis. Multiple myeloma accounts for 10–15% of all oncohematological diseases. Kidney damage may be the only or the first symptom of myeloma nephropathy. Among the kidney lesions associated with myeloma disease, myeloma tubular nephropathy, AL-amyloidosis, light chain deposition disease, and some other conditions are distinguished.

Keywords : multiple myeloma, myeloma nephropathy, AL-amyloidosis, L-chain disease.

Множественная миелома (ММ) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, которое характеризуется пролиферацией клональных плазматических клеток, которые могут продуцировать моноклональный белок в сыворотке крови или в моче [1]. ММ – один из самых распространенных гемобластозов, составляет 1% от онкологических заболеваний.

Множественная миелома, к сожалению, встречается повсеместно, но реже всего — в Китае. В западных странах риск столкнуться с этим заболеванием растет с возрастом. Среди заболевших преобладают мужчины — их примерно в 1,5 раза больше, чем женщин. Кроме того, люди негроидной расы болеют в 2 раза чаще, чем людей белой расы. Обычно множественная миелома диагностируется у пожилых людей, около 70 лет. И только 5–10 % пациентов оказываются моложе этого возраста. На сегодняшний день это заболевание остается неизлечимым. А в последние годы современная комплексная терапия ММ, позволила увеличить общую выживаемость больных до 33-34 месяцев.

Причины возникновения ММ до сих пор неизвестны. Есть предположения, что к возможным факторам риска относятся:

- воздействие радиации и химических веществ (асбест, бензол и его производные, инсектициды);
- употребление алкоголя;
- ожирение
- длительная стимуляция антигенами на фоне хронических воспалений.

Кроме того, считается, что генетическая предрасположенность может влиять на развитие ММ. Заболевание чаще встречается у близких родственников и однояйцевых близнецов. Также существуют расовые различия в частоте встречаемости патологии: афроамериканцы больше подвержены риску развития этого заболевания, чем люди других рас [1,2].

Исследования O. Landgren et al. и Willrich M.A. et al. показывают, что в большинстве случаев множественная миелома развивалась после моноклональной гаммопатии неопределенного генеза (MGUS) [3,4].

Патогенез ММ связан с трансформацией клеток-предшественниц В-лимфоцитов в злокачественные клетки в терминальных центрах периферических лимфоидных органов. Этот процесс происходит после соматических гипермутаций в генах, которые отвечают за реаранжировку иммуноглобулинов, и переключения синтеза антител на изотипический уровень. При этом сохраняется способность клеток дифференцироваться до плазматических клеток, которые секретируют М-белок. Этот белок представляет собой иммуноглобулин или его фрагмент с аномальной последовательностью аминокислот и потерей нормальной функции из-за мутаций в генах, ответственных за выработку иммуноглобулина [5].

Пациенты при ММ подвержены более частым инфекциям, в связи со снижением выработки антител. Данное заболевание сначала может протекать бессимптомно (лишь значительно может быть повышен СОЭ), а потом уже появляется анемический и геморрагический синдром. На фоне гиперкальциемии может развиваться тошнота, анорексия и обезвоживание.

Основной типичной жалобой является боль в костях, она может локализоваться в позвоночнике и ребрах и усиливаться по ночам. Изменения костей проявляется в виде генерализованного остеопороза. На рентгенограмме черепа обнаруживаются очаги лизиса, которые часто описываются как “изъеденные молью” дефекты. Примерно у 1/2 больных обнаруживаются явления компрессии спинного мозга, это может быть результатом прорастания опухоли, из-за этого будут наблюдаться радикулярные боли, то есть раздражение спинномозговых корешков. Отмечается также мышечная слабость, потеря чувствительности, парезы нижних конечностей [6-9]. Стоит отметить, что нарушение функции почек может быть первым симптомом миеломы и наиболее важным прогностическим фактором данной болезни.

Цель исследования: провести анализ данных современной литературы по теме миеломная нефропатия и методы ее диагностики.

Почти у половины пациентов с миеломной болезнью обнаруживаются проблемы с почками. Кроме того, 20% страдают почечной недостаточностью, причем 10% случаев требуют заместительной почечной терапии. Почечная недостаточность входит в число смерти при множественной миеломе [10].

В медицинской практике поражение почек при множественной миеломе часто называют обобщенным термином «миеломная нефропатия» (МН). У этого состояния есть еще два синонима: «цилиндр-нефропатия» и «каст-нефропатия». Это наиболее распространённый тип поражения почек при ММ. Он возникает из-за секреции моноклональных легких цепей (белка Бенс-Джонса) и выведения их с мочой. Для него характерно образование белковых цилиндров в дистальном отделе канальцев, а также развитие тубулоинтерстициального воспаления и фиброза. Выделяют следующие варианты поражения: миеломная тубулярная нефропатия – миеломная почка (60-80%), AL-амилоидоз почек (20%), болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ) (5–10%). Наряду с этим возможны редкие варианты: парапротеинассоциированный гломерулонефрит, иммунотактоидная нефропатия, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, плазмоклеточная инфильтрация [7-9,11-13].

Главной причиной развития МН является повышенная секреция моноклональных легких цепей (ЛЦ) плазматическими клетками опухоли. ЛЦ выводятся в просвет почечных канальцев. Этот процесс стимулирует активацию ядерного фактора-кВ и митоген-активированных протеинкиназ, а также выброс провоспалительных цитокинов. В результате развивается интерстициальное воспаление и фиброз. Попадая в дистальный отдел канальцев, ЛЦ соединяются с белком Тамма-Хорсфалла (уромодулин), образуя белковые цилиндры [7,8,14,15]. Когда происходит внутриканальцевая обструкция, содержимое проникает в интерстиций. При взаимодействии белка Тамма–Хорсфалла с макрофагами и цитокинами высвобождаются протеолитические ферменты и метаболиты кислорода, что приводит к повреждению тканей [15-17]. В результате сначала образуются гиалиновые включения и происходит дегенерация клеток, а затем нарушается функция проксимальных канальцев, что вызывает острое повреждение почек.

При морфологическом исследовании нефробиоптата можно выявить атрофию канальцев, воспаление в интерстициальной ткани и фиброз.

Моноклональные легкие цепи способствуют быстрому развитию склероза, и через 1,5–2 месяца формируется интерстициальный фиброз и хроническая почечная недостаточность (ХПН) [19]. Чаще всего в период от нескольких месяцев до года миеломная нефропатия осложняется хронической болезнью почек (ХБП). При AL-амилоидозе и болезни депозитов лёгких цепей ХБП развивается не раньше чем через 10 лет.

Если в результате химиотерапии количество легких цепей редуцируется, белковые цилиндры сокращаются, это способствует улучшению работы почек. Возможность

восстановления функций почек зависит от степени тубулоинтерстициального фиброза и эффективности химиотерапии.

Миеломная тубулярная нефропатия

Диагностика тубулярной миеломной нефропатии основывается на следующих критериях:

- подтвержденный диагноз множественной миеломы (ММ);
- высокая концентрация моноклональных легких цепей в сыворотке крови или моче;
- наличие протеинурии;
- результаты биопсии почки.

Миеломная тубулярная нефропатия характеризуется массивной тубулярной протеинурией. В этом случае нефротический синдром отсутствует. Артериальная гипертензия, микрогематурия и системные поражения не наблюдаются [7-9,12,16,19-21].

При оценке концентрации свободных легких цепей κ и λ необходимо учитывать их соотношение. Если пациент страдает почечной недостаточностью, нормальный диапазон значений « κ/λ » составляет 0,37-3,1. При отсутствии почечной недостаточности – 0,26-1,65. При миеломной нефропатии легкие цепи обнаруживаются в равной концентрации. [7-9,16].

При исследовании нефробиоптатов с гематоксилином и эозином с помощью световой микроскопии в просвете канальцев можно увидеть эозинофильные цилиндры, характеризующиеся многослойным строением. Эти цилиндры окружены эпителиальными клетками и клетками иммунной системы – лимфоцитами и нейтрофилами. Рядом с цилиндрами часто встречаются гигантские клетки моноцитарного происхождения, иногда с включениями фрагментов белка. Возникают канальцевая атрофия и фиброз интерстициальной ткани. Однако поражение клубочков не характерно для этого заболевания. Цилиндры не окрашиваются реактивом Шиффа (реакция PAS). Иммуноморфологическое исследование показывает фиксацию в цилиндрах легких цепей κ или λ в зависимости от типа секрета [7-9,16].

AL-амилоидоз

Для этого заболевания характерен нефротический синдром, сопровождающийся клубочковой протеинурией и системными поражениями [7-9,16,19-21]. Также наблюдается низкая секреция моноклональных легких цепей λ . При этом ни артериальной гипертензии, ни микрогематурии не наблюдается.

При подозрении на AL-амилоидоз следует провести биопсию. Сначала проводится биопсия подкожной жировой клетчатки, затем слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и костного мозга. И только если все эти анализы покажут отрицательный результат, можно назначить биопсию почки. Амилоидные отложения можно отличить от других белковых отложений, окрашивая их специальным красителем- конго красным. При просмотре в поляризованном свете можно увидеть характерное светло-зеленое преломление света. [20]. Этот метод считается золотым стандартом обнаружения амилоида на протяжении более 50 лет. Взаимодействие биофизических и структурных компонентов амилоидного белка с окружающей средой приводит к осаждению моноклональных легких цепей λ . При рассмотрении под электронным микроскопом видно, что амилоидные фибриллы имеют диаметр от 7 до 12 нанометров и обычно хаотично расположены в мезангии, интерстициальной ткани и стенках сосудов [7, 16, 21].

Болезнь депозитов легких цепей

В 48–54% случаев БДЛЦ ассоциирована с нефротическим синдромом и артериальной гипертензией [19–21]. Для этого заболевания характерна протеинурия, которая может быть клубочковой или чаще смешанной. Также наблюдается низкая секреция моноклональных легких цепей κ . Общий анализ мочи показывает микрогематурию [7-9,16].

Для постановки диагноза необходима биопсия почки. На ранних стадиях заболевания световая микроскопия биоптата может не выявить никаких изменений, но на более поздних стадиях характерным признаком становится узловой гломерулосклероз. Изменения можно увидеть и в клубочках: их узловатый вид обусловлен неравномерным увеличением объема

мезангиального матрикса, имеющего разную степень клеточности. Базальные мембраны и мезангий имеют гомогенный материал, который выглядит отрицательным при окрашивании конго красным, но положительным при окрашивании реакцией PAS. Этот материал имеет мелкозернистую ультраструктуру. Отложения легких цепей обычно обнаруживаются в базальной мембране канальцев и капилляров клубочков. Реже всего они встречаются в мезангиальном матриксе, стенках артерий и интерстиции. Иногда клубочки выглядят неизменными или отличаются лишь небольшим расширением мезангия.

На сегодняшний день одним из наиболее информативных методов диагностики заболевания, вызванного отложениями легких цепей, является иммунофлюоресцентное исследование биопсии почки. Диагноз подтверждается при обнаружении депозитов, расположенных линейно вдоль базальных мембран канальцев и/или клубочков и содержащих моноклональные легкие цепи одного типа - κ . Подобные отложения часто обнаруживают и в других структурах нефрона: мезангии, интерстиции, сосудах. Под электронным микроскопом они выглядят как зернистые электронно-плотные структуры. В клубочках отложения преимущественно субэндотелиальные и располагаются в канальцах вдоль внешней поверхности базальной мембраны, обращенной к интерстиции [7,16].

Дифференциальный диагноз проводят между этими вариантами поражения почек при ММ. Клинические и лабораторные различия представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинические и лабораторные особенности различных вариантов поражений почек при ММ.

	<i>Миеломная тубулярная нефропатия</i>	<i>AL-амилоидоз</i>	<i>БДЛЦ</i>
<i>Нефротический синдром</i>	<i>нет</i>	<i>часто</i>	<i>48-53 %</i>
<i>Артериальная гипертензия</i>	<i>нет</i>		<i>часто</i>
<i>Почечная недостаточность</i>	<i>Медленно - прогрессирующая</i>	<i>Быстро - прогрессирующая</i>	
<i>Системность поражения</i>	<i>нет</i>	<i>да</i>	
<i>Характер протеинурии</i>	<i>канальцевый</i>	<i>клубочковый</i>	<i>клубочковый или смешанный</i>
<i>Микрогематурия</i>	<i>нет</i>		<i>да</i>
<i>Секретируемые ЛЦ</i>	<i>κ и λ</i>	<i>λ</i>	<i>κ</i>
<i>Количество секретируемых ЛЦ</i>	<i>высокое</i>	<i>низкое</i>	

Заключение

Своевременная диагностика различных видов поражения почек при множественной миеломе в ряде случаев позволяет отсрочить развитие хронической болезни почек (ХБП) при правильном лечении. Скорость развития ХБП у больных множественной миеломой (ММ) зависит от количества и качества секретируемых моноклональных легких цепей. При миеломной нефропатии хроническое заболевание почек быстро прогрессирует из-за высокой скорости секреции этих цепей иммуноглобулина. В то же время при AL-амилоидозе и болезни отложения легких цепей (БДЛЦ) моноклональные легкие цепи секретируются в меньших количествах и часто относятся к одному и тому же типу – κ или λ .

Диагностика типов поражения почек при ММ также ставит перед врачом вопрос о том, важен ли тот или иной тип для выбора терапии и дальнейшего прогноза.

1. Богданов А.Н., Мазуров В.И. Клиническая гематология. Руководство для врачей. СПб., 2008. 484 с.
2. Roberts D.L., Dive C., Renehan A.G. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annual Review of Medicine*. 2010. no. 61. P. 301–16.
3. Landgren O., Kyle R.A., Pfeiffer R.M., Katzmann J.A., Caporaso N.E., Hayes R.B., Dispenzieri A., Kumar S., Clark R.J., Baris D., Hoover R., Rajkumar S.V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009. vol. 113. no. 22. P. 5412–7. DOI: 10.1182/blood-2008-12-194241.
4. Willrich M.A., Murray D.L., Kyle R.A. Laboratory testing for monoclonal gammopathies: Focus on monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Clinical Biochemistry*. 2017. no. 51. P.38–47. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.001.
5. Бессмельцев, С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: Специальное изд-во мед. кн., 2016. 493 с.
6. Кравченко Д.В., Ходулева С.А., Новик Д.К. Множественная миелома. Гомель: ГУ «РНПЦ и ЭЧ» Практическое пособие для врачей, 2016. 83 с.
7. Поп В.П., Рукавицын О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
8. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Паранепротейнемические гемобластозы: множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезни тяжелых цепей. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Тверь: Триада, 2003:6–23
9. Ребров Б.А., Бондарева Е.А. Клинико-патогенетические подходы к диагностике миеломной нефропатии (обзор литературы). *Український журнал нефрології та діалізу*. 2009;4:41–7
10. Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency *Bone Marrow Transplantation*. 2011. no. 46. P. 771–783.
11. Leung N., Nasr S.H. Myeloma-related kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014. vol. 21. no. 1. P. 36–47.
12. Обрезан А.Г., Стрельников А.А., Богданов А.Н., Новицкий А.В., Максимов А.А., Печенгская А.В. Миеломная болезнь: трудности диагностики (случай из практики). *Медицина. XXI век*. 2007;8:54–8.
13. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С., Рехтина И.Г., Бессмельцев С.С., Голубева М.Е. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 1, приложение 3: 1- 24.2014; (Knudsenetal., 1994)
14. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol*. 2000;65(3):175–81.
15. Jain A, Haynes R, Kothari J, Khera A, Soares M, Ramasamy K. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv*. 2019;3(15):2409–23.
16. Hogan JJ, Alexander MP, Leung N. Dysproteinemia and the kidney: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(6):822–36.
17. Campos M.L., Barbosa-de Carvalho N.M., Martín-Reyes G. The value of serum free light chain assay in patients with monoclonal gammopathies and renal failure. *Nefrologia*. 2012. vol. 32. no. 1. P. 15–19.
18. Faiman B.M., Mangan P., Spong J., Tariman J.D. Renal complications in multiple myeloma and related disorders: survivorship care plan of the International Myeloma Foundation Nurse Leadership Board. *Clin. J. Oncol. Nurs*. 2011. vol. 15. P. 66–76.
19. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, Gertz MA, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: A case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(6):786–94.
20. Yata T, Miwa T, Araki K, Kida T, Toyooka K, Nishino I, Tatsumi C. A case of systemic AL amyloidosis diagnosed on muscle biopsy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2019;60(1):60–3.
21. Blancas-Mejia LM, Ramirez-Alvarado M. Systemic amyloidoses. *Annu Rev Biochem*. 2013;82:745–74.

Семена А.А., Дронов Б.В., Курдаев А.А.

Прогнозирование загрязнения воздуха Санкт-Петербурга в зависимости от количества автотранспорта с применением метода искусственного интеллекта

*ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова Минздрава России
(Россия, Санкт-Петербург)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-612

Аннотация

Статья посвящена анализу проблемы загрязнения атмосферного воздуха Санкт-Петербурга, с акцентом на вклад автомобильных выбросов. Основываясь на данных о

загрязнении и автомобильном транспорте, была разработана прогностическая модель с использованием методов машинного обучения для предсказания уровней загрязняющих веществ. В исследовании использовались математические модели и статистическая обработка данных. Реализовывалось все это с помощью языка программирования «Python», библиотек «Scikit-learn» и «Matplotlib». Результаты показали в целом отрицательную корреляцию между количеством автомобилей и уровнем загрязнения, что может быть связано с улучшением технологий очистки выхлопных газов, а также изменениями в транспортной политике.

Ключевые слова: загрязнение атмосферного воздуха, автомобильные выбросы, углеводороды, диоксид серы (SO₂), оксид углерода (CO), оксиды азота (NO, NO₂), прогностическая модель, алгоритмы машинного обучения.

Abstract

The article is devoted to the analysis of the problem of atmospheric air pollution in St. Petersburg, with an emphasis on the contribution of automotive emissions. Based on data on pollution and road transport, a predictive model was developed using machine learning methods to predict pollutant levels. The study used mathematical models and statistical data processing. All this was implemented using the "Python" programming language, "Scikit-learn" and "Matplotlib" libraries. The results showed a generally negative correlation between the number of cars and the level of pollution, which may be due to improved exhaust gas treatment technologies, as well as changes in transport policy.

Keywords: air pollution, automobile emissions, hydrocarbons, sulfur dioxide (SO₂), carbon monoxide (CO), nitrogen oxides (NO, NO₂), prognostic model, machine learning algorithms.

Современные промышленные города России являются центрами острых экологических проблем, связанных с загрязнением атмосферного воздуха, что является серьезным препятствием для развития городских территорий. Плотная застройка современных российских городов, с узкими улицами и зачастую отсутствием тротуаров, затрудняет или делает невозможным снижение уровня загрязняющих и вредных веществ в центральных частях мегаполисов. Но, с другой стороны, площадь городов постоянно увеличивается, что делает прогнозирование возможного загрязнения воздуха актуальной проблемой. Решение этой проблемы позволит улучшить возможности предсказывать возможные последствия тех или иных решений, принятых на этапе строительства, затрагивающих предполагаемое количество источников загрязнений атмосферного воздуха, которое зависит напрямую от проекта будущего расширения мегаполиса.

Сегодня отмечают следующие источники загрязнения атмосферы в условиях городской среды: промышленные предприятия и автомобильный транспорт [2]. Согласно статистике, наибольший вклад (84,4%) в загрязнение атмосферного воздуха города Санкт-Петербурга вносит именно автомобильный транспорт [3].

В выбросах предприятий различных отраслей промышленности и транспорта содержится большое число различных вредных примесей. При сжигании топлива в атмосферу выбрасываются также в большом количестве оксид углерода, оксиды азота и несгоревшие твердые вещества в виде золы и сажи. В меньших количествах при сжигании как твердого, так и жидкого топлива могут выбрасываться хлористый натрий и магний, оксиды железа, ванадий, оксиды никеля и кальция, ртуть и ряд других веществ. При сжигании газообразного топлива в основном выбрасываются оксиды азота. При нарушении режима горения, т.е. при сжигании газа в условиях недостаточного количества воздуха, в атмосферу выбрасываются углеводороды [4]. Окись углерода вместе с вдыхаемым воздухом попадает в легкие и через них в кровь, где вступает в реакцию с гемоглобином (блокирует его), образуя карбоксигемоглобин. Диоксид серы раздражает слизистую оболочку глаз и дыхательных путей. При продолжительном воздействии диоксид серы вызывает хронические гастрит, ларингит, бронхит. Сернистый ангидрид (SO₂) является короткоживущим газом (4–5 суток), под воздействием коротковолновой солнечной радиации он быстро превращается в серный ангидрид и в контакте

с водяными парами переводится в серную кислоту, которая, соединяясь с капельками воды, образует так называемые и «кислотные дожди». Оксиды азота раздражают легкие и дыхательные пути, вызывают воспалительный процесс. Под влиянием оксида азота образуется метгемоглобин, понижается кровяное давление, отмечаются головокружения, одышка.

Эти положения обуславливают выбор таких веществ как диоксид серы (SO₂), оксид углерода (CO) и оксиды азота (NO, NO₂) в качестве веществ, выбросы которых подлежат прогнозированию.

Целью исследования является анализ существующей экологической ситуации, касающейся загрязнения атмосферного воздуха, а также построение на основании этого анализа прогностической модели с использованием метода искусственного интеллекта, основывающегося на алгоритмах машинного обучения, который бы позволил предсказывать возможное количество выбросов, а следовательно, и влияние на здоровье населения уровней существующих в атмосфере концентраций некоторых загрязняющих веществ, базируясь на данных об обеспеченности населения автомобильным транспортом при прочих равных условиях.

Моделирование воздушной среды является методом анализа и прогнозирования распространения загрязнений в атмосфере города. Оно основывается на математических моделях, которые учитывают различные факторы, влияющие на качество воздуха [3].

Объектом исследования был выбран атмосферный воздух Санкт-Петербурга. Критерием включения: наличие загрязнения атмосферного воздуха автомобильными выбросами (CO, SO₂ и NO_x) в Санкт-Петербурге. Критерием исключения: атмосферный воздух без автомобильных выбросов.

Статистическая обработка была проведена посредством применения алгоритмов машинного обучения: была создана программа на языке программирования Python, использовались библиотека “Scikit-learn” для регрессионного анализа данных, а также библиотека “Matplotlib” для графического отображения полученных результатов.

В качестве нулевой гипотезы было взято предположение, что между уровнем загрязняющих агентов в воздухе и количеством автомобилей нет значимой корреляции. В качестве альтернативной гипотезы – количество автотранспорта влияет на уровень загрязнителей в атмосферном воздухе.

Для обучения алгоритма использовалась выборка с количеством автомобилей и абсолютным количеством выбросов некоторых загрязнителей (CO, SO₂, NO_x) от автотранспорта в Санкт-Петербурге в целом с 2011 по 2022 года. Данные получены из “Доклада об экологической ситуации в Санкт-Петербурге в 2022 году”, созданного Управлением Федеральной службой государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области в 2023 году [4]. Абсолютное количество автомобилей в целом по городу было получено из того же документа [4].

В качестве тестовой выборки, позволившей получить прогностические данные, были использованы данные об абсолютном количестве личных автомобилей у жителей каждого района Санкт-Петербурга (для отдельных районов города количество автомобилей было рассчитано с помощью сложного коэффициента, основанного данных на обеспеченности населения автомобилями на 1000 человек и данных о населении Санкт-Петербурга в разрезе муниципальных образований [5, 6]) и информация о количестве выбросов названных выше атмосферных загрязнителей по районам города, предоставленных Росприроднадзором [7], умноженных на долю выбросов, которые создаются автомобилями. X_{train}: количество автомобилей по районам (получено с помощью сложного коэффициента). Y_{train}: диоксид серы (SO₂), оксид углерода (CO), оксиды азота (NO + NO₂). В основу метода положено предположение о том, что на протяжении года количество функционирующих автомобилей в районах города относительно стабильно и находится в прямой зависимости от количества жителей.

В ходе эксперимента была создана модель искусственного интеллекта, написанная на языке Python с помощью библиотеки Scikit-learn. При ее применении был проведен анализ

имеющихся данных по всем районам в отдельности и по городу в целом. Выяснено, что в Санкт-Петербурге в целом на протяжении прошедших 10 лет наблюдается отрицательная корреляция между количеством выбросов и количеством автотранспорта. Полученные данные о состоянии атмосферного воздуха в районах города представлены на примере Московского и Красносельского районов.

Таким образом, несмотря на возрастающее количество автомобилей в городе, уровень загрязнения от автотранспорта уменьшается. Это может показаться противоречивым, так как обычно ожидается, что больше автомобилей приведут к большему загрязнению. Отрицательная корреляция между количеством автомобилей и загрязнителями может быть результатом внешних факторов, таких как улучшение технологий очистки выхлопных газов или изменения в транспортной политике. Это действительно возможно благодаря распространению электротранспорта, проведению транспортной реформы в г. Санкт-Петербурге, ужесточению экологических требований к топливу, принятие в 2016 году в России экологического стандарта Евро-5 и подготовка к принятию экологического стандарта Евро-6, регламентирующего содержание вредных веществ в выхлопных газах, а также существенному снижению выбросов в 2020-2021 годах из-за пандемии Covid-19 и введения режима самоизоляции, что, несомненно, существенно снизило количество выбросов. Более того, модель не учитывает и другие факторы, например, промышленные предприятия и возможное снижение выбросов именно ими.

Было также выяснено, что уровни NO_x, CO и SO₂ имеют очень высокую положительную корреляцию друг с другом. Это означает, что они имеют тенденцию увеличиваться или уменьшаться вместе, что также косвенно подтверждает альтернативную гипотезу.

Помимо этого, были также получены прогнозы выбросов загрязняющих веществ во всех районах Санкт-Петербурга на 2023-2026 гг. при условии, что предполагается рост количества автомобилей в каждом районе на 2% ежегодно. Это теоретическое допущение было выбрано случайно для демонстрации возможностей прогнозирования. Прогнозирование проводилось с помощью, ранее обученной нейросети по методу линейной регрессии. В эксперименте модель показала работоспособность для предсказания выбросов на 4 года вперед.

Приведем прогнозы нейронной сети для Московского района и Красносельского района. Московский район был выбран как пример типовой тенденции, когда с увеличением количества машин уменьшается количества выбросов, а Московский район был выбран из-за нарушения в нем общей для города тенденции, в нем наблюдается положительная корреляция, то есть с ростом числа автомобилей растет и количество выбросов

А) Московский район:

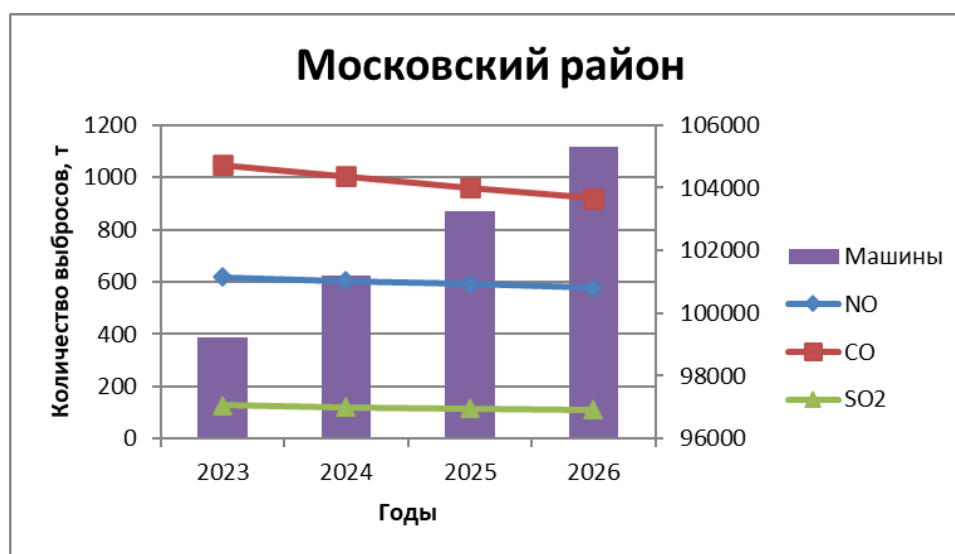


Рисунок 1. Предполагаемое количество автомобилей и выбросов в Московском районе г. Санкт-Петербурга.

Приведенные данные прогноза для Московского района Санкт-Петербурга отражают общую динамику для города и позволяют прогнозировать снижение выбросов загрязняющих веществ в 2023-2026 годах на основании изолированного анализа и поиска корреляции между показателями с помощью линейной регрессии. Причинами такого снижения могут являться тенденции в отношении регулирования выбросов автотранспорта и другие факторы, которые обсуждались выше.

Б) Красносельский район

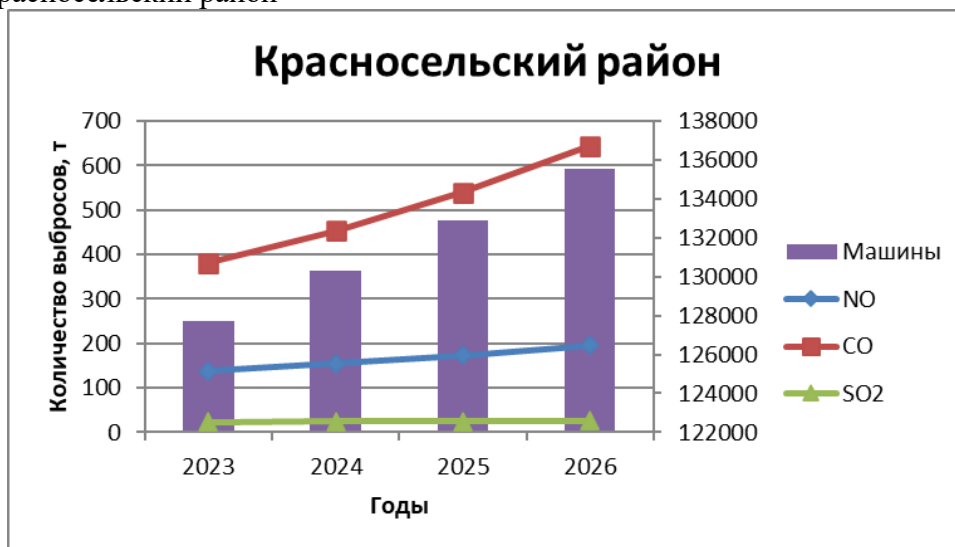


Рисунок 2. Предполагаемое количество автомобилей и выбросов в Красносельском районе г. Санкт-Петербурга.

Данные, полученные в результате предсказания выбросов в Красносельском районе, оказались противоположными общей тенденции: предполагается, что количество выбросов возрастет. Данные, полученные в результате предсказания выбросов в Красносельском районе, оказались противоположными общей тенденции: количество выбросов возрастет. Это может быть связано как с наличием в этом районе крупных промышленных предприятий (Ленинградский Электромеханический завод (ЛЭМЗ), завод «Электронмаш», Красногородская бумажно-целлюлозная фабрика), так и с близким положением к району крупных логистических структур с большим транспортным потоком (Большой Порт Санкт-Петербург, Петербургский Нефтяной Терминал, Балтийский Балкерный Терминал).

На основании полученных данных был разработан прототип модели, который показал (рисунок 1, 2), что в целом по городу наблюдается снижение количества выбросов загрязняющих веществ, несмотря на увеличение количества автомобилей. Этот вывод может сперва показаться противоречивым, однако экстраполирование результатов на каждый район в отдельности показывает, что это имеет место в тех районах, где на экологическую ситуацию воздействует меньшее количество промышленных факторов и загрязнение автотранспортом является ведущим.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости продолжения работы в данном направлении, а также построения более сложных моделей, учитывающих большую совокупность факторов, для более точного прогнозирования экологической ситуации, а также её возможного влияния на здоровье населения.

1. Гладких, С. Н. Мониторинг загрязнения атмосферного воздуха и его влияние на структуру заболеваемости населения Новгородской области / С. Н. Гладких, Н. Н. Семчук // Экологический Вестник Северного Кавказа. – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 66-74.
2. Илюшина, В. А. Загрязнение атмосферного воздуха в Санкт-Петербурге / В. А. Илюшина, Н. В. Матюшева // Вестник Студенческого научного общества. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 127-129.
3. Семакина А.В. Формирование онлайн-карт загрязнения атмосферного воздуха г. Ижевска, формируемого выбросами передвижных источников / А. В. Семакина, А. А. Коробейникова [и др.] // Географический вестник. — 2023. — № 2 (65). — С. 105-121.

4. Доклад об экологической ситуации в Санкт-Петербурге в 2022 году [Электронный ресурс] https://www.gov.spb.ru/static/writable/ckeditor/uploads/2022/06/27/05/Доклад_2022_собранный.pdf (Дата обращения: 18.12.2023).
5. Численность постоянного населения в разрезе муниципальных образований Санкт-Петербурга [Электронный ресурс] <https://78.rosstat.gov.ru/folder/27595> (Дата обращения 18.12.2023).
6. Количество автомобилей на 1000 населения [Электронный ресурс] https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/obesp_legk_avto.xls (Дата обращения 18.12.2023).
7. Информация об охране атмосферного воздуха - Росприроднадзор [Электронный ресурс] <https://rpn.gov.ru/open-service/analytic-data/statistic-reports/air-protect/> (Дата обращения 18.12.2023).

Силаева А. М.¹, Леонтьев Л. Д.¹, Маклакова И. Ю.^{1,2}

ВОЗВРАЩЕНИЕ К ЭФФЕКТУ ВАРБУРГА В ЧЕСТЬ СТОЛЕТИЯ ОТКРЫТИЯ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЕГО ИСТОРИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЯ И СОВРЕМЕННАЯ ОЦЕНКА

¹ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава

²ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий
(Россия, Екатеринбург)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-613

Аннотация

Эффект Варбурга, впервые объясненный Отто Варбургом в 1924 году, на протяжении столетия оставался основной точкой спора и исследования метаболизма рака. Эта статья предлагает всесторонний ретроспективный анализ, посвященный столетнему юбилею его открытия, объединяя исторические перспективы с современными оценками. В статье рассматриваются наблюдения Варбурга и последующие интерпретации, прослеживая эволюцию нашего понимания метаболического перепрограммирования в раковых клетках. Кроме того, в статье рассмотрена роль эффекта Варбурга в формировании современной биологии рака, подчеркивая его значение для диагностики, прогноза и терапевтических вмешательств. Используя междисциплинарный подход, охватывающий биохимию, генетику и системную биологию, в статье рассмотрены последние достижения и противоречия, связанные с эффектом Варбурга. Объединив исторические знания с современными знаниями, эта статья призвана способствовать более глубокому пониманию непреходящего наследия эффекта Варбурга и его значимости для выяснения фундаментальных принципов клеточного метаболизма и заболеваний.

Ключевые слова Эффект Варбурга, анализ, история открытия, современный взгляд, PI3K/AKT/mTOR, p53, MYC, онкоген, раковые клетки

Abstract

The Warburg effect, first explained by Otto Warburg in 1924, has remained a major point of controversy and research in cancer metabolism for a century. This article offers a comprehensive retrospective analysis to mark the centenary of its discovery, combining historical perspectives with contemporary assessments. The article reviews Warburg's observations and subsequent interpretations, tracing the evolution of our understanding of metabolic reprogramming in cancer cells. In addition, the article examines the role of the Warburg effect in shaping modern cancer biology, highlighting its importance for diagnosis, prognosis, and therapeutic interventions. Using an interdisciplinary approach spanning biochemistry, genetics, and systems biology, the article reviews recent advances and controversies surrounding the Warburg effect. By combining historical knowledge with contemporary knowledge, this article aims to contribute to a greater understanding of the enduring legacy of the Warburg effect and its relevance for elucidating the fundamental principles of cellular metabolism and disease.

Keywords Warburg effect, analysis, history of discovery, modern view, PI3K/AKT/mTOR, p53, MYC, oncogene, cancer cells

Введение

Рак, с его сложной, многогранной и до конца не ясной этиологией, остается одной из самых серьезных проблем современной медицины. На протяжении десятилетий учёные углубились в понимание основных механизмов, способствующих прогрессированию рака, в поиске новых возможностей лечения. Среди множества факторов, влияющих на развитие рака, метаболизм клетки стал одним из главных ключей на пути к изучению этого процесса, предлагающим уникальное понимание сложного взаимоотношения между злокачественными клетками и их микроокружением. В основе метаболизма рака лежит эффект Варбурга — явление, впервые обнаруженное Отто Варбургом столетие назад. Варбург заметил, что раковые клетки демонстрируют явные метаболические предпочтения, отдавая предпочтение гликолизу даже в присутствии кислорода. Это метаболическое перепрограммирование, характеризующееся повышенным поглощением глюкозы и выработкой лактата, с тех пор стало отличительной чертой многих типов рака, позволяя взглянуть на метаболические сложности, приводящие к онкогенезу. В этом ретроспективном и перспективном исследовании рассмотрены исторические корни эффекта Варбурга, прослеживающие его эволюцию от простого наблюдения до теории возникновения рака. В данной статье рассмотрены плодотворные открытия и ключевые достижения, которые сформировали понимание метаболизма рака, изучая сложную сеть молекулярных событий, управляющих метаболическими перестройками в злокачественных клетках. Через этот ретроспективный и перспективный анализ рассмотрен эффект Варбурга, чтобы изучить метаболизм рака, вспомнив непреходящее наследие эффекта и его производные для будущего онкологии.

История эффекта Варбурга и его значение

В 2024 году отмечается эффект 100-летие со дня первого описания Отто Х. Варбургом усиленного и ускоренного превращения глюкозы в лактат в злокачественных опухолях. Отто Варбург – немецкий биохимик, врач и физиолог. Отто Генрих Варбург родился 8 октября 1883 года во Фрайбурге, Баден. Отто изучал химию у великого Эмиля Фишера и получил степень доктора химии (Берлин) в 1906 году. [1] Получив докторскую степень по химии в Берлинском университете (1906 г.) и медицине в Гейдельбергском университете (1911 г.), Варбург стал заметной фигурой в институтах Берлин-Далема. Впервые он стал известен своими работами по метаболизму различных типов яйцеклеток на Морской биологической станции в Неаполе. Его Нобелевская премия в 1931 году была присуждена в знак признания его исследований дыхательных ферментов. С 1931 года он возглавлял Институт клеточной физиологии кайзера Вильгельма в Берлине. Исследования Варбурга начались в начале 1920-х годов, когда, исследуя процесс потребления кислорода в клетках живых организмов, он ввел использование манометрии для изучения скорости, с которой срезы живой ткани поглощают кислород. Его поиск компонентов клеток, которые участвуют в потреблении кислорода, привел к выявлению роли цитохромов — семейства ферментов, в которых железосодержащая гемовая группа связывает молекулярный кислород так же, как это происходит в пигменте крови гемоглобине. К 1932 году Варбург выделил первый из так называемых желтых ферментов, или флавопротеинов, которые участвуют в реакциях дегидрирования в клетках, и обнаружил, что эти ферменты действуют совместно с небелковым компонентом флавинадениндинуклеотидом. В 1935 году он обнаружил, что никотинамид входит в состав другого кофермента, теперь называемого никотинамидадениндинуклеотидом, который также участвует в биологическом дегидрировании [2]. В 1924 году Варбург обнаружил, что здоровые клетки производят энергию путем окислительного распада органических кислот в митохондриях, в то время как опухолевые и раковые клетки получают энергию через неокислительный распад глюкозы. По мнению Варбурга, переход на анаэробный путь энергетики приводит к автономному неконтролируемому существованию клетки, заставляя ее вести себя как отдельный организм, стремящийся к размножению. Исходя из этого открытия, ученый предположил, что рак можно рассматривать как митохондриальное заболевание [3]. Раковые клетки используют много питательных веществ для поддержания бесконечного размножения и роста. Это требует

перепрограммирования энергетического обмена, который считается одним из признаков рака [4]. Более того, изменение энергетического обмена приводит к дефициту питания и накоплению метаболитических отходов, влияя на биологическое поведение близлежащих неопухолевых клеток [5]. В процессе гликолиза клетки расщепляют глюкозу с образованием пирувата и небольшого количества АТФ. В нормальных клетках с достаточным уровнем кислорода пируват может вступать в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) для выработки обильной энергии, тогда как опухолевые клетки проявляют высокую активность гликолиза независимо от уровня кислорода и производят лактат за счет активации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ингибирования метаболизма пирувата. в митохондриях [6]. Такое явление впервые наблюдал Отто Х. Варбург в начале XX века и назвал эффектом Варбурга или аэробным гликолизом [7]. Аэробный гликолиз может удовлетворить потребности в энергии и питании, необходимые для тяжелых условий жизни опухолевых клеток и прогрессирования рака [6]. Роль гликолитического метаболизма в раковых клетках и близлежащем опухолевом микроокружении сложна и разнообразна. Например, усиленный гликолиз в раковых клетках основан на опосредованном ЛДГ производстве НАД⁺ из НАДН, снижающем соотношение НАДН:НАД⁺ и подавляющем функцию р53 [8]. В мышечных моделях TNBC ингибирование гликолиза снижает экспрессию цитокинов, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), а также количество супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC), дальнейшее усиление Т-клеточного иммунитета и ингибирование развития опухоли [9].

Эффект Варбурга - современный взгляд

Первоначальная точка зрения Варбурга предполагала, что повреждение митохондрий в раковых клетках привело к тому, что они начали переходить на путь гликолиза, чтобы получать энергию. Эта теория преобладала на протяжении десятилетий, формируя большую часть ранних исследований метаболизма рака. Однако современные исследования выявили более сложную структуру. Недавние исследования показывают, что, хотя эффект Варбурга остается отличительной чертой многих видов рака, однако лежащие механизмы в развитии рака более сложны. Речь идет не только о дисфункциональных митохондриях; скорее, этот процесс включает в себя сложное взаимодействие между различными метаболитическими путями, генетическими изменениями и факторами окружающей среды. Раковые клетки проявляют метаболитическую пластичность, динамически переключаясь между гликолизом и окислительным фосфорилированием в зависимости от их микроокружения и энергетических потребностей [10,11]. Одним из важных аспектов современной точки зрения онкогенеза является признание регуляторной роли, которую играют онкогены и супрессоры опухолей в управлении метаболитическим перепрограммированием раковых клеток. Например, мутации в генах, кодирующих компоненты онкогена MYC и путь PI3K/AKT/mTOR, часто наблюдаются при раке и играют ключевую роль в управлении онкогенезом и метаболитическим перепрограммированием. Онкоген MYC является мощным регулятором клеточной пролиферации, метаболизма и апоптоза. Его регуляция часто нарушается при различных видах рака, включая рак молочной железы, толстой кишки, легких и гематологические злокачественные новообразования. MYC способствует метаболитическому перепрограммированию в раковых клетках путем усиления гликолиза, глутаминолиза и биосинтеза нуклеотидов, чтобы поддержать повышенную потребность в производстве биомассы во время быстрой пролиферации. MYC взаимодействует с HIF-1 в раковых клетках, усиливая эффект Варбурга за счет увеличения экспрессии гликолитических ферментов [29]. Основным механизмом этого является стимуляция эффекта Варбурга с помощью mTOR/HIF-1/MYC, что приводит к усилению экспрессии PKM2 [30]. Генетические манипуляции, направленные на переключение с PKM2 на PKM1, могут обратить эффект Варбурга. Экспрессия PKM2 играет важную роль в стимулировании аэробного гликолиза [31]. PKM2 присутствует в эмбриональных клетках, нормальных пролиферирующих клетках и раковых клетках, способствуя росту опухоли как гликолитический фермент и протеинкиназа [32]. В раковых клетках PKM2 преобладает в цитозоле в виде димера с низкой активностью, что направляет гликолитические интермедиаты на путь анаболических превращений. PKM2 также взаимодействует с альфа-субъединицей HIF-1, способствуя метаболитическому перепрограммированию [33]. Пируват и лактат стабилизируют альфа-субъединицу HIF-1,

усиливая эффект Варбурга [34,35]. Нарушение экспрессии MYC связано с плохим прогнозом и резистентностью к терапии у онкологических больных [12,13]. Путь PI3K/AKT/mTOR представляет собой критический сигнальный каскад, участвующий в росте, выживании и метаболизме клеток. Аберрантная активация этого пути обычно наблюдается при раке из-за мутаций в вышестоящих регуляторах (например, PIK3CA, PTEN) или нижестоящих эффекторах (например, AKT, mTOR). Нарушение регуляции передачи сигналов PI3K/AKT/mTOR способствует пролиферации, выживанию и метаболическим адаптациям раковых клеток, таким как повышенное поглощение глюкозы, гликолиз и синтез липидов. Ингибиторы, нацеленные на различные компоненты пути PI3K/AKT/mTOR, показали себя многообещающими в доклинических и клинических исследованиях для лечения рака [14,15]. Более того, микроокружение опухоли играет одну из ведущих ролей в формировании метаболизма раковых клеток. Такие факторы, как гипоксия, кислотность и доступность питательных веществ в опухолевой нише, влияют на метаболические пути и способствуют прогрессированию опухоли. Ассоциированные с раком фибробласты и иммунные клетки в микроокружении опухоли также влияют на метаболизм раковых клеток посредством паракринной передачи сигналов и метаболических перекрестных помех. Гипоксия является распространенным признаком солидных опухолей из-за недостаточного кровоснабжения и аберрантного ангиогенеза. Гипоксические области внутри опухоли создают избирательное давление, которое стимулирует метаболическую адаптацию раковых клеток. Факторы, индуцируемые гипоксией, являются ключевыми регуляторами транскрипции, активируемыми в условиях гипоксии. Они способствуют гликолизу, ангиогенезу и метастазированию, подавляя при этом окислительное фосфорилирование митохондрий. Метаболическое перепрограммирование, вызванное гипоксией, увеличивает выживаемость раковых клеток и способствует устойчивости к терапии [16,17]. В опухолевых клетках часто наблюдается повышенный гликолиз, что приводит к накоплению лактата и выработке кислых метаболитов. Это приводит к закислению, что оказывает большое влияние на метаболизм и поведение раковых клеток. Ацидоз способствует инвазии опухоли, метастазированию и уклонению от иммунитета, одновременно нарушая функцию иммунных клеток и нормализуя эндотелиальные клетки. Изменения в метаболизме раковых клеток, вызванные ацидозом, включают усиление гликолиза, изменение регуляции pH и активацию путей выживания [18,19]. Нельзя не упомянуть и о доступности питательных веществ, влияющих на развитие рака, включая глюкозу, аминокислоты и жирные кислоты. Раковые клетки адаптируются к нехватке питательных веществ, активируя пути реакции на стресс-реакции, такие как AMP-активируемая протеинкиназа и аутофагия, для поддержания энергетического гомеостаза и повышения выживания. Связанные с опухолью стромальные клетки, такие как рак-ассоциированные фибробласты и адипоциты, способствуют доступности питательных веществ и метаболическому ремоделированию опухолевых клеток [20,21]. Кроме того, изменения в генах-супрессорах опухолей, таких как p53, могут нарушать функцию митохондрий и дополнительно способствовать эффекту Варбурга. Известно, что p53 регулирует функцию митохондрий посредством нескольких механизмов. Он может модулировать экспрессию генов, участвующих в биогенезе, динамике и апоптозе митохондрий. Одним из ключевых аспектов роли p53 в функции митохондрий является его способность регулировать баланс между слиянием и делением митохондрий, что имеет решающее значение для поддержания целостности и функции митохондрий. Кроме того, p53 может индуцировать апоптоз через митохондриальные пути, способствуя высвобождению проапоптотических факторов, таких как цитохром C, из митохондрий [22]. При эффекте Варбурга раковые клетки отдадут предпочтение гликолизу даже в присутствии кислорода, а не полагаются в первую очередь на окислительное фосфорилирование для производства энергии. Митохондриальная дисфункция, на которую влияет мутация гена-супрессора опухоли p53, может способствовать эффекту Варбурга. Дисфункциональные митохондрии менее эффективно вырабатывают АТФ посредством окислительного фосфорилирования, что заставляет клетки в большей степени полагаться на гликолиз для синтеза энергии. Более того, было показано, что p53 регулирует экспрессию различных гликолитических ферментов и переносчиков, дополнительно влияя на метаболическое перепрограммирование в сторону гликолиза в раковых клетках [23,24]. Благодаря достижениям в области технологий, такие как метаболомика, анализ метаболических потоков и методы визуализации произвели революцию в нашем понимании метаболизма рака, предоставив количественное представление о метаболических путях и динамике внутри раковых клеток и микроокружения опухоли. Анализ метаболических потоков — мощный

инструмент, используемый для количественной оценки скорости метаболических реакций и потоков внутри клеток. Он дает комплексное представление о клеточном метаболизме, включая гликолиз, цикл трикарбоновых кислот, синтез жирных кислот и метаболизм аминокислот. Анализ метаболических потоков может объяснить метаболическую перестройку в раковых клетках, выявляя изменения в метаболических потоках, которые приводят к онкогенезу, пролиферации и устойчивости к терапии [25,26]. Методы визуализации, такие как позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография и масс-спектрометрическая визуализация, позволяют осуществить неинвазивную визуализацию и количественную оценку метаболических процессов в живых организмах и тканях. ПЭТ-визуализация с радиоактивно мечеными аналогами глюкозы, такими как 2-дезоксид-2-[¹⁸F]фтор-D-глюкоза, позволяет обнаруживать повышенное поглощение глюкозы и гликолитическую активность в опухолях, предоставляя ценную диагностическую и прогностическую информацию. Масс-спектрометр позволяет пространственно картировать метаболиты в тканях, выявляя метаболическую гетерогенность и метаболические признаки, связанные с различными типами и стадиями рака [27,28].

Таким образом, эффект Варбурга заложил основу для понимания метаболизма рака, современная точка зрения подчеркивает сложность и неоднородность метаболической перестройки в раковых клетках.

1. Otto Warburg Biographical // The Nobel Prize URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1931/warburg/biographical/> (дата обращения: 17.02.2024).
2. Otto Warburg // Britannica URL: <https://www.britannica.com/biography/Otto-Warburg> (дата обращения: 17.02.2024).
3. Vaupel P, Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. *J Physiol*. 2021 Mar;599(6):1745-1757. doi: 10.1113/JP278810. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33347611.
4. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
5. Pavlova N, Zhu J, Thompson C. The hallmarks of cancer metabolism: still emerging. *Cell Metab*. 2022;34(3):355-77.
6. Lunt S, Vander HM. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011;27:441-64.
7. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123(3191):309-14.
8. Birts C, Banerjee A, Darley M, Dunlop C, Nelson S, Nijjar S, et al. p53 is regulated by aerobic glycolysis in cancer cells by the CtBP family of NADH-dependent transcriptional regulators. *Sci Signal*. 2020.
9. Li W, Tanikawa T, Kryczek I, Xia H, Li G, Wu K, et al. Aerobic glycolysis controls myeloid-derived suppressor cells and tumor immunity via a Specific CEBPB Isoform in triple-negative breast cancer. *Cell Metab*. 2018;28(1):87-103.e6.
10. Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C., & Thompson, C. B. (2009). Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 324(5930), 1029-1033.
11. Vaupel P, Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. *J Physiol*. 2021 Mar;599(6):1745-1757. doi: 10.1113/JP278810. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33347611.
12. Dang, C. V. (2012). MYC on the path to cancer. *Cell*, 149(1), 22-35.
13. Sabò, A., Kress, T. R., Pelizzola, M., de Pretis, S., Gorski, M. M., Tesi, A., ...& Amati, B. (2014). Selective transcriptional regulation by Myc in cellular growth control and lymphomagenesis. *Nature*, 511(7510), 488-492.
14. Fruman, D. A., Chiu, H., Hopkins, B. D., Bagrodia, S., Cantley, L. C., & Abraham, R. T. (2017). The PI3K pathway in human disease. *Cell*, 170(4), 605-635.
15. Polivka Jr, J., & Janku, F. (2014). Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Pharmacology & Therapeutics*, 142(2), 164-175.
16. Semenza, G. L. (2012). Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends in pharmacological sciences*, 33(4), 207-214.
17. Denko, N. C. (2008). Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. *Nature Reviews Cancer*, 8(9), 705-713.
18. Parks, S. K., & Pouyssegur, J. (2015). The Na⁺/HCO₃⁻ Co-Transporter SLC4A4 Plays a Role in Growth and Migration of Colon and Breast Cancer Cells. *Journal of cellular physiology*, 230(8), 1954-1963.
19. Damaghi, M., Tafreshi, N. K., Lloyd, M. C., Sprung, R., Estrella, V., Wojtkowiak, J. W., ...& Gillies, R. J. (2015). Chronic acidosis in the tumour microenvironment selects for overexpression of LAMP2 in the plasma membrane. *Nature communications*, 6(1), 1-10.
20. Pavlova, N. N., & Thompson, C. B. (2016). The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell metabolism*, 23(1), 27-47.

21. Yang, L., Achreja, A., Yeung, T. L., Mangala, L. S., Jiang, D., Han, C., ...&Nagrath, D. (2016). Targeting stromal glutamine synthetase in tumors disrupts tumor microenvironment-regulated cancer cell growth. *Cellmetabolism*, 24(5), 685-700.
22. Mrakovcic M, Kleinheinz J, Fröhlich LF. p53 at the Crossroads between Different Types of HDAC Inhibitor-Mediated Cancer Cell Death. *Int J Mol Sci*. 2019 May 15;20(10):2415. doi: 10.3390/ijms20102415. PMID: 31096697; PMCID: PMC6567317.
23. Gogna R, Madan E, Khan M, Pati U, Kuppusamy P. p53's choice of myocardial death or survival: Oxygen protects infarct myocardium by recruiting p53 on NOS3 promoter through regulation of p53-Lys(118) acetylation. *EMBO Mol Med*. 2013 Nov;5(11):1662-83. doi: 10.1002/emmm.201202055. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24096875; PMCID: PMC3840484.
24. Liang Y, Liu J, Feng Z. The regulation of cellular metabolism by tumor suppressor p53. *CellBiosci*. 2013 Feb 6;3(1):9. doi: 10.1186/2045-3701-3-9. PMID: 23388203; PMCID: PMC3573943.
25. Metallo, C. M., & Vander Heiden, M. G. (2013). Understanding metabolic regulation and its influence on cell physiology. *Molecular cell*, 49(3), 388-398.
26. Hiller, K., Metallo, C. M., & Stephanopoulos, G. (2011). Elucidation of cellular metabolism via metabolomics and stable-isotope assisted metabolomics. *Currentopinioninbiotechnology*, 22(2), 358-366.
27. Ward, P. S., & Thompson, C. B. (2012). Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. *Cancer cell*, 21(3), 297-308.
28. Chen, Z., & Lin, M. (2020). Mass spectrometry imaging reveals the subcellular localization and metabolic state of melanoma cells within 3D tumor spheroids. *Analyticalchemistry*, 92(18), 12563-12570.
29. Dang CV, Kim JW, Gao P, Yustein J. The interplay between MYC and HIF in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(1):51–56. doi: 10.1038/nrc2274.
30. Sun Q, Chen X, Ma J, Peng H, Wang F, Zha X, et al. Mammalian target of rapamycin up-regulation of pyruvate kinase isoenzyme type M2 is critical for aerobic glycolysis and tumor growth. *ProcNatlAcadSci USA*. 2011;108(10):4129–4134. doi: 10.1073/pnas.1014769108.
31. Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH, Ramanathan A, Gerszten RE, Wei R, et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature*. 2008;452(7184):230–233. doi: 10.1038/nature06734.
32. Zahra K, Dey T, Ashish, Mishra SP, Pandey U. Pyruvate kinase M2 and cancer: the role of PKM2 in promoting tumorigenesis. *FrontOncol*. 2020;10:159. doi: 10.3389/fonc.2020.00159.
33. Azoitei N, Becher A, Steinestel K, Rouhi A, Diepold K, Genze F, et al. PKM2 promotes tumor angiogenesis by regulating HIF-1 α through NF- κ B activation. *MolCancer*. 2016;6(15):3. doi: 10.1186/s12943-015-0490-2.
34. Jung SY, Song HS, Park SY, Chung SH, Kim YJ. Pyruvate promotes tumor angiogenesis through HIF-1-dependent PAI-1 expression. *Int J Oncol*. 2011;38(2):571–576.
35. Sonveaux P, Copetti T, De Saedeleer CJ, Végran F, Verrax J, Kennedy KM, et al. Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e33418.

Симонова В.М., Курбанова Д.Р., Александрова А.Д.

Взаимосвязь инсулинорезистентности и синдрома поликистозных яичников

*ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
(Россия, Екатеринбург)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-614

Аннотация

Обзорная статья посвящена связи между инсулинорезистентностью и синдромом поликистозных яичников. Рассматривается этиология и патогенез инсулинорезистентности на фоне СПКЯ.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, поликистоз яичников, синдром, инсулин, резистентность, гиперинсулинемия, яичники, патофизиология нарушений, женщины, СПКЯ.

Abstract

The review article is devoted to the relationship between insulin resistance and polycystic ovary syndrome. The etiology and pathogenesis of insulin resistance against PCOS are considered.

Keywords: insulin resistance, polycystic ovary syndrome, insulin, resistance, hyperinsulinemia, ovaries, pathophysiology of disorders, women, PCOS.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как генетическими, так и эпигенетическими факторами [6, с.1]. Частота СПКЯ – составляет приблизительно 11-17% среди женщин репродуктивного возраста, а в структуре эндокринного бесплодия достигает 75%. Данное заболевание не относится к патологии, непосредственно угрожающей жизни пациента. Тем не менее, синдром поликистозных яичников является фактором риска возникновения инсулинорезистентности, бесплодия, различных онкологических заболеваний, нарушений психологического состояния, заболеваний сердечнососудистой системы, ожирения, андрогензависимой дерматии, гиперпластических процессов эндометрия.

В 2003 г. эксперты Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии и Американского общества репродуктивной медицины (ESHRE/ASRM) в Роттердаме приняли новый согласованный диагностический консенсус, который позволил диагностировать не только классические, но и более мягкие фенотипы СПКЯ на основе использования двух из трех следующих критериев: олигоановуляция, клинический или/и биохимический гиперандрогенизм и наличие поликистозных яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ), после исключения заболеваний со сходной симптоматикой [6].

СПКЯ представляет собой финальную стадию патологических эндокринных нарушений, которые могут быть спровоцированы различными факторами. Данный синдром характеризуется «динамическим равновесием» между постоянно повышенным уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) и сниженным уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). [1, с.3]. В результате действия повышенного содержания ЛГ на тека-клетки и структурные клетки яичника растет синтез андрогенов, подвергающихся периферическому превращению через процессы ароматизации в эстрогены, а эстрогены в свою очередь сохраняют хроническую ановуляцию. Низкое содержание ФСГ стимулирует рост фолликулов, но, несмотря на это, их конечного созревания и овуляции не происходит [1, с.4].

Инсулинорезистентность – это патологическое состояние, при котором взаимодействие инсулина с рецепторами в инсулин чувствительных тканях: в печени, скелетных мышцах и жировой ткани, не обеспечивает физиологические эффекты инсулина.

Молекулярный механизм ИР отражается в блокаде сигнального пути инсулина в клетке на уровне переноса сигнала от субстрата инсулинового рецептора к фосфоинозитид-3-киназе (PI3K-Akt сигнальный путь), передающего основные метаболические эффекты инсулина. Однако второй сигнальный путь инсулина: через митогенактивируемую протеинкиназу, переносающий эффекты инсулина как фактора роста, не блокируется.

Блокада PI3K-Akt в печени приводит к увеличению синтеза глюкозы и свободных жирных кислот, гипергликемии и гипертриглицеридемии. Инсулинорезистентность в мышцах и жировой ткани уменьшает транспорт глюкозы в эти ткани, что относится, наряду с повышенной продукцией глюкозы печенью, к основными факторами гипергликемии и гипертриглицеридемии. Гипергликемия продолжительное время компенсируется увеличением синтеза инсулина до истощения резервных возможностей β -клеток. Нарушение продукции инсулина ведет к понижению толерантности к глюкозе, обнаруживаемому по пограничному уровню глюкозы натощак или в тесте с нагрузкой 75 г глюкозы и, в дальнейшем, к манифестации СД2 [8].

Инсулинорезистентность играет важную роль в патогенезе СПКЯ и определяется у 50–70% женщин с данной патологией [1].

Повреждение инсулинового рецептора провоцирует рост выброса гормона инсулина в кровяное русло, вызывая гиперинсулинемию. Ввиду высокого сывороточного уровня инсулина нарушается нормальное функционирование гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы: повышение частоты выброса гипоталамического гонадотропин-рилизинг-гормона, что приводит к увеличению уровня продукции лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Инсулин воздействует на стероидогенез, вызывает ингибиторную реакцию на белок SHBG (глобулин, связывающий половые гормоны) и провоцирует продукцию IGFBP-1 (белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста) [2,

с.8]. Данный белок способствует дополнительному синтезу андрогенов яичниками. Гиперандрогения при СПКЯ, также приводит к нарастанию дислипидемии и инсулинорезистентности посредством цепочки реакций и нескольких механизмов. Дегидроэпиандростерона-сульфат (ДГЭАС) и тестостерон стимулируют липогенез и накопление липидов в жировой ткани, увеличивают экспрессию липопротеиновой липазы и снижают опосредованный катехоламинами липолиз в висцеральной жировой ткани [3, с.5]. Гипергликемия, возникающая при печеночной недостаточности, усугубляет нарушения, развивающиеся при СПКЯ. Эффективным методом активации регенерации печени при ее патологии является использование стволовых клеток [7, с.360]. Перспективным является внедрение клеточных технологий и для лечения СПКЯ.



Рисунок 1.

Есть множество точек зрения относительно природы инсулинорезистентности. Она может быть не только патологическим процессом, но и фактором компенсации. Инсулинорезистентность (ИР) является важнейшей компенсаторной реакцией, направленной на защиту организма от различных стрессовых факторов [3]. Выработка инсулина бета-клетками поджелудочной железы возрастает с целью компенсации резистентности к инсулину, как считают некоторые авторы. Данный пусковой механизм гиперинсулинемии при СПКЯ является адаптивным. Инсулинорезистентность, сопровождаемая компенсаторной гиперинсулинемией, а также нарушенный сигнальный каскад инсулина даже при обычных и нормальных базовых показателях гормона, считается основным патогенетическим фактором, отвечающим за нарушение метаболизма, рост продукции андрогенов при синдроме поликистозных яичников и расстройства менструаций [4, с.23]. Как отражено в работах последних лет, повышенное содержание андрогенов, обусловленное действием инсулина, при СПКЯ наблюдается как на фоне избыточной массы тела, так и у худых пациенток при нормальных уровнях инсулина без ИР [3, с.2]. Инсулинорезистентность при СПКЯ часто сопровождается ожирением и нарушениями глюкозотолерантности. Это увеличивает риск развития сахарного диабета типа 2 и сердечнососудистых заболеваний у женщин с ПКЯ.

По результатам исследований четко прослеживается тот факт, что пациентки с СПКЯ имеют инсулинорезистентность, которая опосредует овуляторную дисфункцию при СПКЯ, нарушая гипоталамо-гипофизарно-яичниковую взаимосвязь [5, с.34]. Помимо этого, инсулинорезистентность считается ведущим причинно-следственным фактором развития не только СПКЯ, но и метаболического синдрома [1, с. 3].

В целом, инсулинорезистентность при СПКЯ представляет собой сложный многофакторный процесс, включающий гормональные, молекулярные, воспалительные и генетические механизмы. Понимание связи этих патогенетических процессов является важным для разработки эффективных методов диагностики и лечения, которые направлены на коррекцию метаболических нарушений у пациенток с синдромом поликистозных яичников.

1. Ильнина И.Ю. Особенности лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом. [Текст] / Ильнина И.Ю // РЖМ. Мать и дитя. — 2020. — № 4. — С. 254-259.
2. Бурлакова, Е. С., Меркулова, А. Е., Логинова, Е. А., Кшнясева, С. К., Константинова, О. Д. Связь инсулинорезистентности и синдрома поликистозных яичников: влияние на репродуктивную функцию женщины [Текст] / Е. С. Бурлакова, А. Е. Меркулова, Е. А. Логинова, С. К. Кшнясева, О. Д. Константинова // Проблемы репродукции. — 2022. — № 2. — С. 47-52.
3. Курдынко, Л. В., Смирнов, В. В., Шаповалова, А. Б., Церцвадзе, Г. К. Патологические аспекты формирования инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников [Текст] / Л. В. Курдынко, В. В. Смирнов, А. Б. Шаповалова, Г. К. Церцвадзе // Медицина: теория и практика. — 2018. — № 2. — С. 19-25.
4. Зайдиева, З. С., Уруймагова, А. Т. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ [Текст] / З. С. Зайдиева, А. Т. Уруймагова // Медицинский совет. — 2021. — № 13. — С. 102-111.
5. Савельева, Г. М., Шалина, Р. И., Сичинава, Л. Г., Панина, О. Б., Курцер, М. А. Акушерство [Текст] / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, Л. Г. Сичинава, О. Б. Панина, М. А. Курцер — . — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015 — 656 с
6. Курбанова Д.Р., Шигаев Е.К., Богданова А.М. Оперативное лечение синдрома поликистозных яичников у пациенток с бесплодием / Курбанова Д.Р., Шигаев Е.К., Богданова А.М. [Электронный ресурс] // ЮСС : [сайт]. — URL: <https://www.9111.ru/questions/777777723825885/> (дата обращения: 15.04.2024).
7. Базарный, В.В. К вопросу о клеточной регуляции регенерации печени / Базарный В.В., Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Юсупова В.Ч., Петрунина Е.М. // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2019. — Т. 16, № 3. — С. 357-364.
8. Расин М.С., Житник В.П. Системное воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе синдрома поликистозных яичников / Расин М.С., Житник В.П. [Электронный ресурс] // Акушерство и гинекология : [сайт]. — URL: <https://aig-journal.ru/articles/Sistemnoe-vospalenie-i-insulinorezistentnost-v-patogeneze-sindroma-polikistoznyh-yaichnikov.html> (дата обращения: 28.05.2024).

Слукина И.Ю., Чернецова А.Д., Гаврилова К.А.

Фиброз печени: этиология, аспекты механизмов развития и роль синусоидальных клеток. Механизмы действия и значение гепатопротекторов в лечении фиброгенеза в печени

*Уральский государственный медицинский университет
(Россия, Екатеринбург)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-615

Аннотация

Введение. Фиброз печени—это полиэтиологическое заболевание, развивающееся в ответ на хроническое повреждение печени. Данная патология значительно распространена среди населения. Сегодня в качестве патогенетической терапии фиброза печени зачастую назначаются гепатопротекторы. Поэтому, рассмотрение основных звеньев патогенеза фиброза печени и механизмов действия ведущих групп гепатопротекторов является актуальным. Цель исследования. Изучить основные механизмы фиброгенеза в печени, а также отметить роль синусоидальных клеток печени в формировании данного процесса. Рассмотреть механизмы действия и благоприятные влияния ведущих групп гепатопротекторов в качестве патогенетической терапии фиброза печени. Материалы и методы. Проведён анализ различных источников информации в базах данных «PubMed» и «Google Scholar» по ключевым словам: фиброз печени, синусоидальные клетки печени, клетки Ито, гепатопротекторы, эссенциальные фосфолипиды, аминокислоты и их производные. Результаты. В данной статье рассмотрены процессы, протекающие как при физиологической, так и при фиброзирующей регенерации

печени. Отмечена роль синусоидальных клеток печени, а в особенности клеток Ито в формировании фиброза печени. Также приведены сведения о такой фармакологической группе препаратов, как гепатопротекторы. Рассмотрена их классификация и показания к применению. Более подробно изучены эссенциальные фосфолипиды, а также аминокислоты и их производные, их механизмы действия и эффекты от приёма. Выводы. Фиброз печени - это сложный патологический процесс, при котором происходит локальное или диффузное разрастание соединительной ткани в пресинусоидальном пространстве с замещением паренхимы органа. Данное заболевание развивается при различных хронических повреждениях печени. Основная роль в патогенезе фиброза печени принадлежит клеткам Ито. В результате аутоактивации данных клеток происходит их миграция в участок воспаления и пролиферация в миофибробласты, в результате теряется их функция стволовых клеток. Препаратами, которые часто назначаются в качестве патогенетической терапии фиброза печени, являются гепатопротекторы, а также аминокислоты и их производные. Данные препараты способствуют регенерации мембран гепатоцитов, что повышает устойчивость печени к действию неблагоприятных факторов и улучшает дальнейший прогноз заболевания. На сегодняшний день, вследствие отсутствия доказанного механизма действия, отношение к данной группе препаратов противоречиво.

Ключевые слова: фиброз печени, синусоидальные клетки печени, клетки Ито, гепатопротекторы, эссенциальные фосфолипиды, аминокислоты и их производные.

Abstract

Introduction. Liver fibrosis is a polyetiological disease that develops in response to chronic liver damage. This pathology is significantly common among the population. Today, hepatoprotectors are often prescribed as pathogenetic therapy for liver fibrosis. Therefore, consideration of the main links in the pathogenesis of liver fibrosis and the mechanisms of action of leading groups of hepatoprotectors is relevant. The aim of the study. To study the main mechanisms of fibrogenesis in the liver, as well as to note the role of sinusoidal liver cells in the formation of this process. Consider the mechanisms of action and beneficial effects of leading groups of hepatoprotectors as pathogenetic therapy for liver fibrosis. **Materials and methods.** Various sources of information in the «PabMed» and «Google Scholar» databases were analyzed by keywords: liver fibrosis, liver sinusoidal cells, Ito cells, hepatoprotectors, essential phospholipids, amino acids and their derivatives. **Results and discussions of the study.** This article discusses the processes occurring in both physiological and fibrosing liver regeneration. The role of liver sinusoidal cells, and especially Ito cells, in the formation of liver fibrosis was noted. Information is also provided about such a pharmacological group of drugs as hepatoprotectors. Their classification and indications for use are considered. Essential phospholipids, as well as amino acids and their derivatives, their mechanisms of action and effects from intake are studied in more detail. **Conclusions.** Liver fibrosis is a complex pathological process in which local or diffuse growth of connective tissue occurs in the presinusoidal space with replacement of the organ parenchyma. This disease develops with various chronic liver damage. The main role in the pathogenesis of liver fibrosis belongs to Ito cells. As a result of autoactivation of these cells, they migrate to the site of inflammation and proliferate into myofibroblasts, as a result, their stem cell function is lost. Drugs that are often prescribed as pathogenetic therapy for liver fibrosis are hepatoprotectors, as well as amino acids and their derivatives. These drugs contribute to the regeneration of hepatocyte membranes, which increases the resistance of the liver to adverse factors and improves the further prognosis of the disease. To date, due to the lack of a proven mechanism of action, the attitude towards this group of drugs is contradictory.

Keywords : Liver fibrosis, liver sinusoidal cells, Ito cells, hepatoprotectors, essential phospholipids, amino acids and their derived ones.

1. Введение

Понятие и термин “фиброз печени” появились сравнительно недавно. Сегодня под данным термином понимают избыточное накопление в печени внеклеточного матрикса с

замещением паренхимы органа [1]. Фиброз является следствием многих заболеваний печени, поэтому данная патология распространена среди населения. По данным широкомасштабного многоцентрового отечественного исследования DIREG2, 37% взрослого населения Российской Федерации, то есть практически каждый третий взрослый человек в стране, страдает от фиброза печени [2]. На сегодняшний день одной из важных групп препаратов, влияющих на ведущие звенья патогенеза фиброза, являются гепатопротекторы (цитопротекторы).

Исходя из этого, рассмотрение основных звеньев патогенеза фиброза печени и его лечения является актуальным в сегодняшние дни.

2. Пролиферация гепатоцитов при физиологической и фиброзирующей регенерации печени: основные механизмы, роль синусоидальных клеток печени и клеток костного мозга.

2.1. Структурные компоненты печени, их взаимосвязь и взаимное влияние

В процессе регенерации как нормальной, так и патологически изменённой печени принимают участие все её структурные элементы. К ним относятся гепатоциты (более 60% клеточной популяции), синусоидальные клетки (около 35% всех клеток), а также клетки соединительной (межуточной) ткани (фибробласты, тучные клетки) и экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ). На долю последних приходится остальная часть массы печени (1–5%) [3].

Синусоидальные клетки (СК) включают в себя 4 основных вида клеток, имеющих мезенхимальное строение. К ним относятся клетки Купфера (КК) или фиксированные макрофаги. На их долю приходится 20–25% от всей популяции синусоидальных клеток. Эндотелиоциты, которые выстилают печеночные синусоиды. Их процентное соотношение равняется 50–60%. Перисинусоидальные клетки или клетки Ито (звездчатые клетки). Они являются предшественниками фибробластов и располагаются в пространстве Диссе. На их долю приходится 5–15% всех СК [4]. К эндотелию фиксированы ямочные клетки (Pit-cells), т. е. трансформированные лимфоциты-киллеры (5%), непосредственно контактирующие с гепатоцитами. В составе пула СК обнаруживается также 20–25% лейкоцитов [5]. Все перечисленные типы клеток непосредственно взаимодействуют между собой и с гепатоцитами посредством ЭЦМ. Благодаря этому создается единая структурно-функциональная система, которая обеспечивает гомеостаз печеночного ацинуса и подчинена выполнению сложных специализированных функций печени [6].

Адекватность функций СК и печени в целом регулируется посредством нескольких функциональных систем, прежде всего связанных с процессом миграции клеток системы крови и иммунной системы. Мигрирующие клетки, в том числе клетки красного костного мозга, как и СК, являются производными мезенхимы. Они путём продукции регуляторных цитокинов (TGF β 1, ангиотензин 2, лептин, IL 10, IL γ , SOCS 1, остеопонтин, фактор некроза опухолей и др.), а также путем контактного взаимодействия способны регулировать экспрессию рецепторов различных клеток печени, в том числе СК, тем самым оптимизируя в ней процессы регенерации [7].

Однако существуют различия в процессе кооперативного взаимодействия отдельных структур компонентов печени в условиях её физиологической и фиброзирующей регенерации. Нарушение восприятия гепатоцитами сигналов регуляторных систем в результате снижения функциональных возможностей СК, нарушения миграции в очаги повреждения стволовых клеток ККМ, требуют отдельного рассмотрения механизмов регенерации в печени в норме и при патологии.

2.2. Физиологическая регенерация печени. Роль синусоидальных клеток в пролиферативной активации гепатоцитов

Синусоидальные клетки являются компонентами стенки печёночного синуса (микрососуда). С помощью их цитоплазматических выростов образуется контакт примыкающих печёночных балок с гепатоцитами и с другими синусоидами. Эндотелиальная выстилка синусоида, образующая вместе с гепатоцитами пространство Диссе, не имеет, в отличие от других органов, плотной базальной мембраны. Она замещена мукополисахаридным веществом, которое продуцируют и в которое погружены синусоидальные клетки. Этот

мукополисахаридный субэндотелиальный ЭЦМ представляет особый вид базальной мембраны, с которой контактируют гепатоциты и СК.

В состав мукополисахаридного ЭЦМ входят различные комбинации макромолекул 3 групп веществ [7,8]: коллагенов (главным образом коллагенов 4,6, 14-го типов), гликопротеинов (гиалуроновая кислота, фибронектин, ламинин, мирозин и пр.) и протеогликанов (хондроитин сульфат, декорин, гепаран, дистрогликан и пр.) [9]. Субэндотелиальный ЭЦМ регулирует функцию гепатоцитов и СК посредством экспрессии специфических генов в этих клетках, а также изменяя количество и порозность микрососудистых фенестраций путем ремоделирования структуры матрикса [1]. Ремоделирование ЭЦМ происходит в результате работы рецептор- опосредованного механизма передачи информации при выполнении гомеостаз-регулирующих функций СК и гепатоцитами. Процесс передачи информации реализуется при помощи молекул адгезии, тирозинкиназных рецепторов, интегринов и пр. [10].

При физиологической регенерации печени важнейшей гомеостаз-регулирующей функцией СК является поддержание в базальной мембране синусоидов вязкодисперсного состояния коллагенов в результате повышения коллагенолитической активности печёночной ткани, и, следовательно, снижения содержания в ней коллагенов. Благодаря этому происходит ускоренное взаимодействие СК и активация митотической активности гепатоцитов. Так, опыт с 30% гепатэктомией у крыс продемонстрировал, что уже в течение первых суток произошло увеличение более чем в 2 раза коллагенолитической активности ткани печени ($p < 0,01$), что привело к уменьшению на 42% содержания в ней коллагеновых белков [11,12].

Влияние СК на пролиферацию гепатоцитов осуществляется также с помощью формирования нормального микроокружения гепатоцитов, что способствует пролиферации и выполнению функций этих клеток [13]. Считаю, что клетки Купфера положительно влияют на микроокружение гепатоцитов за счёт ранней активации в них лизосомальных ферментов (гидролаз), а также активации рецептора N-ацетилгликозамина, маннозы и галактозы. Этот рецептор выполняет роль посредника в пиноцитозе некоторых гликопротеинов ЭЦМ. КК также секретируют коллагеназу 4-го типа и другие матриксные металлопротеиназы (ММП), такие как ММП-1, ММП-13, желатиназы, стромолизин. Это способствует ремоделированию ЭЦМ и микроокружения гепатоцитов при физиологической регенерации печени [14]. Ремоделированию ЭЦМ также способствует очистка синусоидальными клетками крови от разрушенного коллагена, который является патогенным фактором. Кроме того, эндотелиальные клетки сами продуцируют нефибриллярный коллаген 4 типа и протеогликаны, являющиеся структурными компонентами нормального ЭЦМ [15].

Отдельное внимание стоит уделить клеткам Ито (КИ) или звёздчатым клеткам. Следует отметить, что их функция в регуляции гомеостаза и митотической активности клеток мало изучена. КИ располагаются в субэндотелиальном пространстве и обладают высокой пластичностью и способностью к трансдифференцировке, что обуславливает их различные и взаимоисключающие функции.

Известно, что КИ синтезируют коллаген, который составляет 5% от общего количества синтезируемых ими белков. Также КИ синтезируют протеогликаны, которые, как упоминалось ранее, являются структурными компонентами нормального ЭЦМ.

КИ принимают участие в ремоделировании и обновлении внеклеточного матрикса не только посредством синтеза матриксных белков, но и путём выработки и секреции матриксных металлопротеиназ (коллагеназ), желатиназ, стромолизина и их ингибиторов [16]. ММП регулируют выраженность гидролиза основных белков матрикса, за счёт чего регулируют баланс структурных белков во внеклеточном матриксе. КИ продуцируют 4 типа ММП мембранного типа, которые активируются под воздействием IL-1 β и ингибируются тканевыми ингибиторами металлопротеиназ – ТИМП-1 и ТИМП-2. Среди всех ММП особое значение придаётся ММП-9 (нейтральной матриксной металлопротеиназе). ММП-9 обладает активностью против коллагена 4 типа, который входит в состав базальной мембраны, а также против частично денатурированных коллагенов 1 и 5 типов [17]. Благодаря ММП и ТИМП

происходит преимущественное усиление деградации коллагена базальных мембран, что создает благоприятные условия для ускоренного выполнения регуляторных процессов в микроокружении гепатоцитов. Именно ММП вносит существенный вклад в сохранение адекватной динамики регуляторных процессов при восстановительной регенерации посредством предотвращения конверсии субэндотелиального матрикса низкой плотности в матрикс, богатый фибриллярным коллагеном. ММП, особенно ММП-9 синтезируется и другими СК, такими как клетками Купфера, эндотелиоцитами, а также полиморфноядерными лейкоцитами [17] и клетками костного мозга [18].

Именно субэндотелиальный внеклеточный матрикс низкой плотности является средой для доставки регуляторных сигналов всем клеткам печени. Восприятие этих цитокиновых сигнализаций осуществляется с помощью мембранных рецепторов.

Таким образом, влияние СК на репаративную регенерацию печени сводится к поддержанию нормального микроокружения гепатоцитов, что способствует их митотической активности [18]. Это осуществляется благодаря сохранению ЭЦМ низкой плотности, который создаёт благоприятные условия для протекания регуляторных процессов. Нормальная плотность белков базальной мембраны поддерживается благодаря синтезу синусоидальными клетками (в особенности КИ и клетками Купфера) ММП, особенно ММП-9, а также ТИМП.

2.3. Фиброз печени: этиология, патогенез. Ингибирование стволовых функций клеток Ито и клеток костного мозга при фиброзе печени.

Фиброгенез печени - это медленно протекающий процесс, длящийся многие годы и десятилетия. На скорость развития фиброза влияют ряд факторов, такие как активность основного заболевания печени, индивидуальные особенности организма, а также наличие дополнительных повреждающих факторов. В среднем, для развития начальной стадии фиброза необходимо 5-8 лет. Примерно столько же времени проходит при прогрессировании заболевания от стадии к стадии [19]. При фиброзе печени происходит локальное или диффузное разрастание соединительной ткани в пресинусоидальном пространстве. Дальнейшее прогрессирование фиброза печени ведёт к формированию цирроза. Фиброз печени следует рассматривать как клинико-морфологический синдром, а не как самостоятельную нозологическую единицу, ведь он является следствием многих заболеваний печени. Таковыми являются вирусный и алкогольный хронический гепатит, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит и первичный билиарный цирроз, болезнь Вильсона-Коновалова и первичный (наследственный) гемохроматоз, синдром Банти и др. [19-23].

Существует ряд местных и системных механизмов, обуславливающих начало структурных изменений печени. Так, при массовом фиброзе гепатоцитов нарушается химизм их микроокружения, что приводит к повреждающей активации клеток Ито. Также к фиброзу печени приводит преобладание процесса синтеза фибриллярных матриксных коллагенов и недостаток активности коллагеназ. Это приводит к формированию фибринозной ткани, которая откладывается в пространстве Диссе. И, в результате снижения массы гепатоцитов, возрастает функциональная нагрузка на эти клетки, что приводит к нарушению их митотической активности, а также апоптозу сохранившихся клеток печени [24].

Однако, основная роль в процессе фиброгенеза печени принадлежит клеткам Ито. При повреждении печени и гибели гепатоцитов начинают выделяться биологически активные вещества, которые активируют макрофаги и эндотелий синусоидов. Последние выделяют IL-1, TNF α , оксид азота, эндотелин, действующие на клетки Ито. Активированные клетки Ито вырабатывают тромбоцитарноактивирующий фактор PDGF и трансформирующий фактор роста TGF β 1. В дальнейшем под действием TGF β 1 происходит аутоактивация звёздчатых клеток и их миграция в участок воспаления. Клетки Ито трансформируются в миофибробласты, утрачивая при этом функцию стволовых клеток. Миофибробласты продолжают выработку TGF β 1 и компонентов ЭЦМ [25]. В результате происходит нарушение равновесия между фибротическими и антифибротическими факторами, что приводит к увеличению ЭЦМ в 3-10 раз и изменению его состава (преобладанию коллагена I и III типа). Внеклеточный матрикс перераспределяется в пространство Диссе, расширяет его. Капилляризация синусоидов

сопровождается нарушением обмена между клетками печени и кровью, шунтированием крови из-за развития ложных долек и развитием цирроза печени. В случае прекращения действия медиаторов воспаления, клетки Ито вновь начинают продуцировать профибротические вещества, происходит уменьшение компонентов ЭЦМ в пространстве Диссе. Таким образом, фиброз на ранних стадиях развития – процесс обратимый [25-27].

Известно, что мультипотентные взрослые прогениторные клетки (МАРС) костного мозга способны мигрировать в кровоток, подвергаться хоумингу в печени, а затем дифференцироваться в полноценные гепатоциты, а также замещать клетки Ито при угнетении ими стволовых функций. Нарушение данного процесса миграции костномозговых стволовых клеток на данный момент считается основной причиной необратимого фиброза печени [26].

3. Гепатопротекторы: значение, классификация. Механизм действия основных групп гепатопротекторов, используемых для лечения фиброза печени.

3.1. Общие сведения о фармакологической группе препаратов, обладающих гепатопротективными свойствами, классификация, показания к применению.

Гепатопротекторы - группа препаратов комплексного действия, предназначенные для повышения устойчивости печени к токсическим воздействиям, способствующие восстановлению ее функций, нормализующие или усиливающие активность ферментов клеток печени [28].

Отношение к гепатопротекторам в медицинской среде варьирует от полного неприятия до рассмотрения в качестве базисной терапии при любых заболеваниях печени. Это объясняется гетерогенностью происхождения и химического состава данной группы препаратов, отсутствием единого механизма действия, четких показаний к применению, ограниченным количеством рандомизированных клинических испытаний, подтверждающих их эффективность и безопасность. На сегодняшний день гепатопротекторы используют в качестве патогенетической терапии многих заболеваний печени, так как они повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливают её обезвреживающую функцию путем активации различных ферментных систем (в том числе системы цитохрома Р450 и других микросомальных ферментов), а также способствующих восстановлению её функции при различных повреждениях, тем самым способствуя замедлению прогрессирования заболевания.

К сожалению, точные механизмы действия представителей группы гепатопротекторов изучены недостаточно, и, в большинстве случаев, являются лишь предполагаемыми, что обуславливает сложности в определении показаний к их применению. Кроме того, зачастую отсутствуют достоверные научные данные с высоким уровнем доказательности (масштабные многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования и их мета-анализы, систематические обзоры), которые бы подтверждали положительное влияние этих средств на организм человека. Вследствие этого широкое применение большинства средств этой группы в клинической практике является спорным [28-29].

Заметим, что общепринятой классификации гепатопротекторов не существует. Чаще всего их классифицируют в зависимости от происхождения и химической структуры [30]. Так, существуют следующие группы гепатопротекторов:

1. Препараты растительного происхождения
2. Препараты животного происхождения
3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды
4. Аминокислоты или их производные
5. Витамины-антиоксиданты и витаминоподобные соединения
6. Препараты разных групп

Стоит отметить, что сегодня гепатопротекторы назначаются только в качестве дополнения к этиотропной терапии. Показаниями к их применению являются алкогольные и неалкогольные стеатогепатиты, лекарственные, токсические, холестатические и вирусные поражения печени. Основными факторы, влияющими на выбор гепатопротектора, являются: этиология заболевания печени; наличие холестаза (повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы); степень активности патологического

процесса; необходимость проведения длительной антифибротической терапии; включение в патогенез некроза гепатоцитов аутоиммунных реакций [28-30].

На сегодняшний день для лечения фиброза печени чаще всего применяют эссенциальные фосфолипиды, а также аминокислоты и их производные. Далее рассмотрим механизмы действия препаратов именно этих групп.

3.2. Основная мишень и механизм действия эссенциальных фосфолипидов. Эффект, получаемый от применения эссенциальных фосфолипидов.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) - группа гепатопротекторов, которая способствует естественному восстановлению клеток печени [31]. Как известно, клеточные мембраны гепатоцитов на 65% состоят из фосфолипидов, поэтому приём ЭФЛ реализует регенераторные функции печени посредством синтеза новых клеточных мембран. Субстанцией ЭФЛ является очищенный экстракт из бобов сои- лецитин [31]. Лецитин представляет собой смесь фосфолипидов, к которым относятся фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол и фосфатидилэтаноламин. Особое значение имеет молекула фосфатидилхолина, которая имеет высокую концентрацию полиненасыщенных жирных кислот. Молекула фосфатидилхолина состоит из двух гидрофобных «хвостов», которые отходят от гидрофильной «головки», образованной фосфатной группой и остатком холина. Посредством агрегации фосфатидилхолина в водной среде, гидрофильные головки располагаются на стороне, обращённой к воде. Гидрофобные хвосты, в свою очередь, формируют середину бислоя, вытесняя оттуда молекулы воды. Таким образом, формируется двойной двойной слой мембраны, обеспечивающий её непрерывность и текучесть [31].

ЭФЛ содержат в своём составе незаменимые аминокислоты. Основным действующим веществом ЭФЛ является 1,2-дифосфатидилхолин (DLPC). Синтез этого соединения в организме невозможен. Наличие двух эссенциальных жирных кислот обеспечивает преимущество этой формы фосфолипидов по отношению к эндогенным фосфолипидам. При применении ЭФЛ, DLPC замещает присущие организму фосфолипиды. Полиненасыщенные фосфолипиды занимают большее пространство в клеточных мембранах, чем насыщенные, что способствует активации мембранозависимых процессов обменов веществ в печени. В этом и заключается преимущество ЭФЛ перед другими фосфолипидами. Так, содержание полиненасыщенных жирных кислот в ЭФЛ превосходит 70%.

Благодаря вышеописанному механизму действия, ЭФЛ восстанавливают структуры мембран гепатоцитов и ингибируют перекисное окисление липидов, обладая антиоксидантным действием. Также они оказывают антифибротный эффект, предотвращая аккумуляцию коллагена 1-го типа, за счет увеличения активности коллагеназы. ЭФЛ влияют на метаболизм липидов печени, являясь структурными и функциональными элементами липопротеинов. Также они стабилизируют состав желчи, улучшают реологические свойства крови, снижая агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, улучшая микроциркуляцию [32]. Препаратом выбора среди гепатопротекторов группы ЭФЛ в настоящее время является Эслидин® – комбинированный препарат, содержащий в своем составе в качестве активных компонентов ЭФЛ (липоид ППЛ-400, в пересчете на 100%-е содержание полиненасыщенных фосфолипидов из соевого лецитина – фракция PPL) 300 мг и метионин 100 мг. Входящий в его состав метионин является незаменимой аминокислотой, которая не синтезируется в организме человека и поступает в составе белков пищи, являясь жизненно необходимой [31,33,34].

В конце 2001 года было проведено исследование, в рамках которого выполнили 106 экспериментов, в которых исследовался эффект ЭФЛ на 30 различных моделях у 7 видов животных. Эти модели включали химическую и лекарственную интоксикации печени, развившиеся при контакте с четыреххлористым углеродом, хроническим потреблением этилового спирта, органических растворителей, парацетамола, тетрациклина и индометацина. По данным электронно-микроскопического исследования, благоприятный эффект ЭФЛ выражался нормализацией структуры мембран и органелл клетки, уменьшением или исчезновением жировой дистрофии и некроза гепатоцитов. Кроме того, улучшились и биохимические показатели печени. С клинической точки зрения, важным эффектом является

усиление регенерации клеток печени и уменьшение образования соединительной ткани под влиянием ЭФЛ [35].

Эффективность, доступность и безопасность препаратов ЭФЛ делают возможным их применение как при стационарном лечении, так и в амбулаторной практике.

3.3. Основная мишень и механизм действия аминокислот и их производных. Эффект, получаемый от применения данной группы препаратов.

Данная группа препаратов на сегодняшний день является одной из ведущих по своему гепатопротективному влиянию. Данные препараты эффективны как в периоды обострения, так и ремиссии заболеваний печени [36].

Для лечения болезней печени применяется аминокислота метионин и ее производные. Метионин является донатором метильной группы в реакциях трансметилирования. Эти реакции участвуют в синтезе фосфолипидов (в частности, фосфатидилхолина), которые обеспечивают текучесть мембран и их поляризацию, что играет важную роль в синтезе желчи [36].

Адеметионин (SAM, S-аденозил-L-метионин) - также один из часто применяемых гепатопротекторов. Он является эндогенным субстратом, синтезирующимся в печени из аденозинтрифосфата (АТФ) и метионина. SAM широко распространен во всех биологических системах организма и участвует в трех значимых метаболических процессах: трансметилировании, транссульфурировании и аминопропилировании. В этих реакциях он выступает либо как донор метильной группы, либо как индуктор ферментов. S-аденозил-L-метионин обладает детоксицирующим, антихолестатическим, холеретическим и антидепрессивным эффектами. Адеметионин способствует стимуляции регенерации клеток печени, повышает устойчивость гепатоцитов к неблагоприятным факторам. Такие гепатопротекторы высокоэффективны при лечении воспалительных и токсических поражений печени.

Также адеметионин принимает участие в синтезе цистеина, который является предшественником глутатиона. Он, в свою очередь, является главным клеточным антиоксидантом, ответственным за обезвреживание ксенобиотиков [36-37].

Данный препарат является хорошим средством в качестве патогенетической терапии при лекарственных поражениях печени. Наиболее сильный эффект адеметионина наблюдался при алкогольном циррозе печени (класс А-В по классификации Чайлда-Пью). Что касается неалкогольной жировой болезни печени, он оказался менее эффективен [38].

4. Вывод

Фиброз печени - это сложный полиэтиологический патологический процесс, развивающийся в ответ на хроническое повреждение печени, в связи с чем данная патология распространена среди населения. Основной патогенетический механизм фиброза печени заключается в замещении паренхимы органа соединительной тканью, в результате чего нарушается его функция. Важнейшая роль в индуцировании и регуляции данного процесса принадлежит синусоидальным клеткам, а в особенности звездчатым клеткам. В качестве патогенетической терапии для лечения фиброза печени зачастую назначаются гепатопротекторы. Наибольшее клиническое значение в данной группе препаратов имеют эссенциальные фосфолипиды, а также аминокислоты и их производные. Данные препараты способствуют регенерации мембран гепатоцитов, что повышает устойчивость печени к действию неблагоприятных факторов и улучшает дальнейший прогноз заболевания. На сегодняшний день, вследствие отсутствия доказанного механизма действия, отношение к данной группе препаратов противоречиво.

1. Шерлок Ш, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 864 с.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О. М., Маев И. В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Гепатология, 2015, № 6, с. 31-41

3. Маянский Д.Н. Роль стромы печени в патогенезе гепатитов // Вестник АМН СССР. 1988. № 5. С. 81–88.
4. Gaça M.D., Pickering J.A., Arthur M.J., Benyon R.C. Human and rat hepatic stellate cells produce stem cell factor: a possible mechanism for mast cell recruitment in liver fibrosis // J. Hepatol. 1999. Vol. 30 (5). P. 850–858.
5. Онищенко Н.А. Регуляция восстановительных процессов в печени в норме и при патологии // Лечение печеночной недостаточности методами трансплантации и экстракорпорального подключения печени и других тканей / Под ред. В.И. Шумакова и Н.А. Онищенко. Москва: ВИНТИ, 1994. С. 76–141
6. Секамова С.М., Бекетова Т.П. Функциональная морфология печени / Ред. В.В. Серов, К.М. Лапиш. М.: Медицина, 2000. С. 8.
7. Suskind D.L., Muench M.O. Searching for common stem cells of the hepatic and hematopoietic systems in the human fetal liver: CD34+ cytokeratin 7/8+ cells express markers for stellate cells // J. Hepatol. 2004. Vol. 40. P. 261–268.
8. Schuppan D., Ruehl M., Somasundaram R., Hahn E.G. Matrix as modulator of stellate cell and hepatic fibrogenesis // Semin. Liver. Dis. 2000. Vol. 21. P. 351–372.
9. Forbes S.J., Russo F.P., Rey V. et al. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis // Gastroenterology. 2004. Vol. 126. P. 955–963.
10. Yurchenco V. Analysis of basement membrane self-assembly and cellular interactions with native and recombinant glycoproteins // Methods Cell Biol. 2002. Vol. 69. P. 111–144.
11. Косых А.А., Бесараб И.Ю., Рощина Н.М. Роль соединительной ткани в репаративной регенерации нормальной и цирротически измененной печени // Регенерация, адаптация, гомеостаз / Под ред. Б.П. Солопаева. Горький, 1990. С. 21–30.
12. Michalopoulos G.K., DeFrances M.C. Liver regeneration // Science. 1997. Vol. 276 (5309). P. 60–66.
13. Щеглев А.И., Мишнев О.Д. Структурно-метаболическая характеристика синусоидальных клеток печени // Успехи совр. биол. 1991. Т. 3. Вып. 1. С. 73–82.
14. Han Y.P., Zhou L., Wang J. et al. Essential role of matrix metalloproteinases in interleukin-1-induced myofibroblastic activation of hepatic stellate cell in collagen // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. P. 4820–4828.
15. Tsukamoto H. Redox regulation of cytokine expression in Kupffer cells // Antioxid Redox Signal. 2002. Vol. 4. P. 741–748.
16. Arenson D.M., Friedman S., Bissel M. Formation of extracellular matrix in normal rat liver: lipocytes as a major source of proteoglycan // Gastroenterology. 1998. Vol. 95. P. 441–447.
17. Friedman S., Rockey D., Montgomery B. Hepatic fibrosis 2006: Report of the third AASLD Single Topic Conference // Hepatology. 2006. Vol. 45–1. P. 242–249.
18. Ben S., Li X., Xu F. et al. Treatment with anti-CC chemokine receptor 3 monoclonal antibody or dexamethasone inhibits the migration and differentiation of bone marrow CD34 progenitor cells in an allergic mouse model // Allergy. 2008. Vol. 63 (9). P. 1164–1176.
19. Губергриц Н.Б. Основы практической гепатологии: Фиброз печени. М., 2015: 29–320
20. Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И., Шубина М.Э. Современный взгляд на синдром Банти. Клиническая медицина 2000;6:60–2.
21. Циммерман Я.С. Избранные разделы клинической гастроэнтерологии (болезни пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени). Гл. 7: Болезнь Вильсона – гепатоцеребральная дистрофия: 144–158. Гл. 8: Первичный (наследственный) гемохроматоз: 159–173. Пермь, 2016
22. Tran A, Hastier P, Barjoan EM, et al. Noninvasive prediction of severe fibrosis in patients alcoholic liver disease. Clin Biol 2000;24:626–30.
23. Белобородова Э.И., Абдурашитов Р.Ф., Белобородова Е.В. и др. Диагностическая ценность определения сывороточных маркеров фиброза печени при хронических вирусных гепатитах. Клиническая медицина 2007;9:61–3.
24. Северов М.В., Минакова Е.Г., Макаров А.В. и др. Фиброз печени – новая страница в клинической гепатологии. Клиническая фармакология и терапия 2003;12(1):27–31.
25. Gressner A.M., Weiskirchen R., Breitkopf K., Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis // Front Biosci. 2002. Vol. 17. P. d793–807.
26. Cassiman D., Libbrecht L., Desmet V. et al. Hepatic stellate cell/myofibroblast subpopulations in fibrotic human and rat livers. J. Hepatol. 2002; 36: 200–09.
27. Гумерова А.А., Киясов А.П. Могут ли перисинусоидальные клетки быть региональными стволовыми клетками (прогениторными) клетками печени? Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2010;5(1): 33–40.
28. Оковитый СВ, Безбородкина НН, Улейчик СГ, Шуленин СН. Гепатопротекторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010
29. Морозов СВ, Кучерявый ЮА. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей. Москва: 4ТЕ Арт; 2011.
30. Сравнительная характеристика современных гепатопротекторов // Доктор. – 2001. – № 2. – С. 43–47.
31. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. Фарматека. 2003;10(73):10–5
32. Lata J., Dastyk M. Jr, Senkyrik M. et al. Protective effect of essential phospholipids on liver injury due to total parenteral nutrition. Vnitř. Lek. 2001;47:599–603

33. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2005. 536 с
34. Гундерманн К.Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002;2:28–31.
35. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Оценка эффективности препарата гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза // Клини. мед. 1998. № 10. С. 45–48.
36. McClain CJ, Hill DB, Song Z. S-adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. *Alcohol*. 2002; 27: 185–192
37. Roncaglia N., Locatelli A., Arreghini A. et. al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in treatment of gestational cholestasis. *BJOG*; 2004;jan; 111(1); p.17–21
38. Rambaldi A., Glund E., S-аденозил-L-метионин для алкогольных заболеваний печени. Кокрановская база данных систематических отчетов 2006, вып. 2 CD002235

Степанова М. Э.¹, Лебедева А. Э.², Каминская Л.А.¹, Ворошилина Е.С.^{1,2}

Ферментативная активность и ультразвуковое исследование печени на фоне дисбиоза кишечника

¹Уральский государственный медицинский университет

²Медицинский центр “Гармония”

(Россия, Екатеринбург)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-616

Аннотация

В статье рассматривается взаимосвязь активности ферментов печени и результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости при дисбиотических нарушениях кишечника у 16 пациентов в возрасте (39,2 ± 4,4) лет. Состав микрофлоры кишечника и фекальных масс исследовали тест-системой «Колонофлор-31(биоценоз)» (компания «Альфалаб», Россия). Изменение структуры паренхимы печени происходит на фоне снижения нормофлоры *Lactobacillus spp* и *Methanobrevibacter smithii* у 75% всех обследованных пациентов. У этих пациентов наблюдаются изменения активности ферментов крови в сторону повышения от нормы: АЛТ у 31% обследованных, АСТ у 25%, ГГТП у 31%, и снижение белка крови у 12,5%. Выявлены положительные связи парных корреляций между активностью ферментов АЛТ, ЩФ и содержанием белка и билирубина средней силы ($r = 0.48-0,52$); и очень высокая корреляция ($r=0,9$) в паре АСТ/билирубин крови.

Ключевые слова : печень, кишечник, дисбактериоз, УЗИ, ферменты крови, метод парных корреляций.

Abstract

The article discusses the relationship between the activity of liver enzymes and results of ultrasound examination of the abdominal organs for dysbiotic intestinal disorders in 16 patients aged (39.2 ± 4.4) years. The composition of the intestinal microflora and fecal matter was studied using the Colonoflor-31 (biocenosis) test system (Alfalab company, Russia). Changes in the structure of the liver parenchyma occur against the background of a decrease in the normal flora of *Lactobacillus spp* and *Methanobrevibacter smithii* in 75% of all examined patients. In these patients, changes in the activity of blood enzymes are observed towards an increase from the norm: ALT in 31% of those examined, AST in 25%, GGTP in 31%, and a decrease in blood protein in 12.5%. Positive pairwise correlations were revealed between the activity of the enzymes ALT, alkaline phosphatase and the content of protein and bilirubin of medium strength ($r = 0.48-0.52$); and a very high correlation ($r=0.9$) in the AST/blood bilirubin pair.

Keywords: liver, intestines, dysbacteriosis, ultrasound, blood enzymes, pair correlation method.

Исследования последних лет позволили получить однозначные доказательства роли кишечной микробиоты в развитии атеросклероза, ожирения, сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), а также аллергических, аутоиммунных и других заболеваний [6]. Роль кишечной микрофлоры в развитии заболеваний печени активно обсуждается [3,4,5].

Дисбактериоз кишечника – клиничко–лабораторный синдром, который характеризуется нарушением качественного и количественного состава кишечной микрофлоры в результате влияния многочисленных неблагоприятных экзогенных и эндогенных причин. Заболевания органов пищеварения с наличием воспаления, острые кишечные инфекции, инвазии; длительный прием лекарственных препаратов, влияющих на секрецию пищеварительных желез, антибиотиков; неполноценные диеты, приводящие к расстройствам процессов пищеварения сопровождаются развитием дисбактериоза, заселения кишечника патогенной микрофлорой. Создаются условия для нарушения кишечного слизистого барьера и проникновения бактерий за пределы кишечной стенки, попадают в местные кровеносные сосуды, а затем по системе воротной вены в печень. При длительном течении дисбиоз кишечника, особенно это касается избыточного бактериального роста в тонкой кишке, увеличивает риск развития метаболических заболеваний печени и поражения внепеченочной билиарной системы, вызывая неалкогольный стеатоз, стеатогепатит (НАСГ), внутрипеченочный интраглобулярный холестаза, воспалительные процессы и дискинетические нарушения внепеченочного билиарного тракта [6].

Хроническое заболевание печени метаболического генеза неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) возникает без участия экзогенных факторов токсического поражения печени, например, этанола. Обусловлено накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтвержденное стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом. Диагноз НАЖБП верифицируется при накоплении липидов в виде триглицеридов (ТГ) в количестве более 5— 10% массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов [1]. Маркерами гепатоцеллюлярного повреждения гепатоцитов является изменение активности ферментов крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ), отражающих степень и характер гепатоцеллюлярного повреждения [7]. При НАЖБП обычно определяются нормальные или умеренно повышенные уровни АЛТ и АСТ.

Диагностическое значение при заболеваниях печени и гепато-билиарного тракта имеет изменение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови. Этот фермент более чувствителен к нарушениям в клетках печени, чем АЛТ, АСТ и щелочная фосфатаза (ЩФ). Изолированное повышение активности ГГТП наблюдается у 6-20% больных с патологией гепато-билиарной системы. При повреждении печеночных клеток ГГТП обычно повышается в 90% случаев заболеваний печени. У таких больных, в большинстве случаев, наблюдается одновременное повышение активности АЛТ и ГГТП [16].

Цель исследования: изучить активность ферментов печени и результаты УЗИ при дисбиотических нарушениях кишечника.

Материалы и методы

Проведен анонимный ретроспективный анализ историй болезни 16 пациентов, обратившихся в медицинский центр «Гармония» (г. Екатеринбург) с целью обследования у гастроэнтеролога в период с 1 января 2021 г. по 1 мая 2024 г. Все участники исследования подписали

добровольное информированное согласие на проведение исследования. Группа включения: 16 пациентов, обследованных с использованием тест-системы «Колонофлор-31(биоценоз)» (компания «Альфалаб», Россия), которая позволяет автоматически сформировать заключение по количественному составу микроорганизмов и определить состояния и клинически значимые изменения в микробиоте толстой кишки в нескольких направлениях. Все пациенты прошли обследование УЗИ печени и комплекс клиничко – биохимических исследований крови. Система «Колонофлор-31(биоценоз)» позволяет провести оценку микробиоты кишечника в различных направлениях [10].

1. Отсутствие нарушений в составе микробиоты толстой кишки (соответствие референтным значениям, заявленных в тест-системе «Колонофлор-31(биоценоз)») количества выявляемых представителей нормальной микробиоты; выявление в допустимых значениях и отсутствие облигатно-патогенных микроорганизмов. 2. Снижение содержания облигатных представителей микробиоценоза (бифидобактерий и/или лактобацилл) без увеличения количества сапрофитной или условно-патогенной микрофлоры. 3. Снижение содержания бифидобактерий, сочетающееся с выраженными изменениями в аэробной микрофлоре – редукцией лактобацилл, появлением энтеропатогенных форм кишечной палочки, обнаружение одного или нескольких представителей патогенных микроорганизмов в высоких титрах. 4. Обнаружение в фекальных образцах в диагностически значимых количествах (более 10^4), грибов рода *Candida* и условно-патогенных бактерий (*Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*);

5. Значительное снижение числа *Faecalibacterium prauznitzii* и, соответственно, изменение количественного соотношения *Bacteroides fragilis*. В историях болезни представлены биохимические показатели крови, характеризующие функциональное состояние печени: С-реактивный белок (СРБ), ферритин, глюкоза, мочевины, общий холестерин (ОХ), общий билирубин (ОБ), ферменты щелочная фосфатаза (ЩФ), АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), амилаза, содержание липопротеинов крови. Для обсуждения выбраны те данные биохимических исследований, которые имеются в историях болезни у всех пациентов. Статистическая обработка результатов проведена в программе «Statistica Microsoft-2010».

Результаты и обсуждения

Средний возраст обследованных пациентов ($39,2 \pm 4,4$) лет; из них

87,5 % принадлежит к молодому возрасту (30 - 44) года и 12,5% к самому началу среднего возраста (45 лет) согласно классификации ВОЗ.

По данным, полученным в результате исследования в системе «Колонофлор-31(биоценоз)», дисбактериоз кишечника наблюдался у всех пациентов и характеризовался у всех обследованных снижением количества лактобацилл. В 50% случаев на фоне дисбактериоза кишечника обнаружены по данным УЗИ изменения паренхимы печени, или желчного пузыря. В таблице 1 представлены совместные данные исследования микробиоты кишечника и заключение УЗИ об изменении паренхимы печени.

Таблица 1

Данные тест-системы «Колонофлор-31(биоценоз)» и УЗИ пациентов на фоне снижения у всех обследованных количества лактобацилл.

Пациент (№№)	Колонофлор	УЗИ
№1	Снижение количества представителей нормофлоры (<i>Eubacterium rectale</i> , <i>Methanobrevibacter smithii</i>)	признаки умеренных диф изменений паренхимы печени с увеличением правой доли умеренные диффузные изменения поджелудочной железы
№ 2:	снижение количества представителей нормофлоры (<i>Blautia</i> spp., <i>Methanobrevibacter smithii</i>);	диффузные изменения поджелудочной железы. Деформация желчного пузыря
№3:	Выявлены <i>Clostridium perfringens</i> в количестве $3 \cdot 10^5$; снижение количества представителей нормофлоры (<i>Blautia</i> spp., <i>Methanobrevibacter smithii</i>).	полипы желчного пузыря
№4 ;	- Снижение количества бифидобактерий.. отдельных представителей нормофлоры (<i>Blautia</i> spp., <i>Methanobrevibacter smithii</i>).	жировой гепатоз
№5:	снижение количества представителей нормофлоры (<i>Blautia</i> spp.).	: Гепатомегалия за счёт левой доли
№6:	<i>Clostridium perfringens</i> в количестве $2 \cdot 10^6$ и энтеробактерии рода <i>Enterobacter</i> в количестве	Гепатомегалия умеренная Конкремент(ы) желчного пузыря

	<p style="text-align: center;">$5 \cdot 10^6$</p> <p style="text-align: center;"><i>снижение количества представителей нормофлоры (Blautia spp., Methanobrevibacter smithii);</i></p>	
№7:	<p><i>Анаэробный дисбаланс (количество бактериоидов значительно превышает количество F.prausnitzii). Выявлены Clostridium difficile в количестве $5 \cdot 10^6$. снижение численности бутират-продуцирующих бактерий (Faecalibacterium prausnitzii, Roseburia inulinivorans). снижение количества представителей нормофлоры (Blautia spp., Methanobrevibacter smithii).</i></p>	<p><i>гемангиомы печени. В описании - сладж в желчном пузыре</i></p>
Пациент №8 :	<p><i>Анаэробный дисбаланс (количество бактериоидов значительно превышает количество F.prausnitzii). энтеробактерии рода Citrobacter в количестве $9 \cdot 10^4$; снижение численности бутират-продуцирующих бактерий (Faecalibacterium prausnitzii, Roseburia inulinivorans); снижение количества представителей нормофлоры (Blautia spp., Methanobrevibacter smithii).</i></p>	<p><i>признаки полипа желчного пузыря</i></p>

Обнаружено значительное снижение количества представителей нормофлоры: Methanobrevibacter smithii у 75% всех обследованных и у 87,5% с изменениями печени по данным УЗИ. Данные выявленного дисбиоза кишечника на примере 8 пациентов, у которых были обнаружены изменения печени при обследовании УЗИ, представлены в табл.1. Преобладающими представителями патогенной микробиоты в рамках исследования были грибы р. Candida, бактерии вида Clostridium perfringens, Escherichia coli, бактерии р. Enterobacter, Citrobacter (табл 1). Патогенетическое значение патогенной микрофлоры обсуждается в работах [3,9].

Lactobacillus spp являются представителями нормальной микробиоты человека, регулируют количественный и качественный состав микрофлоры кишечника, замедляют рост патогенных и условно-патогенных микробов. Обладают универсальными иммуномодулирующими свойствами, индукции выработки иммуноглобулинов на местном и системном уровнях, активируют механизмы гуморального и клеточно-опосредованного иммунного ответов, функции ретикуло-эндотелиальной системы кишечного тракта и продукцию ряда цитокинов (клеток-регуляторов процесса формирования иммунитета). Стимулируют сократительные функции кишечника, способствуя пищеварению и выведению конечных продуктов обмена [2,11].

Methanobrevibacter smithii – основной представитель метанобразующих бактерий, обитающих в кишечнике в отделе толстой кишки, полости рта.. Метаногенные археи вовлечены во многие процессы, помогают пищеварению и снижают общее давление в ЖКТ, однако несколько исследований предполагали участие метаногенных архей в желудочно-кишечных заболеваниях, таких как рак, ожирение, анорексия и воспалительное заболевание кишечника [12]. Археи способны удалять триметиламин, превращая его в метан, что противодействует развитию атеросклероза — заболевания, поражающего артерии, в стенках которых накапливается холестерин [13]. Связь повышенной концентрации ТМА с развитием сердечно-сосудистых заболеваний не вызывает сомнений [8, 15].

Снижение содержания представителей из основных семейств микроорганизмов вызывает нарушение всех их функций и создает в кишечнике доступ для развития патогенной микрофлоры [9,14].

В табл. 2 представлены биохимические показатели крови, характеризующие состояние печени всех обследованных пациентов.

Таблица 2

Биохимические показатели крови обследованных пациентов.

Определяемый показатель, размерность	Референтное значение	Значение показателя (M ± t)	Доля несоответствия норме (%)
АЛТ (Ед /л)	10-40	33,2 ± 12,3	выше, 31
АСТ (Ед /л)	10-30	32,1 ± 18,4	выше, 25
ГГТП (Ед /л)	ж до 39 м – до 49	44,7 ± 15,1	выше, 31
ЩФ (Ед /л)	30-120	81 ± 24,0	нет
Билирубин (мкмоль/л)	0-21	9,1 ± 3,1	нет
Белок (г/л)	65-85	73,1 ± 4,2	ниже, 12,5

У большинства пациентов биохимические показатели печени находятся в пределах нормы. Статистический анализ взаимосвязей определяемых показателей проведен с помощью определения коэффициентов парных корреляций (r), поскольку все показатели отражают функциональное состояние печени (табл. 3).

Таблица 3

Коэффициенты парных корреляций (r) показателей крови.

Пара показателей	Значение r	Пара показателей	Значение r
АЛТ/ АСТ	0,41	АСТ/ билирубин	0,9
АЛТ/белок	0,48	ЩФ/белок	0,58
АЛТ/ Бил	0,52	ЩФ/Бил	0,42

В исследуемой группе пациентов выявлены положительные связи средней силы между показателями крови: активность ферментов АЛТ, ЩФ и содержанием белка и билирубина; и очень высокая корреляция в паре

АСТ/ билирубин крови (r = 0,9) (табл 3), несмотря на то, что содержание билирубина крови соответствует референтному значению. Тем не менее, можно предположить, что дальнейшее развитие патологии печени может сопровождаться не только увеличением выхода в кровь митохондриальной АСТ, но и возрастанием общего билирубина крови. Расчет парных корреляций показателей в группе пациентов с неблагоприятным заключением УЗИ дал следующие результаты (табл 3).

Заключение

1. Результаты системы Колонофлор-31 (биоценоз) дали оценку общего состояния микрофлоры кишечника 16 обследованных пациентов, определение количественного состава нормальной флоры (бифидобактерии, лактобациллы, общее бактериальное число) и патогенной микрофлоры.
2. Изменение структуры паренхимы печени по данным УЗИ и результатам системы Колонофлор-31 (биоценоз) происходит на фоне снижения нормофлоры *Lactobacillus spp* и *Methanobrevibacter smithii* у 75% всех обследованных пациентов и у 87,5% из них наблюдаются изменения печени.
3. У пациентов с изменением паренхимы печени наблюдаются изменения активности ферментов в сторону повышения от нормы АЛТ у 31% обследованных, АСТ у 25%, ГГТП у 31%, и снижение белка крови у 12,5%.
4. Выявлены с применением метода парных корреляций положительные связи средней силы между показателями крови: активность ферментов АЛТ, ЩФ и

содержанием белка и билирубина; и очень высокая корреляция в паре АСТ/билирубин крови ($r = 0,9$), которые характеризуют состояние метаболических связей и функциональное состояние печени, изученные при кишечном дисбиозе.

1. Айтбаев, К.А. Болезни печени: патогенетическая роль кишечного микробиома и потенциал терапии при его модуляции / К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // Терапевтический архив. - 2017.-№8.-С.120-128.
2. Артюхова С.И.. Влияние LACTOBACILLUS PLANTARUM на желудочно-кишечный тракт человека и использование их при производстве биопродукта для геродиетического питания /С.И. Артюхова, Ю.О.Антонюк // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 8-1. – С. 139-140.
3. Венцловайте Н.Д Патогенетическая связь между состоянием микробиоты кишечника и заболеваниями печени / Н.Д. Венцловайте., Л.Г. Горячева, Н.В. Гончар, и др. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11. № 2. С. 97-105.
4. Гарбузенко, Д.В. Теоретические основы и терапевтический потенциал модуляции микробиоты кишечника при острой декомпенсации цирроза печени. Доказательная гастроэнтерология. 2022- №11(4).- С. 65–76.
5. Дичева, Д.Т. Патогенетическое и клиническое значение оси «микробиота – кишечник – печень / Д.Т. Дичева, Д.Н. Андреев // Медицинский Совет.- 2022.- № 7.- С.:69-75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-69-75>.
6. Костюкевич, О.И. Роль кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и желчевыводящих путей / О.И. Костюкевич, Н.А. Былова, А.С. Симбирцева // РМЖ. Гастроэнтерология. -2016.-. № 11.-. С. 713–720.
7. Малышев, В.К. Современные аспекты сохранения когнитивного и психического здоровья, с помощью функционального питания, стабилизации микробиоты и профилактики дисбиоза / В.К. Малышев, В.Ф. Пятин, Н.П. Романчук и др.// Образовательный вестник “Сознание”.– 2017. – №6. – С. 42.
8. Марченко, А.Б. Роль триметиламин N-оксида в патогенезе, диагностике и прогнозе кардиоваскулярных заболеваний/ А. Б. Марченко, Е. М. Ларюшина// Медицина и экология. -2017.- №1 (82)/ . URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-trimetilamin-n-okside-v-patogeneze-diagnostike-i-prognoze-kardiovaskulyarnyh-zabolevaniy>
9. Полунина, Т.Е. Микробиота и заболевания печени Лечащий врач.-2018.-№8. URL:: <file:///C:/Users/%D0%9B%D0%9A/Downloads/mikrobiota-i-zabolevaniya-pecheni.pdf>
10. Прошенко Д.А. Результаты оценки микробиоты кишечника людей разных возрастных групп с использованием ПЦР –системы «Колонофор» / Д.А. Прошенко., Д.Л. Зорниеов, Е.С.Ворошила //Сборник статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов "Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения".- Екатеринбург. -2022 (17–18 мая).
11. Точилина А.Г., Белова И.В., Соловьева И.В., Новикова Н.А., Иванова Т.П., Жирнов В.А. ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ШТАММОВ РОДА LACTOBACILLUS // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5.URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=2157>
12. Bang C. , Ruth A. Schmitz R. A. . Archaea associated with human surfaces: not to be underestimated/ Bang C. , R A. Schmitz// . FEMS Microbiology Reviews.- 2015- №. 3.-p. 631-648.
13. Brugère JF,.Archaeobiotics: proposed therapeutic use of archaea to prevent trimethylaminuria and cardiovascular disease/ JF Brugère, G Borrel, N Gaci,et al // Gut Microbes. Jan-Feb; -2014.- №5.(1) .-P.5-10. doi: 10.4161/gmic.26749. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24247281; PMID: PMC4049937.
14. DempseyE. Sinéad C. CorrLactobacillus spp. for Gastrointestinal Health: Current and Future PerspectivesImmunol/ E Dempsey. C Sinéad // Mucosal Immunity.-2022.- April V 13 -URL<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840245>
15. Trushina O. V. The role of trimethylamine N-oxide in progression of cardiovascular diseases / O. V. Trushina, A. A. Bykova, L. K. Malinovskaya,, et. al//. Kardiologiya. -2018.-.№11,- P.https://www.researchgate.net/publication/329951493_The_role_of_trimethylamine_N-oxide_in_progression_of_cardiovascular_diseases
16. WiggA. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor – alfa in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis/ WiggA WiggA.G.Wigg A.J, et. al// Gut. – 2001. – Vol. 48. – P. 206 – 211.

Стримбину А.К., Ваулина Т.А., Фертикова Н.С.

Биохимические аспекты нарушений состояния полости рта у беременных женщин

ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет”
(Россия, Екатеринбург)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-617

Аннотация

В статье рассматривается биохимическая специфика нарушений полости рта, которые могут возникнуть у женщин при беременности. К ним относятся: гингивит, пародонтоз, изменение рН слюны и активация кариесогенных процессов. Рассмотрены биохимические механизмы возникновения данных нарушений, обоснована необходимость контроля состояния полости рта во время беременности.

Ключевые слова: беременность, состояние полости рта, риск кетоацидоза, гингивит, изменения рН слюны, пародонтоз, индекс кариесогенности.

Abstract

The article discusses the biochemical specificity of oral disorders that may occur in women during pregnancy. These include: gingivitis, periodontal disease, changes in saliva pH and activation of cariogenic processes. The biochemical mechanisms of the occurrence of these disorders are considered, and the need to monitor the condition of the oral cavity during pregnancy is substantiated.

Keywords : pregnancy, oral health, risk of ketoacidosis, gingivitis, changes in salivary pH, periodontal disease, caries index.

Беременность – физиологический процесс, ряд изменений, происходящих в органах и тканях женщины в результате развития плода [1].

Согласно данным исследований Mohan N. & Banerjee A., во время беременности происходит ряд метаболических изменений: снижение уровня глюкозы натощак, толерантности к глюкозе, чувствительности к инсулину, а также увеличение производства инсулина (в 2 раза), материнской жировой ткани, триглицеридов (в 2-4 раза), общего холестерина (в 0,25-0,4 раза). Помимо этого, у беременных женщин снижена буферная емкость почек, поскольку увеличение минутной вентиляции вызывает респираторный алкалоз и потерю бикарбоната почками, что делает их склонными к ацидозу [2].

В условиях беременности основным энергетическим субстратом становятся жирные кислоты, которые отвлекаются на цикл трикарбоновых кислот, схема процесса представлена на рисунке 1.



Рисунок 1: Схема цикла Ренда (глюкозо-жирнокислотный цикл).

У беременных женщин может возникнуть голодный кетоацидоз, особенно после рвоты или уменьшения приемов пищи в третьем триместре, так как кетоновые тела являются продуктами обмена веществ, образующихся из ацетил-КоА [2].

При этом Dhanasekaran M. и др. отмечают кетоацидоз как состояние, развивающееся вследствие дефицита инсулина и характеризующееся гипергликемией, повышенным уровнем кетонов в плазме, что приводит к метаболическому ацидозу [9].

Поэтому самочувствие женщин ухудшается: учащенное дыхание, тахикардия, тяжелый ацидоз (рН артериальной крови менее 7,3; низкий уровень бикарбонатов или значительный дефицит оснований), кетонемия выше 1 ммоль/л и уровень глюкозы в крови в пределах нормы или ниже (на начальном этапе может быть дыхательная компенсация) [2].

Также отмечается увеличение риска воспаления десен и возникновения кариеса зубов во время беременности, в связи с тем, что беременные женщины подвержены вышеупомянутому кетоацидозу [3].

При этом воспалительные заболевания полости рта могут стать причиной низкого веса плода при рождении, преждевременных родов и преэклампсии, поэтому удовлетворительное состояние здоровья полости рта имеет важное значение для здоровья как матери, так и для здоровья плода. [3, 4].

Таким образом, следует отметить важность информирования беременных женщин и молодых матерей о соблюдении гигиены полости рта [5] в связи с кетоацидотическими рисками в полости рта.

При отсутствии должного наблюдения за состоянием полости рта во время беременности, может возникнуть ряд патологических состояний, таких как: гингивит, пародонтоз, изменение рН слюны и активация кариесогенных процессов.

Так, Gallardo Chávez L.M. и др. определяют гингивит как состояние, связанное с чрезмерной воспалительной реакцией десен на биопленку полости рта, которое обуславливается влиянием гормонов во время беременности [4].

Кроме того, Karnik Amruta A. и др. отмечают, что скорость слюноотделения снижается по мере повышения уровня прогестерона и хорионического соматотропина человека. При этом уровни прогестерона и эстрогена (эстрадиола, эстриола и эстрона) во время беременности повышаются постепенно, но значительно из-за секреции данных гормонов плацентой [6].

Кроме гормональных изменений, этиология заболеваний пародонта во время беременности обуславливается плохой гигиеной полости рта, принадлежностью к этнической группе, возрастом матери, социально-экономическими факторами и отсутствием посещения стоматологических консультаций, являющихся необязательными во время обследования беременных.

Исследования слюны беременных женщин показывают, что пародонтопатии также могут быть вызваны жизнедеятельностью микроорганизмов таких как *Bacteroides intermedius*, во втором триместре; *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia* до 12-й недели беременности; *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [4]. Молекулярный анализ показывает, что частота встречаемости *Streptococcus mutans* и *Streptococcus sobrinus*, вызывающих кариес, составляют 92,1% и 1,9% соответственно [8].

Также повышенный уровень прогестерона снижает уровень бикарбоната в плазме, что снижает рН слюны. Согласно данным Agrawal A.T. и др. средний рН слюны беременных женщин составляет 6,5; слюны небеременных - в среднем рН=7,0. Стоит отметить, что рН слюны падает по мере развития беременности, но затем быстро увеличивается после родов [7].

В исследовании Herrera G. C.L. и др. была проведена дифференцировка бактерий с кариесогенным потенциалом у 51 беременной женщины в возрасте от 15 до 40 лет. Результаты показывают, что 100% женщин являются носителями микроорганизмов *Streptococcus mutans*, а у 70,6% выявлен высокий уровень прогрессирующей инфекции при беременности (>500000 КОЕ/мл) [8].

Таким образом, суммируя все вышесказанное и анализируя данные научных работ, обозначим, что женщины в данном физиологическом состоянии относятся к группе высокого риска развития заболеваний полости рта.

В заключение стоит отметить возрастающие риски возникновения кетоацидоза, воспалительных заболеваний (гингивита и воспаления десен), пародонтоза, уменьшение скорости слюноотделения, снижение рН слюны, активацию жизнедеятельности

микроорганизмов с кариесогенным потенциалом, возникающие из-за изменения гормонального фона. При этом стоматологические заболевания могут стать причиной патологий, возникающих при беременности (в частности, кетоацидоза), поэтому мониторинг состояния полости рта беременных женщин способствует сохранению здоровья матери и плода.

1. Huffman John W. "pregnancy". Encyclopedia Britannica, 2024. URL: <https://www.britannica.com/science/pregnancy> (дата обращения: 07.05.2024).
2. Mohan N, Banerjee A. Metabolic emergencies in pregnancy. Clin Med (Lond). 2021. Vol. 21, №5. P. e438-e440.
3. Radwan-Oczko M., Hirnle L., Szczepaniak M., Duś-Ilnicka I. How much do pregnant women know about the importance of oral health in pregnancy? Questionnaire-based survey. BMC Pregnancy Childbirth. 2023. Vol. 23, №1. P. 348.
4. Gallardo Chávez L.M., Rodríguez Díaz J.M., Juárez Medel C.A., Hernández Clemente J., Herrera Santos A.U. Prevalence of gingivitis and risk factors among pregnant women from Acapulco, Guerrero: a cross-sectional study. Rev Cient Odontol (Lima). 2022. Vol. 10, №1. P. e094.
5. Cagetti M.G., Salerno C., Ionescu A.C. [et al.] Knowledge and attitudes on oral health of women during pregnancy and their children: an online survey. BMC Oral Health. 2024. Vol. 24, № 1. P. 85.
6. Karnik Amruta A., Pagare Sandeep S., Krishnamurthy Vasavi, Vahanwala Sonal P., Waghmare Mandavi. Determination of salivary flow rate, pH, and dental caries during pregnancy: A study. Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology. 2015. Vol. 27, №3. P. 372-376.
7. Agrawal A. T., Hande A., Reche A., & Paul, P. Appraisal of Saliva and Its Sensory Perception in Reproductive Transitions of Women: A Review. Cureus. 2022. Vol. 14, № 11. P. e31614.
8. Herrera G. C.L., Pantoja F. P., De la M. Tde L., Sanhueza C. A., Salazar N. L.A. Diagnóstico microbiológico y molecular de bacterias cariogénicas en mujeres embarazadas de la Región de La Araucanía, Chile [Microbiologic and molecular diagnostic of cariogenic bacteria in pregnant women from the Araucania Region of Chile]. Rev Chilena Infectol. 2007. Vol. 24, № 4. P. 270-275.
9. Dhanasekaran M., Mohan S., Erickson D. [et al.]. Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy: Clinical Risk Factors, Presentation, and Outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2022. Vol. 107, № 11. P. 3137-3143.

Сырецких Ф.А., Суховерхова К.М., Лидохова О.В., Ануфриева Е.И.

Ангина как одна из причин возникновения острого аппендицита

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
(Россия, Воронеж)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-618

Аннотация

Острый аппендицит – воспаление червеобразного отростка слепой кишки. Это заболевание является самой частой патологией, при которой производится хирургическое вмешательство. Заболеваемость острым аппендицитом составляет примерно 5 случаев на 1000 населения. Главной причиной возникновения является нарушение пассажа содержимого из полости червеобразного отростка. Одним из главных механизмов развития воспаления аппендикса является obturация отростка. Но известны случаи, когда воспаление отростка произошло на фоне перенесенной ангины. Целью исследования было изучение возникновения острого аппендицита в результате перенесенной ангины. В ходе работы были проанализированы различные статьи отечественных и зарубежных авторов, посвященные этиологии и патогенезу острого аппендицита. В результате было сформировано представление о возникновении острого аппендицита вследствие перенесенной ангины.

Ключевые слова : червеобразный отросток, аппендикс, аппендицит, ангина.

Abstract

Acute appendicitis is an inflammation of the appendix of the caecum. This disease is the most common pathology in which surgical intervention is performed. The incidence of acute appendicitis is approximately 5 cases per 1000 population. The main cause of occurrence is a violation of the passage of contents from the cavity of the appendix. One of the main mechanisms of the development of inflammation of the appendix is the obturation of the appendix. But there are cases when inflammation

of the process occurred against the background of a sore throat. The aim of the study was to study the occurrence of acute appendicitis as a result of angina. In the course of the work, various articles by domestic and foreign authors on the etiology and pathogenesis of acute appendicitis were analyzed. As a result, an idea was formed about the occurrence of acute appendicitis due to angina.

Keywords : appendix, appendix, appendicitis, angina.

Основным этиологическим фактором возникновения острого аппендицита является нарушение пассажа содержимого из просвета аппендикса. Это может быть из-за копролитов, глистной инвазии, пищевых масс, новообразований, лимфоидной гипертрофии.

Сначала боль ощущается во всем животе, затем она концентрируется в правой подвздошной области. Кроме боли может беспокоить рвота, иногда диарея. Также отмечается повышение температуры. В правой подвздошной области заметно напряжены мышцы. В общем анализе крови характерными изменениями будут: повышенное количество лейкоцитов, ускоренное СОЭ, увеличение С-реактивного белка. Положительными будут следующие симптомы: симптом Щеткина-Блюмберга, симптом Блюмберга, симптом Ситковского.

На данный момент существует немало теорий о механизмах возникновения острого аппендицита. Аллергическая теория рассматривает воспаление червеобразного отростка как проявление классического феномена Артюса и реакции гиперчувствительности замедленного типа. Ангионевротическая теория утверждает, что вирулентность аутоинфекции в аппендиксе связана с сосудистыми нарушениями, происходящими в его стенке. Есть предположение, что ЕС-клетки АПУД-системы, которые секретируют серотонин, при определенных условиях могут привести к острому аппендициту. Существует мнение, что такие инфекционные болезни как туберкулез, брюшной тиф, амебиаз самостоятельно вызывают данную патологию. Сторонники теории застоя утверждают, что главным механизмом в возникновении острого воспаления червеобразного отростка является активация микрофлоры, обитающей в полости аппендикса, на фоне механической obturации данного участка кишечника.

В некоторых случаях возможен гематогенный путь распространения инфекции. Основанием для такого заключения послужили многочисленные наблюдения над больными, у которых острый аппендицит появлялся после различных инфекционных заболеваний и особенно ангины. Кроме того, при вскрытии умерших от острого аппендицита иногда находили изменения в миндалинах.

По морфологическому строению и функциям червеобразный отросток схож с небными миндалинами. Эти органы относятся к звеньям периферической иммунной системы и принимают участие в формировании гуморального и клеточного иммунитета. В развитии ангины принимает участие β -гемолитический стрептококк группы А, а также золотистый стафилококк, энтерококк. При хроническом декомпенсированном тонзиллите происходит увеличение обсеменения небных миндалин *Streptococcus pyogenes*, а при остром аппендиците на фоне кишечной палочки появляются *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. Отмечается, что воспалительный процесс в аппендиксе обусловлен заносом гематогенной инфекции, чаще из миндалин. Однако другие авторы признают энтерогенный путь. Такая же ситуация имеет место и при формировании хронического тонзиллита, при котором микрофлора лакун небных миндалин немногим отличается от микрофлоры слизистой оболочки глотки у здоровых лиц. Вместе с тем можно предположить, что бактериальная флора слепой кишки более постоянна, чем микрофлора слизистой оболочки глотки и небных миндалин, которые подвержены непосредственному контакту с микрофлорой, поступающей из внешней среды с воздухом и пищей. При остром аппендиците развитие заболевания связано с бактериальной микрофлорой смешанного характера: кишечная палочка, стрептококк, стафилококк, анаэробы. Традиционно считается, что наиболее характерным возбудителем острого аппендицита является кишечная палочка. Оба заболевания представляют собой неспецифический воспалительный процесс, который развивается и в небных миндалинах, и в червеобразном отростке.

Особенностью строения слизистой оболочки червеобразного отростка являются лишенные каймы малодифференцированные М-клетки. Эти клетки осуществляют захват и транспорт антигена внутрь групповых лимфатических фолликулов, где происходит презентация антигенов макрофагами, дендритными клетками, В- и Т-лимфоцитами. Доказано, что транспорт растворимых и корпускулярных антигенов М-клетками является важнейшим фактором в индукции иммунного ответа лимфоидными клетками ЖКТ.

На фоне перенесенного тонзиллита нарушается функция аппендикса в результате проявления реакции гиперчувствительности. Из-за этого нарушается иммунный гомеостаз в червеобразном отростке, поэтому воздействие антигенов бактерий к иммунному ответу, вследствие которого происходит миграция клеток из микроциркуляторного русла в стенку данного участка кишки. Это приводит к иммунному очагу воспаления. При длительном процессе под воздействием незначительных по интенсивности раздражителей возникает воспаление гиперергического типа, сопровождающееся гиперемией всех слоев стенки червеобразного отростка и некрозом его лимфоидных фолликулов. Типовой патологический процесс сопровождается ослаблением защитного барьера слизистой оболочки червеобразного отростка, проникновением условно-патогенной микрофлоры в его стенку из просвета кишки, гематогенно или лимфогенно.

При нарушении иммунного гомеостаза возникает ситуация, из-за которой воздействие любого антигена на кишечную стенку запускает иммунный ответ, миграцию клеток из сосудистого русла в слизистую оболочку червеобразного отростка и формирование, таким образом, очага воспаления. Так как в содержимом кишечника постоянно присутствует бактериальный эндотоксин, а слизистая оболочка инфильтрирована клеточными структурами, стимуляция антигенами способна вызывать модуляцию цитокинового каскада. Синтезированные цитокины, увеличивая концентрацию HLA II класса на поверхности эпителиальных, эндотелиальных клеток, макрофагов и В-лимфоцитов, повышают активность их взаимодействия с кишечным антигеном и стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, хемокина ИЛ-8. Активация хемотаксиса полиморфноядерных лейкоцитов также является важной характеристикой воспалительного процесса. В роли мощного хемоаттрактанта выступают ИЛ-8 и лейкотриен В4. Гранулоциты и моноциты крови под влиянием хемоаттрактантов мигрируют в слизистую оболочку червеобразного отростка, где происходит «респираторный взрыв», выделение активных радикалов кислорода и других высокоактивных веществ с последующим разрушением компонентов клеточных мембран и внеклеточного матрикса, приводящие к развитию воспаления.

Согласно исследованию, проведенному в Испании, вероятность аппендэктомии после удаления небных миндалин возрастает в 3,25 раза, а после аденотомии увеличивается в 2,35 раза. Это происходит из-за того, что удаление одного иммунного органа, в данном случае небных миндалин, ведет к дефициту лимфоидной ткани, что, в свою очередь, провоцирует большую подверженность другого иммунного органа – аппендикса к инфекционно-воспалительным заболеваниям. В качестве другой теории авторы указывают на возможную роль высокой иммунной реактивности, в пользу которой свидетельствует взаимосвязь тонзиллэктомии и иммуноопосредованных заболеваний, таких как болезнь Крона и лимфогранулематоз.

В ходе немногочисленных научных исследований выявлено сходство гистоморфометрических изменений в небных миндалинах при декомпенсированной форме хронического тонзиллита и изменений в червеобразном отростке при остром аппендиците. Установлено, что исходным этапом в патогенезе хронического воспаления небных миндалин и воспаления аппендикса является изменение иммунологической реактивности организма.

В последнее время некоторыми авторами высказано мнение, что многие осложнения, наблюдаемые после ряда инфекционных заболеваний, можно трактовать как проявления феномена Шварцмана в том или ином органе. Так по данному феномену могут быть раскрыты явления взаимодействия двух однородных или разнородных инфекций с локализацией их в разных местах организма: например миндалина, которые имеют свою богатую микрофлору,

могут реагировать по типу феномена Шварцмана при попадании инфекции в другие области организма. По такому же принципу возникает острый аппендицит после перенесенной ангины. Активные вещества Шварцмана фактически являются эндотоксинами. За трактовку их как эндотоксинов говорят множество фактов. Например, вариант получения более активных фильтратов из более старых культур при условиях увеличивающегося числа отмирающих микробов. Поэтому можно объяснить развитие воспаления миндалин или червеобразного отростка данным образом: если в каком-нибудь органе человеческого организма имеются условия для микробного застоя, то в этом участке по мере гибели микробов происходит постепенное пропитывание стенки органа эндотоксинами или же нарушение целостности стенки самими микроорганизмами.

Таким образом, в патогенезе ангины и острого аппендицита ключевую роль играет изменение иммунологической реактивности организма, что приводит к развитию острого аппендицита вследствие перенесенной ангины.

1. Пальчун В.Т. Хронический тонзиллит. Оториноларингология: национальное руководство. М., 2009. 960 с.
2. Покровский В.И., Брико Н.И., Ряпис Л.А. Стрептококки и стрептококкозы. М.: ГЕОТАРМедиа, 2006. 544 с.
3. Быков А.С., Караулов А.В., Цомартова Д.А., Карташкина Н.Л., Горячкина В.Л., Кузнецов С.Л., Стоногина Д.А., Черешнева Е.В. М-клетки – один из важных компонентов в инициации иммунного ответа в кишечнике // Инфекция и иммунитет 2018. Т. 8. № 3. С. 263-272.
4. Смирнова С.В., Малык У.В. Иммунопатологический ответ при остром аппендиците – аллергологические механизмы в патогенезе заболевания // Сибирское медицинское обозрение. 2010. №1(61). С.3-8.
5. Карпищенко С. А., Лавренова Г. В., Баранская С. В. Тонзиллит и тонзиллогенные заболевания. Вестник оториноларингологии. 2016;4:69–71. doi: 10.17116/otorino201681469-71
6. Andreu-Ballester J. C., Perez-Griera J., Ballester F., Colomer-Rubio E., Ortiz-Tarin I., Penarroja Otero C. Secretory immunoglobulin A (sIgA) deficiency in serum of patients with GALTectomy (appendectomy and tonsillectomy). Clinical Immunology. 2007;123:289–97.

Титова Л.А.¹, Грицай А.А.^{1,2}, Толстых Е.М.¹, Маркс С.И.¹, Ищенко Н.В.¹, Бавыкин Д.В.¹, Гончарова А.Ю.¹, Баранов И.А.¹, Иванова А.С.¹

Возможности лучевой диагностики при экзостозной хондродисплазии сложной анатомической локализации

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России

²Клиника семейной медицины «Олимп здоровья»
(Россия, Воронеж)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-619

Аннотация

В статье приводятся разновидности локализации множественных экзостозов, методы лучевой диагностики с их возможностями для установки диагноза. Рассматриваются случаи из практики с диагностикой с помощью КТ исследования. Проводится оценка лучевой характеристики данной патологии, возможности ранней их диагностики. Множественные экзостозы представляют собой генетическое заболевание, при котором на поверхности костей образуются многочисленные костные наросты, называемые экзостозами.

Ключевые слова : костно-хрящевые экзостозы (остеохондромы), лучевая диагностика.

Abstract

The article describes the types of localization of multiple exostoses, radiological diagnostic methods with their capabilities for establishing a diagnosis. Cases from practice with diagnosis using CT examination are considered. The radiation characteristics of this pathology and the possibility of early diagnosis are being assessed. Multiple exostoses is a genetic disorder in which numerous bone growths called exostoses form on the surface of the bones.

Keywords : osteochondral exostoses (osteochondromas), radiological diagnostics.

Актуальность

По данным отечественной и зарубежной литературы, экзостозная хондродисплазия составляет до 41% всех первичных опухолей и опухолеподобных дисплазий скелета у детей. При отсутствии оперативного лечения в детском возрасте возможна малигнизация в хондросаркому – от 5 до 14% случаев.

Множественная костно-хрящевая экзостозная болезнь является достаточно распространённым заболеванием среди людей молодого возраста. И в основном диагностируются у молодых людей в возрасте до 30 лет. Подавляющее большинство случаев приходится на подростковый возраст, когда идет активное формирование скелета, и рост костей продолжается. Медленно развиваясь, болезнь постепенно приводит к ограничению подвижности и порой к частичной инвалидизации.

Всего на долю костных экзостозов различной локализации приходится до 40% от общего числа костных новообразований.

Заболевание по большей части протекает бессимптомно. Нередко нарост обнаруживается совершенно случайно при обследовании по поводу другой болезни. Даже если дискомфорт, деформация костей и суставов отсутствует, крупные экзостозы необходимо удалять, так как всегда имеется риск злокачественной трансформации.

Множественные костнохрящевые экзостозы могут поражать любую кость. Чаще наблюдаются в метафизах длинных трубчатых костей. В случаях упорного течения и прогрессирования заболевания изменения в зоне метафиза служат отправной точкой в механизме развития взаимосвязанных анатомических и функциональных нарушений – изначально на уровне поврежденного сегмента конечности, а затем и в близлежащих структурах. Так, локализация экзостозов в проксимальных метафизах плечевых костей приводит к нарушению трофики и неврологическим нарушениям вследствие воздействия на близко расположенный сосудисто-нервный пучок. При расположении в области дистального метафиза лучевой или локтевой кости экзостоз помимо нарушения правильного развития вызывает в 39–80% случаев отставание в росте вышеуказанных костей с формированием лучевой или локтевой косорукости. Следует упомянуть и об экзостозах, поражающих позвонки и ребра: помимо нейротрофических нарушений в 22,6% случаев такие экзостозы вызывают сложные функциональные нарушения, нередко приводящие к стойкой инвалидизации в раннем возрасте. Рост экзостозов приводит также к образованию слизистых сумок, развитию артрозов (14% случаев), сосудистым нарушениям (12%) и образованию гипертрофических рубцов после их удаления.

В большинстве случаев экзостозы располагаются на тазобедренных, бедренных, большеберцовых, плечевых суставах, ключицы, лопаток. Менее распространенными местами локализации является ребра и фаланги пальцев. Заболевание развивается очень медленно и как правило бессимптомно. Могут пройти года, прежде чем болезнь будет выявлена. Исключение составляют лишь те случаи, когда наросты давят на сосуды и нервные окончания. Тогда возможно появление боли в области сдавливания, чувство онемения и ограничение подвижности. Остеохондромы начинают формироваться в раннем детстве и максимально развиваются в период полового созревания до прекращения роста скелета человека. Рост экзостозов приводит к ограничению подвижности поврежденных конечностей, поэтому крайне важно разработать программу, включающую комплекс физических упражнений, которые позволяют улучшить работу опорно-двигательного аппарата и не допустить развитие осложнений.

При рентгенографии выявляют локализацию и размеры экзостоза. Золотым стандартом является КТ исследование, которое позволяет установить диагноз, определить точную локализацию, размеры, взаимоотношение с прилежащими структурами. МРТ выполняется для индивидуальной оценки осложненных новообразований.

При рентгенографии и КТ исследовании выявляется обычно симметричное уширение метафизов с небольшими экзостозами на вершине или экзостозы в виде «цветной капусты» при неизменной подлежащей кости. Наиболее частая локализация метафизарная зона трубчатых костей + метафизарные эквиваленты. По частоте поражения выделяют: поражение проксимального и дистального отделов бедренной, большеберцовой и малоберцовой костей, проксимальный отдел плечевой кости, кости предплечья, подвздошная, лонная, седалищная кости, ребра: реберно-позвоночные и реберно-хрящевые соединения. Часто, но не всегда, выявляется двухстороннее симметричное поражение. Размеры широко варьирует. Экзостозы имеют широкое основание вдоль кортикального слоя кости или ножку (либо в виде цветной капусты, либо в виде стебля).

Может встречаться сопутствующие деформации: Двухсторонняя соха valga, укорочение локтевой кости, вывих головки лучевой кости, саблевидная деформация одной или обеих костей предплечья, большеберцово-малоберцовый или луче-локтевой синостоз. Новообразования ребер чаще всего развиваются из реберно-хрящевых соединений: при рентгенографии могут иметь вид легочных узлов.

На дегенерацию патологического очага в хондросаркому могут указывать: костная деструкция, изменение характера кальцификации (рассеянная или в виде «снежной бури»), увеличение хрящевой крышки, определяемое по растянутым жировым плоскостям.

Дифференциальную диагностику множественных наследственных экзостозов проводят:

1. Хондросаркома: её можно заподозрить если рост новообразования сохраняется после созревания скелета. Если боль приобретает иной характер, не связанный с осложнениями со стороны нервов, сумки или с переломом. Если отмечаются изменения характера кальцификации матрикса, увеличение толщины хрящевой крышки, появляется деструкция кости или мягкотканого компонента.
2. Метафизарная дисплазия: уширение метафизов может ошибочно расцениваться в качестве признака дисплазии.

При клиническом обследовании могут выявляться шишковидные образования, особенно в области коленных суставов. Деформация костей. В том числе деформация Маделунга с сопутствующим вывихом головки лучевой кости. Так же встречается, но выражена в меньшей степени, саблевидная деформация других костей. Низкий рост обусловлен ранним закрытием физарных зон. Асимметричное преждевременное закрытие физарных зон приводит к разновеликости конечностей. Механическая боль: связана с импиджментом нерва.

При переломе ножки экзостоза появляется увеличение интенсивности болевого синдрома. Увеличение размеров образования позволяет предполагать перерождение в хондросаркому.

Течение и прогноз

Рост экзостозов прекращается после созревания скелета. Механические симптомы (боль, формирование сумки, импиджмент нервов или сосудов, перелом ножки) могут потребовать хирургического вмешательства. Перерождение в хондросаркому отмечается в 1-3% случаев. Чем больше появляется остеохондром, тем более выражена предрасположенность каждой из них к озлокачествлению. В литературе имеются сведения о большей частоте трансформаций (до 20% в одном исследовании). Новообразования в области плечевого пояса и таза наиболее подвержены малигнизации. При выявлении экзостоза, требуется динамическое наблюдение. Информирование пациента о риске перерождения в хондросаркому. Лечение механических осложнений (формирование сумки, раздражение нерва, импиджмент и т. д.) осуществляется простой резекцией новообразования. При подозрении на перерождение остеохондромы в хондросаркому необходимо провести дополнительное исследование в полном объеме. При хондросаркоме выполняется широкая хирургическая резекция.

Результаты и их обсуждение

Приводим исследование пациента Г. (5 лет), которому было выполнено КТ исследование костного скелета грудной клетки и плечевых суставов.

Определяется состояние после операции: наличие пластины, которая располагается от экзостозов внутренней поверхности лопатки (лопатка деформирована) идет косо, прилежит к переднему краю грудины и оканчивается у переднего края костного отдела 4-5 ребер. На фоне этого отмечается деформация верхнего отдела грудной клетки справа. Передние края 2-го и 3-го ребра укорочены, булавовидно расширены, имеется конкресценция 2-го ребра с экзостозом внутренней поверхности лопатки.

Так же видны экзостозы передних отделов 2-го и 3-го ребер слева. Два экзостоза внутренней поверхности левой лопатки. Экзостоз шейки правой плечевой кости.

На фоне этого отмечается деформация верхних отделов грудной клетки справа.

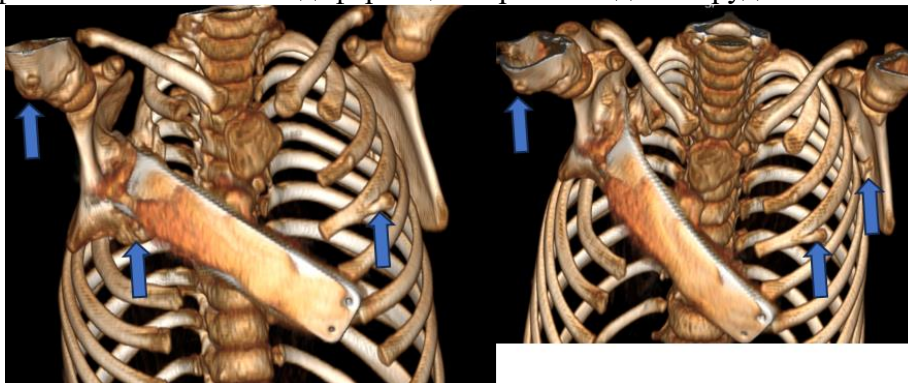


Рисунок 1. КТ исследование, 3D: визуализируются множественные экзостозы внутренней поверхности лопаток, передних отделов 2-го и 3-го ребер слева, шейки правой плечевой кости. Деформация верхнего отдела грудной клетки справа.

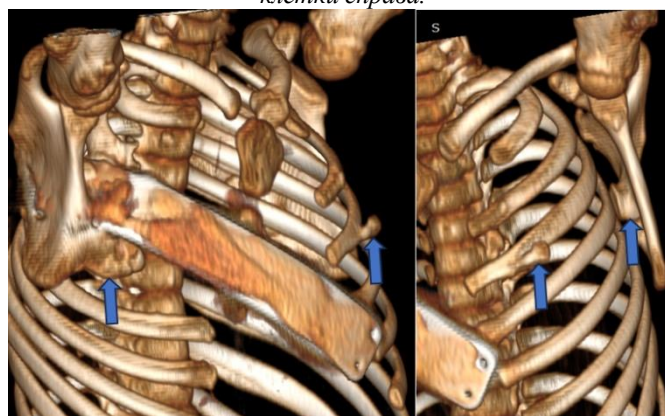


Рисунок 2. КТ исследование, 3D: визуализируются множественные экзостозы внутренней поверхности лопаток, передних отделов 2-го и 3-го ребер слева, шейки правой плечевой кости.

Выводы

Учитывая, что заболевание развивается медленно и как правило бессимптомно и может вызывать формирование сложных, необратимых, прогрессирующих видов деформаций сегментов конечностей у детей и подростков. Так же может быть сложная анатомическая локализация, с воздействием на рядом расположенные пучки мышечных волокон, нервы, сосуды. А также возможностью перерождения в хондросаркому. Необходимо раннее всестороннее применение лучевых методов исследования. Это позволяет улучшить результаты лечения, исключает возникновение нарушения регионарного кровообращения и нейротрофических расстройств, а также, снимает инвалидность с этой категории больных, обеспечивает им оптимальные условия для социальной адаптации.

1. Зоткин А.В. Хирургическое лечение деформаций длинных трубчатых костей на фоне экзостозной хондродисплазии // Травматология, ортопедия и вертебрология XXI века, 2008, с. 24–25.
2. Зоткин А.В. Хирургическое лечение детей с экзостозной хондродисплазией костей верхней и нижней конечностей // Автореф., 2011, с. 18.

3. Ходжаева Л.Ю. Хирургическое лечение деформаций предплечья у детей при экзостозной хондродисплазии // Актуальные вопросы лечения заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата у детей, 1994, с. 36–37.
4. Akita S., Murase T., Yonenobu K., et al. Longterm results of surgery for forearm deformities in patients with multiple cartilaginous exostoses. J Bone Joint Surg Am 2007; 89: 54–62.
5. Alvarez C.M., De Vera M.A., Heslip T.R., et al. Evaluation of the anatomic burden of patients with hereditary multiple exostoses. Clin Orthop Relat Res 2007; 70: 38.
6. Darilek S., Wicklund C., Novy D., et al. Hereditary multiple exostosis and pain. J Pediatr Orthop 2005, 113.
7. Hosalkar H., Greenberg J., Gaugler R.L., et al. Abnormal scarring with keloid formation after osteochondroma excision in children with multiple hereditary exostoses. J Pediatr Orthop 2007; 3: 78

Тиунова И.Н., Овчаренко О.П., Надейкина О.С.
Применение биодентина в стоматологии детского возраста

*Медицинский институт
(Россия, Пенза)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-620

Аннотация

Современная стоматология развивается довольно быстрыми темпами, внедряются инновационные технологии, появляются новые материалы.

Одним из самых интересных и перспективных направлений в стоматологии является биоактивная замена твердой ткани зубов. Ученые исследователи всегда были в поиске «идеального» стоматологического материала, который соответствовал бы всем требованиям. Компания Septodont разработала препарат «Биодентин», который активно используется в разных сферах стоматологии.

Ключевые слова: дентин, биодентин, детская стоматология, исследования, материал.

Abstract

Modern dentistry is developing quite rapidly, innovative technologies are being introduced, new materials are appearing.

One of the most interesting and promising areas in dentistry is the bioactive replacement of hard dental tissue. Scientific researchers have always been in search of the "ideal" dental material that would meet all the requirements. Septodont has developed the drug "Biodentin", which is actively used in various fields of dentistry.

Keywords: dentin, biodentin, pediatric dentistry, research, material.

Ведение. На протяжении длительного времени гидроксид кальция являлся единственным материалом, который применялся для восстановления дентина при обнажении пульпы в результате кариозного процесса, травматических повреждений или терапевтического вмешательства.

Основная часть. Лечение глубокого кариеса подразумевало прямое или не прямое закрытие пульпы гидроксидом кальция, с последующим наложением прокладки из СИЦ или модифицированного СИЦ, а затем восстановление композитной пломбой или композитной/керамической вкладкой. Вдобавок, если зуб предполагался как опора под конструкцию, гидроксид кальция покрывался формообразующим материалом (СИЦ, усиленный серебром). Несмотря на все положительные свойства гидроксида кальция у этого метода есть и некоторые минусы, связанные с низкой механической прочностью, плохой адгезией к дентину и химической нестабильностью. Последнее принято считать основной причиной осложнений такого лечения, возникающих в первые два года после покрытия и связано с рассасыванием материала под пломбой.

С середины 90х годов 20 века в стоматологии детского возраста активно использовался материал – «Минерал триоксид агрегат». МТА был признан единственным эффективным

материалом в стоматологии при проведении пульпотомии временных зубов и постоянных зубов[2].

Различные эксперименты над животными показали, что МТА стимулирует образование дентинных мостиков, защищает обнаженную пульпу гораздо лучше, чем материалы на основе гидроксида кальция.

Но недостатки МТА заставляли искать ему альтернативу. В 2010 г. стали выпускать Biodentine. Его преимуществом по сравнению с МТА является относительная лёгкость в использовании, достаточное время для работы. Кроме того, препараты МТА приводят к окрашиванию твёрдых тканей зубов, что ограничивает их использование при лечении фронтальных зубов. При этом Biodentine, показал незначительное изменение цвета, которое почти не видно для человеческого глаза.

Биодентин – это цемент, относящийся к той же группе, что и минерал триоксид агрегат. Главное его применение – восстановление дентина путем активации одонтобластов и образование вторичного заместительного дентина.

Biodentine- это биоактивный материал, состоящий из трикальций силиката и рентгеноконтрастной фазы оксида циркония. Силикат-кальциевый цемент выделяет ионы гидроксида кальция, обеспечивающие регенеративные процессы в пульпе. Biodentine способствует образованию дентинных мостиков, что доказано гистологически. Стимуляция регенерации и сильные антибактериальные свойства являются двумя важными критериями для длительного сохранения витальности зуба. Регенеративные свойства обеспечиваются высвобождением ростового фактора TGF-β1 из клеток пульпы, а антибактериальные свойства - щелочной реакцией. Эти факторы приближают недифференцированные клетки пульпы к месту аппликации Biodentine. Эти клетки превращаются в одонтобласты и образуют репаративный дентин.

Если сравнивать Biodentine с другими материалами используемыми при таком лечении, например, гидроксидом кальция, то механические свойства у него выше (модуль эластичности 22 GPa, компрессионная сила 220 MPa и микротвёрдость 60 VHN). Что способствует оставлению материала под композитной пломбой и даже использование его в качестве восстановления тела витального зуба.

Высокая механическая прочность, короткое время адаптации сделало биодентин инновационным препаратом, который помогает стоматологам сохранять зубы в различных клинических ситуациях. Материал нашел широкое применение при перфорациях дна, стенок, корня зуба, внешней и внутренней резорбции корня зуба, для лечения глубокого кариеса. В стоматологии детского возраста биодентин активно используют при лечении пульпита в молочных и в постоянных зубах, в том числе в постоянных зубах с незавершенным апексогенезом. Так же биодентин нашел применение при травмах зубов с обнажением сосудисто-нервного пучка. Высокую эффективность показали пробки из биодентина при незакрытых верхушках корня зуба[1,3].

Процедура

1. После очищения поверхности зуба, убирают весь инфицированный дентин. Промывают полость обычным физраствором, обеспечивают гемостаз и помещают в полость стерильный ватный тампон на 2–3 минуты.
2. В начале капсулу с порошком Biodentin постукивают по твердой поверхности, для того чтобы встряхнуть порошок, затем открывают. Из одноразовой пипетки 5 капель жидкости помещают в капсулу, которую затем кладут в аппарат для смешивания на 30 секунд.
3. Материал из капсулы собирают с помощью инструмента, входящего в комплект поставки. В зависимости от применения материал можно вносить в полость с помощью пластикового амальгамоносителя, шпателя (для коронок) или пистолетом для пломбирования каналов и адаптировать к стенкам полости без излишнего давления штопфером или ватным тампоном.

4. Время работы с материалом составляет около 6 минут, в течение которых он остается пластичным. Кроме того, для полимеризации материала нужно выждать еще несколько минут, и лишь затем можно снимать матрицу и кофердам.

В данной статье рассмотрим случай применения биодентина при проведении частичной витальной ампутации у пациента 14 лет, взятый из сборника клинических случаев «Septodont Biodentine». В результате препарирования кариозной полости в зубе 36 был вскрыт дистальный рог пульпы на 4 мм. С помощью круглого алмазного бора удалено 1,5 мм воспаленной пульпарной ткани, обеспечен гемостаз, проведена качественная антисептическая обработка. Микрополость в дентине заполнена материалом «Биодентин» под герметичную повязку. Через месяц удостоверились в полной витальности пульпы, применив фриз-тест, отсутствие изменений в периапикальных тканях подтвердили на КТ-снимке. Далее проведена окончательная реставрация зуба с помощью керамической вкладки. В данном клиническом случае цель прямого покрытия пульпы заключалась в стимулировании репаративных свойств пульпы и ее защите за счет образования дентинных мостиков[6,7]. Сохранение витальности зуба важно, так как пульпа выполняет ряд важных функций: пластическая, трофическая, сенсорная, защитная, репаративная[1].

Вывод.

Биодентин – это современный материал, являющийся заменителем натурального дентина. Он обладает высокой биологической совместимостью, не оказывает негативного воздействия на пульпу и позволяет создать оптимальные условия для сохранения ее жизнеспособности. Проведенные исследования доказали высокую эффективность материала. Более чем 90 % случаев прямого покрытия пульпы были успешными. На сегодняшний день материалы на основе силиката кальция достаточно изучены, это надежные средства для использования в разных направлениях стоматологии.

1. Терапевтическая стоматология: Учебник для студентов медицинских вузов / Боровский Е. В., Иванов В. С., Банченко Г. В. и др. / Под ред. Е. В. Боровского. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 840 с.: ил.
2. Дмитриенко Н.Ю., Сарап Л.Р., Жиленко О.Г., Подзорова Е.А. Клиническая и рентгенологическая оценка прямого покрытия пульпы в постоянных зубах с несформированными корнями с использованием материала «Биодентин» // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5.
3. Практическая терапевтическая стоматология: учеб.пособие / А. И. Николаев, Л. М. Цепов. – 9-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 928 с.: ил.
4. Велбери, Р.Р. Детская стоматология. Руководство / Р.Р. Велбери. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 126 с
5. Коминек, Я. Детская стоматология / Я. Коминек, Я. Томан, Е. Розковцова. - М.: Государственное издательство медицинской литературы, 2018. - 512 с.
6. Янушевич, О.О. Детская стоматология / О.О. Янушевич. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 246 с.
7. Сборник клинических случаев "Septodont, Biodentine".

Топузиди А.К.¹, Елышев В.К.¹, Гаврилова К.А.¹, Плотникова М.А.²

Диагностика панлобулярной эмфиземы лёгких, рассмотренная на клиническом случае

¹Уральский государственный медицинский университет

²Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России,

(Россия, Екатеринбург)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-621

Аннотация

Введение. На данный момент эмфизема легких является распространённым заболеванием. Эмфизема представляет собой необратимое увеличение воздушного пространства дистальнее терминальных бронхиол, сопровождающееся разрушением стенок ацинуса без сопровождающего их фиброза [1]. Цель: на примере клинического случая выяснить, какими методами диагностики можно выявить эмфизему. Вывод по клиническому

случаю: на основании проведенных методов диагностики пациенту был поставлен диагноз: панлобулярная эмфизема лёгких.

Ключевые слова: эмфизема лёгких, диагностика, клинический случай, диагностическая визуализация.

Abstract

Introduction. At the moment, emphysema of the lungs is a common disease. Emphysema is an irreversible increase in the air space distal to the terminal bronchioles, accompanied by the destruction of the walls of the acinus without accompanying fibrosis [1]. Purpose: using the example of a clinical case to find out what diagnostic methods can detect emphysema. Conclusion on the clinical case: based on the diagnostic methods performed, the patient was diagnosed with panlobular emphysema of the lungs.

Keywords: pulmonary emphysema, diagnosis, clinical case, diagnostic imaging.

Введение

Эмфизема легких представляет собой необратимое увеличение воздушного пространства дистальнее терминальных бронхиол, сопровождающееся разрушением стенок ацинуса без сопровождающего их фиброза [1]. Патологические признаки эмфиземы включают снижение эластичности дыхательных путей на дистальном конце бронхиол и чрезмерную гиперинфляцию [10].

Современная классификация ЭЛ выделяет три ее варианта [2]:

- центролобулярная эмфизема,
- панлобулярная эмфизема
- парасептальная эмфизема.

Самой распространенной является центролобулярная эмфизема, которая развивается у большинства больных с хронической обструктивной болезнью легких и связана с длительным курением [11]. При данной форме ЭЛ происходит патологическое расширение центральных отделов ацинуса – респираторных бронхиол и межальвеолярных ходов.

Панлобулярная эмфизема часто характеризуется как аномальное расширение, распределенное по всей легочной доле [12], в отличие от центролобулярной ЭЛ; морфологически виднеются пылевые частицы и скопления макрофагов.

При парасептальной эмфиземе респираторные бронхиолы не изменяются, но происходит разрушение межальвеолярных перегородок, что приводит к образованию булл.

Отличительной особенностью панацинарной эмфиземы является диффузное расширение ацинуса и объединение внутридольковых структур в общее воздушное пространство. Местные формы панацинарной эмфиземы, обычно превращаются в буллы, а диффузные формы распространены в основном у больных с дефицитом $\alpha 1$ АТ.

Патогенез

В наши дни одна теория развития ЭЛ (сосудистая, механическая, протеазоантипротеазного дисбаланса, нарушения баланса повреждения и регенерации) не в состоянии объяснить все процессы и патологические изменения, которые происходят у больных ЭЛ. Возможно, что в каждом случае наблюдается определенное сочетание тех или иных нарушений.

Диагностически, в основном лабораторно, при эмфиземе лёгких может определяться:

- 1) В индуцированной мокроте у больных ХОБЛ достоверно выше уровни ММП-8 и ММП-9[3].
- 2) В легочной ткани у больных с тяжелой ЭЛ количество VEGF и его рецепторов, которое определено иммуногистохимическим методом, значительно ниже, чем у здоровых [4]. На ранних стадиях ХОБЛ продукция VEGF резко возрастает, а в крайне тяжелой стадии наоборот значительно снижается его концентрация [5].

- 3) В последние годы появились свидетельства того, что TGF- β 1 (один из важнейших цитокинов фиброгенеза) выполняет протективные функции в отношении деструкции легочной паренхимы [7]. Он способен подавлять продукцию ММП и стимулировать образование эластина [8,9].
- 4) Апоптоз альвеолоцитов I типа и эндотелиальных клеток легочных капилляров.

Цель обзора: на примере клинического случая выяснить, какими методами диагностики можно выявить эмфизему.

Описание клинического случая

Пациент К. обратился в ЛПУ с жалобами на одышку, возникающую при незначительной физической нагрузке. Он считал себя больным с 03.12.2021, когда возник спонтанный пневмоторакс слева, был дренирован, тогда впервые на КТ ОГК были обнаружены гигантские буллы в верхней доле. Дренажи удалены в феврале 2022 года. 11.01.2024 был консультирован торакальным хирургом, рекомендовано оперативное вмешательство. Далее пациент госпитализируется в УНИИФ с целью определения дальнейшей тактики.

На основании проведенного нами анализа истории болезни можно предположить, что факторами риска развития ЭЛ стали:

Установленные в 2014 году Казеозная пневмония правого легкого, в 2015 году ФКТ (фиброзно-кавернозный туберкулез) верхней доли правого легкого, в 2022 году Клиническое излечение казеозной пневмонии с наличием БОИ (без очаговой инфильтрации) в виде цирроза правого легкого.

Также перенес в 2022 году ОРВИ, НКВИ. Сопутствующим заболеванием была ХОБЛ средней тяжести, преимущественно эмфизематозного типа с выраженными симптомами и редкими обострениями. Курение по 1 пачке сигарет в день на протяжении 27 лет.

На основании перенесенных заболеваний и проведенного осмотра был поставлен предварительный диагноз Панлобулярная эмфизема легких.

После этого был проведен ряд инструментальных и лабораторных исследований для подтверждения данного диагноза.

13.02.2024 было осуществлено описание и интерпретация компьютерных томограмм. В представленной КТ 07.12.2023 года были выявлены следующие изменения: верхняя доля справа полностью выполнена полостью размером до 875x63x73 мм, с тонкой стенкой, четким наружным и внутренним контуром, без уровней жидкости. В S6 нижней доли справа определяются крупные, субплеврально расположенные буллы размером 115x60x172 мм. В S4 справа определяются фокусы 1,3*3,4 см, с кальцинацией и крупные буллезные полости 117x43x73 мм. В нижней доле справа, помимо эмфизематозных булл в базальных сегментах, определяются многочисленные очаги до 3-7 мм, преимущественно с кальцием.

Слева в S1-2 определяется звездчатый фокус размером 18x20 мм без распада и плоская каверна 10x9x23 мм. В верхней и нижней долях слева определяются многочисленные неравномерно распределенные по сегментам мелкие очаги без распада. Во всех сегментах левого легкого видны участки центрилобулярной и панлобулярной эмфиземы, в базальных сегментах эмфизематозные буллы.

Трахея и другие, видимые по КТ бронхи, проходимы, справа в верхней доле деформированы. Данных за увеличение и обызвествление в ГЛУ нет. Синусы свободны. Ствол и ветви легочной артерии не расширены. Мягкие ткани и костные элементы грудной стенки не изменены.

Данная рентгенологическая картина наблюдается без динамики с 2016 года. Новых очагов в фокусах не выявляется.

Заключение по данному исследованию: Фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого с двухсторонним обсеменением (с наличием распада в фокусе 1-2 сегментах слева). Буллезная эмфизема легких, более выражена справа.

Данные цифровой рентгенографии легких (от 14.02.2024) подтверждают заключение по КТ.

Регистрация ЭКГ 16.02.2024. Заключение: синусовый ритм с ЧСС 65 в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Исследование функции внешнего дыхания от 22.02.2024 года. Заключение: резкое снижение ЖЕЛ, резко выраженная бронхиальная обструкция.

22.02.2024 года была проведена КТ органов грудной полости. Динамических изменений относительно КТ предыдущих лет не выявлено.

УЗИ сердца (от 14.03.2024). Заключение: данных за нарушение внутрисердечной гемодинамики не выявлено.

На основании полученных данных был подтвержден диагноз панлобулярная эмфизема легких, вследствие чего пациент был направлен на редукцию легких.

Редукция объема лёгких — удаление верхушки лёгкого для улучшения вентиляции лёгочной ткани. Проводят при развитии эмфиземы в верхней доле лёгких, когда пациента беспокоит выраженная одышка. Уменьшение объема легких может быть эффективным методом лечения, оказывающим значительное влияние на функцию легких, способность к физической нагрузке и качество жизни [6].

1. Аверьянов А.В., Паливанов Г.Э. Эмфизема легких//Атмосфера. Пульмонология и аллергология: электром. науч.-журнал для практикующих врачей.2006 №4(23). URL: <https://atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewissue&magid=1&issueid=137>. Дата публикации 12.12.2006.
2. Mason RJ, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine.// Fourth Edition, Elsevier inc., USA 2005, Vol 1. P 1117.
3. Vernooij J, Lindeman J H, Jacobs JA: Increased Activity of Matrix Metalloproteinase-8 and Matrix Metalloproteinase-9 in Induced Sputum From Patients With COPD// Chest. 2004;126:1802-1810
4. Voelkel N. F., Vandivier R. W, Tudor R. M .Vascular endothelial growth factor in the lung //Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, February 1, 2006; 290(2): L209 - L221
5. Kranenburg A R et al. Enhanced bronchial expression of vascular endothelial growth factor and receptors (Flk-1 and Flt-1) in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Thorax 2005;60:106-113
6. Everaerts S, Vandervelde CM, Shah P, Slebos DJ, Ceulemans LJ. Surgical and bronchoscopic pulmonary function-improving procedures in lung emphysema. Eur Respir Rev. 2023 Dec 20;32(170):230004. doi: 10.1183/16000617.0004-2023. PMID: 38123230; PMCID: PMC10731473.
7. Henson P.M., Vandivier RW, Douglas S.I. Cell Death, Remodeling, and Repair in Chronic Obstructive Pulmonary Disease?// The Proceedings of the American Thoracic Society (2006)3:713-717
8. Bonniaud P, Kolb M, Galt T et al: Smad3 null mice develop airspace enlargement and are resistant to TGF-beta-mediated pulmonary fibrosis.//J Immunol 2004;173:2099–2108
9. Pons R, Sauleda J., Noguera A. et al: Decreased macrophage release of TGF-β and TIMP-1 in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J., July 1, 2005; 26(1): 60 – 66
10. Chen L, Li Y, Pan P. Current status of interventional therapy for pulmonary emphysema with bronchoscopy. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2022 May 28;47(5):665-672. English, Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210120. PMID: 35753737; PMCID: PMC10929924.
11. Lin CR, Bahmed K, Kosmider B. Impaired Alveolar Re-Epithelialization in Pulmonary Emphysema. Cells. 2022 Jun 28;11(13):2055. doi: 10.3390/cells11132055. PMID: 35805139; PMCID: PMC9265977.
12. Smith BM, Austin JH, Newell JD Jr, D'Souza BM, Rozenshtein A, Hoffman EA, Ahmed F, Barr RG. Pulmonary emphysema subtypes on computed tomography: the MESA COPD study. Am J Med. 2014 Jan;127(1):94.e7-23. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.09.020. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24384106; PMCID: PMC3882898.

Фаттахов В. В., Максумова Н.В.

Инновационные преформированные факторы в реабилитации лиц экстремальных профессий

*Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
(Россия, Казань)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-622

Аннотация

Физические и психоэмоциональные нагрузки, которыми характеризуются ликвидации последствий ЧС, неблагоприятно сказывается на здоровье лиц, выполняющих свои профессиональные обязанности в экстремальных условиях. Использование преформированных

физических факторов, биофизических и квантовых технологий способствует сохранению физического, психического здоровья и профессиональной трудоспособности данных категорий специалистов.

Ключевые слова: чрезвычайные ситуации; ликвидация последствий; преформированные физические факторы, биофизические лечебные аппараты; квантовые технологии; психо-физическая реабилитация.

Abstract

The physical and psycho-emotional stress that characterize emergency response efforts adversely affects the health of individuals performing their professional duties in extreme conditions. The use of preformed physical factors, biophysical and quantum technologies contributes to the preservation of physical, mental health and professional working capacity of these categories of specialists.

Keywords. Emergencies; liquidation of consequences; preformed physical factors, biophysical medical devices; quantum technologies; psycho-physical rehabilitation.

Актуальность. Рост в современных условиях числа террористических актов, аварий, катастроф техногенного и природного характера, следовательно, и возникновение острой необходимости проведения спасательных работ, оказания экстренной медицинской помощи, лечения и реабилитации пострадавших приводит к росту социальной значимости профессии спасателя, медицинского работника, психолога, специалиста социальной работы и некоторых других. Физические и психоэмоциональные нагрузки, которыми характеризуются ликвидации последствий ЧС, неблагоприятно сказывается на здоровье лиц, выполняющих свои профессиональные обязанности в экстремальных ситуациях. Актуальным является сохранение физического, психического здоровья и профессиональной трудоспособности данных категорий специалистов.

Чрезвычайными ситуациями (ЧС) принято называть обстоятельства, возникающие в результате стихийных бедствий (природные ЧС), аварий и катастроф в промышленности и на транспорте (техногенные ЧС), экологических катастроф, диверсий или факторов военного воздействия, социального и политического характера, которые заключаются в резком отклонении от нормы протекающих явлений и процессов и оказывают значительное воздействие на жизнедеятельность людей, экономику, социальную сферу или природную среду. В Федеральном законе от 21 декабря 1994 г. № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» дано такое определение: «Чрезвычайная ситуация – это обстановка на определенной территории, сложившаяся в результате аварии, опасного природного явления, катастрофы, стихийного или иных бедствий, которые могут повлечь или повлекли за собой человеческие жертвы, ущерб здоровью людей или окружающей природной зоне, значительные материальные потери и нарушение условий жизнедеятельности людей».

Зона чрезвычайной ситуации – территория или водная акватория, на которой в результате возникновения источника ЧС или распространения его последствий на другие районы возникла ЧС.

Постановлением Правительства Российской Федерации от 13 сентября 1996 г. № 1094 утверждено «Положению о классификации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера». Предназначено для установления единого подхода к оценке чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера, определения границ зон чрезвычайных ситуаций и адекватного реагирования на них. К федеральным относится чрезвычайная ситуация, в результате которой пострадали свыше 500 человек, либо нарушены условия жизнедеятельности свыше 1000 человек, либо материальный ущерб составляет свыше 5 млн минимальных размеров оплаты труда на день возникновения чрезвычайной ситуации, и зона чрезвычайной ситуации выходит за пределы более чем двух субъектов Российской Федерации.

Наводнения в Оренбургской, Тюменской, Курганской областях являются не только федеральной ЧС, но и трансграничной, т.к. захватывает территорию Республики Казахстан.

Ликвидация чрезвычайной ситуации осуществляется силами и средствами органов местного самоуправления, органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации. Ликвидация чрезвычайной трансграничной ситуации осуществляется по решению Правительства Российской Федерации в соответствии с нормами международного права и международными договорами Российской Федерации. Могут привлекаться Вооруженные Силы Российской Федерации, Войска гражданской обороны, другие войска и воинские формирования в соответствии с законодательством РФ. Конечно, активно в этом участвуют учреждения системы здравоохранения, Роспотребнадзора, социальной сферы. Ликвидация чрезвычайной ситуации считается завершённой по окончании проведения аварийно-спасательных и других неотложных работ [1].

Каждое из стихийных бедствий характеризуется определёнными поражающими факторами, влияющими на здоровье людей. Например, специфическими последствиями наводнений являются утопление, переохлаждение, отморожение. В последующем с развитием неблагоприятной санитарно-эпидемиологической ситуации, развитием инфекционных заболеваний людей и животных, их гибелью от осложнений.

В зоне проведения специальной военной операции преобладают минно-взрывные ранения и травмы, огнестрельные ранения. Ураганы, смерчи наиболее часто сопровождаются травмами головы и конечностей. При землетрясениях обычно наблюдаются тяжёлые черепно-мозговые травмы, травмы грудной клетки, конечностей (с синдромом длительного раздавливания и сдавливания), ранения, загрязнения ран землёй, ожоги. При пожарах люди страдают от воздействия высоких температур, токсичных продуктов сгорания, вызывающих отравления различной степени тяжести. Кроме того, в людских коллективах возникают реакции типа паники, происходит ухудшение санитарно-эпидемиологической обстановки в районе бедствия.

При организации медико-психологической и социальной поддержки лиц, участвующих в ликвидации ЧС необходимо понимать следующее. Человек – не только анатомо-физиологическая субстанция, состоящая из органов и систем, но и сложная многоуровневая биофизическая структура – живая пирамида, существующая в условиях и по законам окружающего пространства и времени, состоящая с ними в сложных энергоинформационных отношениях.

Организм человека – государство клеток. Основная проблема – их биофизическое равновесие и нормальное существование в окружающих внеклеточных тканях. Все жизненные процессы имеют только одну цель – поддержание постоянства, а точнее системы адаптации (гомеостаза) к условиям жизни во внутренней среде организма, т.е. здоровья.

Морфологическая модель человека с позиций научной и практической целесообразности должна включать только завершённые структурные формы (атом, молекула, клетка и т.д.). В таком случае иерархия структурных уровней организма имеет следующий порядок: элементарный – атомный – молекулярный – клеточный – тканевый – органнй – системный – центральных регуляторов – корковый – независимой субстанции. Девять из них являются организменными и могут быть описаны с привлечением современных научных знаний фундаментальных наук: как устроены, как функционируют, каковы нормальные и патологические реакции каждого уровня. Такое видение организма (полиморфологическая модель человека) расширяет границы патанализа, даёт более полное представление:

- о состоянии функций органов и систем, защитных реакций организма;
- обо всех этапах развития патологии;
- о механизмах адекватного восстановления функций и реакций организма;
- об адекватности и эффективности профилактики, лечебных воздействий и реабилитационных мероприятий;

- о перспективах профилактики заболеваний и сохранения ресурсов здоровья [2].

Главным задачами использования современных инновационных аппаратов и технологий, представленных ниже, является обеспечение системной поддержки и укрепления фундаментальных основ здоровья: адаптационных реакций, полноценности гемодинамики, иммунитета и общего обмена, функциональной состоятельности органов и систем, гомеостаз, психоэмоциональный статус – все, что дает человеческому организму работоспособность, активное долголетие и возможности сопротивляться воздействию среды обитания. Комплекс работ по профилактике и укреплению здоровья человека должен решать задачи нейтрализации первоначальных стадий патологической цепи и восполнения в процессе жизнедеятельности физиологических потерь ресурсов организма, заложенных в человека Природой.

Эти задачи, в определенной степени, могут решаться применением профилактических и оздоровительных технологий (в т.ч. нанотехнологий) и уникальной биофизической техники, созданных учеными-медиками и инженерами г. Казани на базе Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ и Исследовательским конструкторско – технологическим бюро «Опыт».

Профилактические биофизические оздоровительные технологии представлена «Кабинетом Активного Долголетия – КАД». КАД – это дружественные организму, не мутагенные, не токсичные, не инвазивные, безмедикаментозные. Именно такое активное воздействие на организм дружественными, природными факторами аппаратов КАД, обеспечивает возможность эффективного и быстрого восстановления сил и здоровья.

Медики получили мощное инженерное обеспечение (КАД – 6 видов специального оборудования, аппаратов и приборов), для методик фундаментальной коррекции здоровья на биофизических уровнях [3].

В ликвидации последствий ЧС участвуют многие специалисты, но в данной конкретной статье мы привели результаты обследования, лечения и реабилитации спасателей, системы МЧС Татарстана, принимавших непосредственной участие в ликвидации различных ЧС.

Специалисты спасательных подразделений и формирований МЧС, работая в условиях чрезвычайных ситуаций, подвергаются воздействию психотравмирующих факторов. Качество профессиональной деятельности спасателей находится в прямой зависимости от уровня их психического и физического здоровья, которые, в свою очередь, зависят от профессиональной и психологической подготовки, своевременной психологической поддержки и реабилитации в ходе ликвидации ЧС и после работы в экстремальных условиях.

Необходимость медико-социальной поддержки спасателей аварийно-спасательных формирований доказывается следующими факторами:

- закономерное возникновение и последующее этапное развитие психологических расстройств у лиц, переживших катастрофы и ЧС;
- стрессогенный характер работы самих спасателей, постоянно подвергающихся действию экстремальных факторов и находящихся, в связи с этим, в условиях напряжения и перенапряжения своих адаптационных психофизиологических возможностей;
- зависимость успешности труда спасателей от устойчивости их психофизиологического состояния к нагрузкам и возможности эффективных действий в нештатных ситуациях;
- возможность развития у спасателей, а также широкое распространение у лиц, переживших катастрофы, посттравматического стрессового расстройства (Post Traumatic Stress Disorder – PTSD), и поэтому, предрасположенных к неадекватному поведению в критических ситуациях;

Вследствие этого актуальной становится проблема сохранения здоровья спасателя, его психического, физического, иммунного и вегетативного статуса. При исследованиях и наблюдениях, проводимых КГМА, основными задачами являются:

- проведение психологической диагностики для профессионального отбора;
- экстренная и плановая медико-психологическая реабилитация;
- психологическая поддержка.

Спасатели при выполнении работ испытывают перегрузки физической и психической деятельности, которые являются стрессовыми. Хронические стрессовые воздействия подавляют гуморальный иммунитет, вызывают дисбаланс гомеостаза организма, который приводит к развитию дисфункции эндотелия, заболеваний сердечно-сосудистой, нервной систем, а также к заболеваниям желудочно-кишечного тракта и др.

Анализ состояния здоровья спасателей показал, что наибольший процент в структуре заболеваемости занимают болезни костно-мышечной системы, органов пищеварения, дыхания, болезни нервной системы (Табл. 1).

Таблица 1.

Структура заболеваемости спасателей, прошедших обследование и реабилитацию на кафедре КГМА

<i>Наименование заболевания</i>	<i>Количество случаев</i>	<i>%</i>
<i>1.Болезни костно-мышечной системы.</i>	<i>56</i>	<i>28,6</i>
<i>2.Органы пищеварения.</i>	<i>38</i>	<i>19,4</i>
<i>3.Болезни органов дыхания.</i>	<i>27</i>	<i>13,8</i>
<i>4.Болезни нервной системы.</i>	<i>25</i>	<i>12,7</i>
<i>5.Болезни системы кровообращения.</i>	<i>16</i>	<i>8,2</i>
<i>6.Психические расстройства.</i>	<i>11</i>	<i>5,6</i>
<i>7.Болезни мочеполовой системы.</i>	<i>5</i>	<i>2,5</i>
<i>8.Травмы.</i>	<i>11</i>	<i>5,8</i>
<i>9.Болезни органов зрения.</i>	<i>5</i>	<i>2,5</i>
<i>10.Прочее.</i>	<i>2</i>	<i>0,9</i>

Комплексную реабилитацию прошли 84 спасателя. Возраст пациентов варьировал от 21 года до 45 лет. Для проведения реабилитации соблюдался принцип комплексного лечения: психореабилитация, физиотерапевтические, бальнеологические процедуры, массаж, ЛФК, оксигенотерапия, фитотерапия, диетотерапия, медикаментозное лечение. Одним из основных компонентов реабилитационного комплекса являлась биофизическая и квантовая терапия, которая способна существенно повысить эффективность комплексного лечения многих хронических болезней и активизировать процессы саногенеза.

Физиотерапия - область медицины, использующая для лечения, профилактики и медицинской реабилитации природные и искусственно созданные (преформированные) физические факторы.

Преимущества физиотерапии: расширение возможностей лечебного воздействия и сокращение сроков лечения; исключение побочных аллергических реакций; усиление действия многих лекарственных средств; безболезненные и мягкие лечебные эффекты; воздействие неинвазивными способами. [4].

Для проведения биофизической терапии использовали аппараты производства ИКТБ «Опыт», г. Казань. АК-30 – инновационный прибор для нормализации электростатического поля и антиоксидантного действия. Нейтрализатор свободных радикалов и стабилизатор обмена АИ-1. Бародинамическая тренировка сосудистой системы - пневмомассажная камера MKS 4. Для микроимпульсной регуляции метаболизма организма - аппарат SGK – молекулярно-клеточный регулятор.

В разделе квантовой терапии использован широкий арсенал квантовой аппаратуры различных фирм-производителей г. Москвы, г. Калуги, г. Казани, г. Томска: магнито-инфракрасно-лазерные аппараты («АЛТМ», «АЛТП-2», «АОТП-4», «Контакт», «Мустанг-017», «Мустанг-БИО», «Узор», «Рикта»), аппараты КВЧ-терапии (аппарат «Стелла»).

Для оказания экстренной медико-психологической помощи в экстремальных условиях и проведения амбулаторной реабилитации используются миниатюрные лазерные аппараты: «Муравей», «Азор-ИК», «АЛТП-4».

Оценка эффективности биофизической и квантовой терапии показала, что после 3-4 сеансов у спасателей отмечалось улучшение общего состояния, нормализовался сон. В результате повторных обследований анализов крови определялась тенденция к увеличению содержания специфических антител в 2 раза.

Актуальным и перспективным представляется нам применение методик биофизической и квантовой терапии в комплексе мероприятий по психологической реабилитации, направленных на адаптацию человека, пострадавшего в экстремальной ситуации.

Клинический анализ показывает, что применение данных инновационных технологий терапии в комплексе с психокоррекцией способствует купированию нежелательных последствий психотравмирующих факторов. Больным с астеноневротическим состоянием и с астенодепрессивным синдромом проводили надвенное лазерное воздействие на кровь, на области проекции сосудисто-нервных пучков шеи, 7-го шейного позвонка и обе височные области (мощность - 3,5-4 Вт, частота - 50 и 1000 Гц по 15-20 сек.), а также на область проекции тимуса (мощность - 3,5-4 Вт, частота - 50 Гц по 15-30 сек.).

Оптимизацию реакций метаболизма в клетках добивались воздействием на человека естественными, неинвазивными, экологически чистыми факторами с использованием аппарата АК-30. Его физиологические и клинические эффекты: подавление свободнорадикальной активности и нейтрализация тканевого ацидоза. За счет этого происходит оптимизация основного обмена и снятие напряжения с механизмов адаптации, в т.ч. антиоксидантных систем. Деионизация и детоксикация тканей за счет нейтрализации токсинов свободными электронами. Спазмолитический эффект за счет восполнения энергодефицита в гладкой мускулатуре.

В качестве критерия эффективности психореабилитации, использовали тест на определение эмоционального состояния, выявление нервно-психического переутомления, стрессов и их источников (цветовой тест Люшера).

После 3-5 сеансов появлялась бодрость, улучшался сон, аппетит, исчезало перед глазами мелькание «мушек», а после 6-8 сеансов уменьшались патологическое возбуждение, страх, тревога, агрессивность, напряжённость.

Безусловным преимуществом инновационных технологий аппаратной терапии в психологической коррекции является возможность её использования в амбулаторных условиях, при этом спектр аппаратуры может быть самым широким.

Таким образом, клинический опыт применения биофизической и квантовой терапии показал преимущества их роли в комплексной реабилитации спасателей. Инновационные технологии способствует более быстрому излечению или наступлению ремиссии при полной безвредности и простоте процедур и будет способствовать ещё более широкому применению в клинической практике.

1. Постановление Правительства РФ от 21 мая 2007 г. N 304 "О классификации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера". С изменениями и дополнениями от: 17 мая 2011 г., 20 декабря 2019 г
2. Подпункт "а" изменен с 1 января 2020 г. - Постановление Правительства РФ от 20 декабря 2019 г. N 1743.
3. Фаттахов В.В., Максумова Н.В., Подольская М.А., Погорельцев В.И.
4. Биофизические оздоровительные технологии и аппараты.
5. Практическое руководство. Казань. Издательство Академии наук РТ. 2018. 128 с.
6. Инновационные диагностические, оздоровительные технологии и биофизические аппараты.
7. Монография под редакцией профессора В.В.Фаттахова / Фаттахов В.В., Максумова Н.В., Матухнов В.М. – Казань: Издательство Академии наук РТ. 2018. 228 с.
8. <https://fgu-volga.ru/treatment/potekhnologiyam/index.php> (дата обращения 05.05.2024 г.).

Шаповал И.В., Каримова Л.К., Мулдашева Н.А. Бейгул Н.А.,
Ильина Л.А., Волгарева А.Д.

Профилактика внезапной смерти от общих заболеваний на рабочем месте.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»
(Россия, Уфа)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-623

Аннотация

Внезапная смерть на рабочем месте в течение последних лет остается одной из актуальных проблем в силу своей медицинской и социальной значимости, а также своего драматизма. Важно обратить внимание на меры по снижению риска смерти от общих заболеваний на рабочем месте. В первую очередь необходимо предотвратить развитие и раннее выявление сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая вышесказанное, была разработана программа многофакторной профилактики внезапной смерти на рабочем месте. Она может стать частью корпоративной программы по обеспечению безопасности труда и сохранению здоровья работников.

Ключевые слова: внезапная смерть, болезни системы кровообращения, работники, общие заболевания, программа профилактики.

Abstract

Sudden death in the workplace has remained an urgent problem in recent years due to its medical and social significance, as well as its dramatic nature. It is important to pay attention to measures to reduce the risk of death from common diseases in the workplace. First of all, it is necessary to prevent the development and early detection of cardiovascular diseases. Taking into account the above, a program of multifactorial prevention of sudden death in the workplace has been developed. It can become part of a corporate program to ensure occupational safety and preserve the health of employees.

Keywords: sudden death, diseases of the circulatory system, workers, general diseases, prevention program.

Внезапная смерть на рабочем месте в течение последних лет остается одной из актуальных проблем в силу своей медицинской и социальной значимости, а также своего драматизма [1-6].

Термин «Внезапная смерть» означает ненасильственную смерть, которая развивается моментально или наступает в течение 4-6 часов с момента возникновения острых изменений в состоянии здоровья [2].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения и Международной организации труда в 2020 году умерло на рабочем месте около 2 миллионов человек. При этом, только в 15% случаев смерть происходила в результате производственных травм, а 85% случаев – по непроизводственным причинам, в число которых входит внезапная смерть от общих заболеваний [3].

Официальная статистика о несчастных случаях со смертельным исходом, не связанных с производством, в число которых входит внезапная смерть на рабочем месте от общего заболевания, в целом по Российской Федерации, не ведется. Данные имеются только за 2017 год, когда на рабочих местах было зафиксировано 2600 смертельных несчастных случаев, не связанных с производством. Самая частая причина смерти— общие заболевания (85%), основная масса которых приходится на болезни сердечно-сосудистой системы.

В 2014-2020 годах в Республике Башкортостане произошло 462 случая смерти от общего заболевания. Наиболее часто, в 40 % случаев, умирали водители автомобилей и машинисты передвижных транспортных средств; работники, занятые слесарными, слесарно-сборочными и сварочными работами - 20,5%; охранники, сторожа - 10,5%. Основными причинами внезапной смерти на рабочем месте являлись болезни системы кровообращения.

Поэтому важно обратить внимание на меры по снижению риска смерти от общих заболеваний на рабочем месте. В первую очередь необходимо предотвратить развитие и раннее выявление сердечно-сосудистых заболеваний.

Учитывая вышесказанное, была разработана программа многофакторной профилактики внезапной смерти на рабочем месте. Она может стать частью корпоративной программы по обеспечению безопасности труда и сохранению здоровья работников.

Цель программы — предотвращение и снижение случаев внезапной сердечной смерти на рабочем месте. Программа включает в себя несколько ключевых компонентов, таких как: санитарно-гигиенические меры для обеспечения безопасных условий труда на рабочем месте; создание благоприятной социально-психологической атмосферы в коллективе; лечебно-профилактические мероприятия; формирование здорового образа жизни.

Санитарно-гигиенические мероприятия включают: модернизацию оборудования, внедрение систем дистанционного управления, идентификацию и оценку производственных факторов риска, организацию оптимальных режимов труда и отдыха, проведение мероприятий по снижению уровней вредных производственных факторов, информирование работников о рисках повреждения здоровья.

Важным этапом внедрения санитарно-гигиенических мероприятий является проведение специальной оценки условий труда (СОУТ), проводимой в соответствии со всеми требованиями законодательства.

При этом медосмотру подлежат лишь работники, у которых по СОУТ вредные производственные факторы превышают гигиенические нормативы.

Но не всегда оценка условий труда, полученная в процессе СОУТ, соответствует реальному состоянию. Например, при оценке условий труда не учитываются условия проведения ремонтных работ, когда меняются параметры тяжести трудового процесса и загрязненности воздуха рабочей зоны. В результате рабочие места могут быть оценены в меньшую степень опасности, что в отдельных случаях может привести к отмене необходимости проведения периодического медицинского осмотра.

Для создания благоприятной социально-психологической среды в коллективе необходимо: повысить уровень трудовой мотивации и организовать комнаты психологической разгрузки и индивидуальные консультации психолога; провести анкетирование работников для оценки морально-психологического климата в коллективе и выявления факторов, негативно влияющих на здоровье, с последующим анализом уровня удовлетворенности трудом; проводить лечебно-профилактические мероприятия, направленные на выявление и лечение болезней системы кровообращения.

Важным является качественное проведение периодических медицинских осмотров и диспансеризация работников с болезнями системы кровообращения.

Санитарно-просветительная работа должна быть нацелена на коррекцию факторов риска: рациональное питание, прекращение курения, снижение избыточной массы тела, повышение физической активности, контроль артериального давления.

Качественное медицинское обеспечение трудовых коллективов достигается путем приближения первичной медико-санитарной помощи к рабочим объектам благодаря созданию и развитию объектов первой помощи — врачебных, фельдшерских здравпунктов, оснащенных современной аппаратурой; организацией фельдшерских пунктов с круглосуточным графиком работы; проведением предрейсовых и послерейсовых медицинских осмотров для работников, управляющих надземными транспортными средствами; дистанционным контролем за состоянием здоровья работников автомобильного транспорта дальнего следования; подготовкой медицинского персонала по оказанию скорой медицинской помощи, навыкам сердечно-легочной реанимации и правильному использованию автоматических дефибрилляторов; развитием функции цехового врача как врача, проводящего диспансерное наблюдение за состоянием здоровья работника на всем протяжении трудовой деятельности.

Основные мероприятия формирования здорового образа жизни работников: поддержание здорового образа жизни на рабочем месте; снижение распространенности курения, низкой физической активности, нездорового питания, высокого артериального давления и избыточной массы тела; образовательные программы в области укрепления здоровья и профилактики болезней системы кровообращения; мотивация к формированию здорового образа жизни путем стимулирования работников; экономическая поддержка проведения оздоровительных мероприятий; открытие собственных спортивных залов, организация соревнований для активного отдыха и занятий спортом.

Также важно обучать работников приемам оказания первой доврачебной помощи и обеспечить наличие в зоне доступа аптечки для оказания первой помощи и инструкций по оказанию первой помощи.

1. Горохова С.Г., Баркан В.С., Гутор Е.М., Лапкина Е.Е., Мурасеева Е.В., Сасонко М.Л. Оценка скрининга для выявления острых сердечно-сосудистых заболеваний во время предрейсовых осмотров работников локомотивных бригад // Медицина труда и промышленная экология. 2017; 7: 21–26.
2. Каримова Л.К., Гимаева З.Ф., Бакиров А.Б., Мулдашева Н.А., Капцов В.А. Внезапная смерть на рабочем месте от общих заболеваний и меры профилактики (на примере Республики Башкортостан) // Пермский медицинский журнал. 2021; 1:123-131.
3. Всероссийская неделя охраны труда. Available at: <https://getsiz.ru/v%sochi%proshla%erossijskaya%nedelya%ohrany%truda.html>.
4. Пфаф В.Ф. Профилактика внезапной смерти у лиц I категории работ // Железнодорожная медицина и профессиональная биоритмология 2015; 26: 19–30.
5. Шилова М.А. Внезапная сердечная смерть лиц молодого возраста: факторы риска, причины, морфологические эквиваленты // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний 2015; 3 (6): 25–34.
6. Al7Khatib S.M., Stevenson W., Acker7 man M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., Deal B.J., Dickfeld T., Field M.E., Fonarow G.C. et al. AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. J Am Coll Cardiol 2017; 24390.

Шонасратова З.О., Радынова С.Б., Зиновьев Е.В.

Анализ контрацептивного поведения женщин в республике Мордовия

*Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарёва
(Россия, Саранск)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-624

Аннотация

От выбора современного и безопасного метода контрацепция зависит репродуктивное здоровье женщины, поскольку предупреждение нежелательной беременности профилактирует искусственный аборт, количество которого в РФ продолжает оставаться на высоком уровне. С целью выяснения контрацептивного поведения женщин в Республике Мордовии было проведено анкетированные 59 пациенток отделения охраны репродуктивного здоровья. Проведенный анализ показал, что женщины раннего репродуктивного возраста находятся в группе риска по возникновению воспалительных заболеваний женских половых органов и нежелательной беременности. Несмотря, на высокую осведомленность о современных методах контрацепции, женщины в Республике Мордовия недостаточно используют высокоэффективные и безопасные методы профилактики нежелательной беременности.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, репродуктивное здоровье, аборт, методы контрацепции, контрацептивное поведение, безопасная контрацепция

Abstract

The reproductive health of a woman depends on the choice of a modern and safe method of contraception, since the prevention of unwanted pregnancy prevents artificial abortion, the number of which in the Russian Federation continues to remain at a high level. In order to clarify the contraceptive behavior of women in the Republic of Mordovia, 59 patients of the Department of reproductive Health protection were surveyed. The analysis showed that women of early reproductive age are at risk for the occurrence of inflammatory diseases of the female genital organs and unwanted pregnancy. Despite the high awareness of modern methods of contraception, women in the Republic of Mordovia do not use enough highly effective and safe methods of preventing unwanted pregnancy.

Keywords: hormonal contraception, reproductive health, abortion, contraceptive methods, contraceptive behavior, safe contraception

Актуальность. Проблема контрацепции одна из самых актуальных в акушерско-гинекологической практике. Применение эффективных и безопасных методов регулирования рождаемости является самым эффективным способом предупреждения медицинского аборта. Искусственное прерывание беременности приводит к гинекологической заболеваемости, бесплодию и материнской смертности. Кроме того, медицинский аборт оказывает неблагоприятное влияние на демографическую ситуацию в нашей стране. Только в России аборт проводится за счет средств ФОМС, а экономический ущерб от этой операции варьирует от 2,5 до 4 триллионов рублей в год. Все это определило цель нашего исследования: провести анализ контрацептивного поведения женщин в Республике Мордовия (РМ).

Материал и методы исследования. С этой целью нами было проведено анкетирование 59 пациенток отделения охраны репродуктивного здоровья ГБУЗ РМ «Роддом» г. Саранска. Анкетируемые были условно разделены на 4 группы исходя из их возрастной категории: ранний репродуктивный период (от 18 до 25), средний репродуктивный период (от 26 до 35), поздний репродуктивный период (от 36 до 45), пременопаузальный период (старше 45), что представлено на рисунке 1.



Рисунок 1.

В ходе анализа социального статуса респонденток было установлено: что большинство женщин 2,3 и 4 групп были замужем. В то время как в 1 группе в браке состояло только 22% анкетируемых, а больше половины имели гражданский брак. Подавляющее большинство респонденток всех групп имели работу. Значительный процент женщин второй и третьей групп имели высшее образование (72 % и 84% соответственно). В группе женщин раннего репродуктивного возраста этот показатель был равен 25%. Таким образом, женщины раннего репродуктивного периода находятся в группе риска по возникновению нежелательной беременности и медицинского аборта.

Основным маркером, отражающим состояние репродуктивной системы, является менструальная функция. Возраст начала менархе, регулярность, продолжительность и ритм имеют важное значение, так как являются одним из клинических симптомов гинекологических заболеваний. На сегодняшний день существуют контрацептивные средства, которые позволяют не только предотвратить нежелательную беременность, но и лечить или купировать симптомы гинекологической патологии.

Анализ отклонений менструальной функции от нормы у анкетированных представлен на рисунке 2.



Рисунок 2.

Как видно на рисунке 2, наибольшее число нарушений менструального цикла встречалось у анкетированных 3 и 2 групп. Таким образом, женщины данной возрастной группы должны в большей степени использовать методы контрацепции, имеющие лечебный эффект. Общеизвестно, что данным свойством обладает только гормональная контрацепция.

Ранний дебют половой жизни, как правило, приводит к воспалительным заболеваниям женских половых органов (в том числе специфической этиологии) и нежелательной беременности. Единственный метод контрацепции, который снижает вероятность заражения заболеваниями, передающимися половым путем – это презерватив. Поэтому, с целью выявления группы риска по этому показателю, нами был проведен анализ начала половой жизни. Полученные данные отображены на рисунке 3.

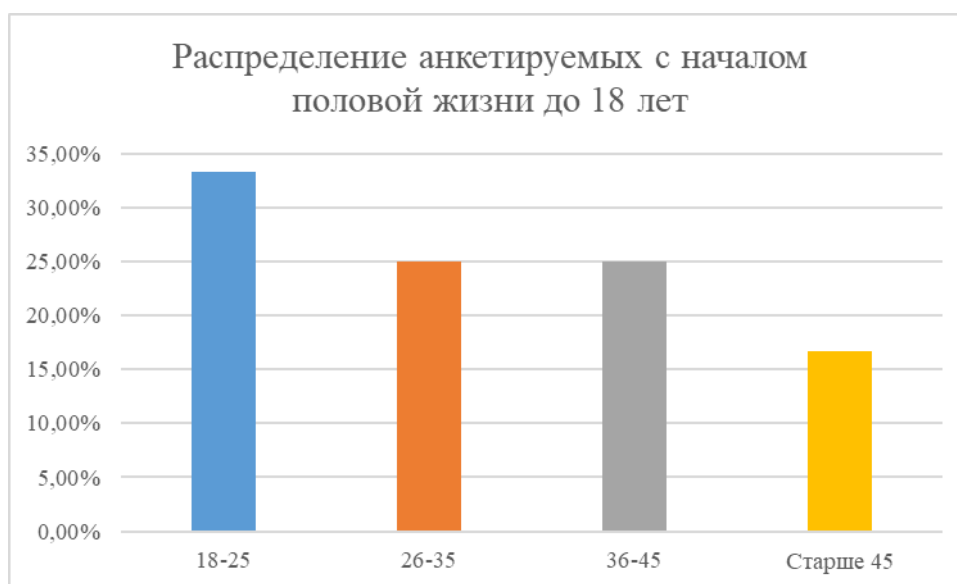


Рисунок 3.

Как видно на рисунке 3, около 20 % всех анкетированных имели ранний сексуальный дебют. Однако наибольший процент этот показатель достигал в первой группе. Треть анкетированных, указанной группы, вступали в половую связь до 18 лет. Наименьший процент

данного показателя отмечался среди респонденток четвертой группы (16,7%). Следовательно, барьерный метод контрацепции в сочетании со спермицидами или КОК необходимо рекомендовать подросткам и молодым, незамужним женщинам с целью профилактики заболеваний, передающихся половым путем и искусственного аборта.

Анализ исхода первой беременности показал, что у 85% всех анкетированных она закончилась родами, у 11% выкидышем, у 2% абортom и у 2% внематочной беременностью.

Анализ количества абортom показал, что 29% анкетированных имели в анамнезе искусственное прерывание беременности. Единичный аборт отмечался у 12% анкетированных, одинаковый процент был среди третьей (43%) и четвертой (43%) групп, наименьший процент был среди второй группы (14%). Повторный аборт был осуществлен у равного количества анкетированных из третьей и четвертой групп (17%).

Результаты осведомленности женщин РМ о методах контрацепции представлены на рисунке 4.

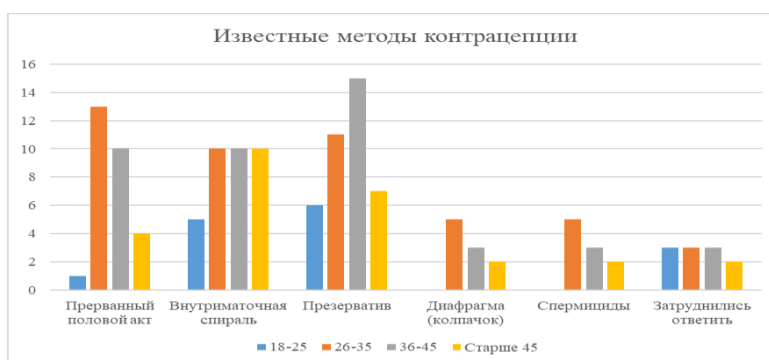


Рисунок 4.

Как видно на рисунке 4, достаточно высокий процент анкетированных были осведомлены про современные методы контрацепции. Большой популярностью пользовался прерванный половой акт, на втором месте - презерватив, на третьем – внутриматочная спираль. Однако, не одна из респонденток не указала, что ей известен хирургический метод предупреждения нежелательной беременности, а 19% от общего числа респонденток затруднялись ответить на этот вопрос. Следовательно, женщины РМ в большинстве случаев используют низкоэффективные и небезопасные методы контрацепции.

Достаточно интересным было исследование об отношении женщин к гормональной контрацепции. На вопрос: «Как вы относитесь к гормональной контрацепции?», только 22% анкетированных ответили положительно, а 37% вообще затруднились ответить на этот вопрос. Так же большинство респонденток всех групп затруднились ответить на вопрос о недостатках этого метода, что представлено на рисунке 5.



Рисунок 5.

Исследуя, каким методам контрацепции анкетированные пользуются сейчас было установлено, что наиболее популярными методами были прерванный половой акт, внутриматочная спираль, гормональная контрацепция. (Рис. 6) Однако, значительный процент женщин либо не используют контрацепцию, либо затруднились ответить на этот вопрос. Следовательно данная ситуация является причиной высокого уровня искусственного аборта, как метода контрацепции.

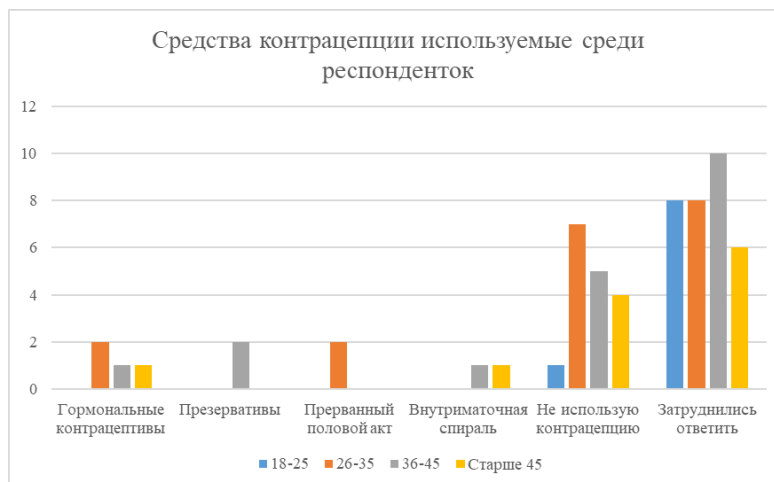


Рисунок 6.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

Женщины раннего репродуктивного периода находятся в группе риска по возникновению воспалительных заболеваний женских половых органов и нежелательной беременности.

Женщины в возрасте от 26 до 45 лет имеют наибольший процент нарушений менструального цикла, что требует их выбора в пользу гормональной контрацепции.

Несмотря на высокую осведомленность о современных методах контрацепции, женщины РМ недостаточно используют высокоэффективные и безопасные методы профилактики нежелательной беременности.

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова -2-е изд, перераб.и доп.- Москва; ГЭОТАР – Медиа, 2022. -1080с
2. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Гормональная контрацепция с применением комбинированного перорального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат/диеногест// Медицинский оппонент. 2022 №2 (18) -46-52с
3. Мальшева А.М. Предупреждение нежелательное беременности: барьерная контрацепция. Синергия Наук 2018 №19 815-821с
4. Кравченко Е.Н., Мордык А.В., Пузырева Л.В., Валеева Г.А. Гормональная контрацепция у пациенток групп риска (обзор литературы). Проблем репродукции. 2016.Т.22 №1 60-66с
5. Прилепская В.Н., Акабарова П.Р., Яроцкая Е.Л. Современная контрацепция и качества жизни женщины. Доктр.Ру. 2017 № 3 (132). 37-42с

РАЗДЕЛ XVI. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Евсеева Е.А., Подловченко Ю.В., Лунева Е.А.

Оценка населением эффективности обезболивающих препаратов

Воронежский государственный медицинский университет им.Н.Н.Бурденко

(Россия, Воронеж)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-625

Аннотация

Данная статья посвящена исследованию такой темы как оценка населением эффективности обезболивающих препаратов. Для проведения работы были определены цели и выбраны необходимые анальгетирующие средства для исследования. Особое внимание в ней уделено таким обезболивающим препаратам как анальгин, спазмалгон, нурофен, ибупрофен, аспирин, пенталгин, кеторол и нимесил. Целью статьи является анализ эффективности анальгетирующих препаратов при различных видах боли. Работа, которая была выполнена, включала в себя сбор данных путем проведения опроса среди населения. Для этого использовалась заранее подготовленная анкета. В результате анализа собранной информации удалось выявить наиболее и наименее эффективные обезболивающие препараты. В статье освещаются особенности действия представленных анальгетиков, а также, в каких случаях они чаще всего применяются. Более того, обсуждаются показания, противопоказания и возможные побочные эффекты определенных препаратов. В заключении статьи подводятся итоги и выводы об эффективности обезболивающих препаратов и предпочтениях в использовании при различных видах боли.

Ключевые слова : обезболивающие препараты, анальгин, нурофен, пенталгин, нимесил

Abstract

This article is devoted to the study of such a topic as the assessment of the effectiveness of painkillers by the population. To carry out the work, the goals were determined and the necessary analgesics for the study were selected. Special attention is paid to such painkillers as analgin, spasmalgon, nurofen, ibuprofen, aspirin, pentalgin, ketorol and nimesil. The purpose of the article is to analyze the effectiveness of analgesic drugs for various types of pain. The work was carried out by collecting data obtained on the basis of a population survey, for which a pre-prepared questionnaire was used. After collecting the necessary information and receiving data from people, the results of the survey were processed and analyzed, on the basis of which it is possible to tell about the most and least effective painkillers. The article highlights and describes the characteristic features of the action of the presented analgesics, at the same time attention is paid to what types of pain they are most often preferred to use, as well as indications, contraindications and side effects of some drugs. In conclusion, the article summarizes the results and conclusions about the effectiveness of painkillers and preferences in use for various types of pain.

Keywords : painkillers, analgin, nurofen, pentalgin, nimesil

Введение

У каждого человека хотя бы раз в жизни по тем или иным причинам возникали болевые ощущения. Боль это необходимый механизм для защиты организма сигнал, свидетельствующий о том, что в организме возникло какое-либо повреждение. Возникает боль из-за того, что повреждавший фактор воздействует на рецепторы и нервные окончания различных тканей и внутренних органов, образуется импульс, который по нервным волокнам направляется сначала в спинной, а потом головной мозг, где этот сигнал анализируется. В любые времена люди сталкивались с болью и необходимостью снять это неприятное ощущение, для этого были выведены специальные препараты, способные уменьшить или

прекратить возникновение этого симптома. Их классифицируют на анальгетики наркотического, ненаркотического и смешанного типа действия. В нашей статье мы решили рассмотреть анальгетики ненаркотического типа действия и узнать как население оценивает эффективность таких препаратов при различных видах боли, а также выявить наиболее часто используемые препараты и препараты, которые люди предпочитают не приобретать. Для рассмотрения были выбраны анальгетики такие как: анальгин, спазмалгон, нурофен, ибупрофен, аспирин, пенталгин, кеторол и нимесил.

Цели работы

1. Определить какие препараты являются наиболее популярными среди обезболивающих средств.
2. Выявить самое эффективное и самое неэффективное анальгезирующее средство.
3. Определить при каких видах боли какой из препаратов будет наиболее эффективен по мнению опрашиваемых.

Материалы и методы исследования

Для проведения исследования нами была подготовлена анкета, чтобы провести опрос для выявления наиболее и наименее эффективных анальгетиков.

В соответствии с поставленными задачами при составлении анкеты, помимо пола и возраста людей, мы учитывали: частоту использования обезболивающих препаратов, изучают ли люди противопоказания и правила их приема перед применением, по какому принципу они выбирают обезболивающие средства, с какими из представленных анальгетиков они ознакомлены, какие использовали и при каких болях их применяли, а также узнали об анальгетиках, которые люди бы выбрали для своего ребенка и наблюдались ли побочные эффекты и передозировки.

В нашем опросе поучаствовали 75 человек, возраст которых составил от 14 до 65 лет. Далее мы приступили к статистической обработке и анализу полученных данных и определили каким из перечисленных препаратов люди отдают предпочтение при разных видах боли: головной, зубной, менструальной, мышечной, болях в спине, ногах, суставах, внутренних органах.

Результаты исследования

В результате проведенного анкетирования, мы выяснили, что из 75 человек, принявших участие в опросе часто используют обезболивающие препараты 33% людей, используют редко 39%, а почти не используют 24%. При этом 31% опрашиваемых не изучает противопоказания и правила приема перед их использованием, а критерий выбора анальгетика почти у половины опрашиваемых (49%) - это советы родственников или знакомых, однако другая часть людей подходит к выбору таких препаратов ответственно, так как 43% изучает эти критерии.

Из предложенных нами анальгетиков почти все опрашиваемые с ними знакомы, наименее распространенным является кеторол, с ним знакомы 73%. Но наиболее часто используемыми препаратами являются нурофен и нимесил, их выбирают 60% и 55% соответственно, наименее используемым является аспирин, его выбирают только 12%. Чаще всего люди принимают обезболивающие средства при головной боли, ее пытаются снять 81% людей, далее идет менструальная боль, анальгетики при которой используют 48% женщин, самая непопулярная боль мышечная, ее устраняет только 3% людей.

Анальгин

По результатам анкетирования этот лекарственный препараты чаще всего при головной боли (14,7% опрошенных) и при зубной боли (13,3% опрошенных). При этом 20% людей, прошедших анкетирование, считают Анальгин наименее эффективным обезболивающим средством.

Анальгин обладает не только болеутоляющим, но и слабым противовоспалительным и жаропонижающим эффектом. В Российской Федерации этот препарат относится к одним из самых доступных по цене обезболивающих и может быть приобретен без рецепта. Однако

важно помнить, что аналгин следует принимать с осторожностью из-за возможных нежелательных осложнений.

Также стоит отметить, что многие страны мира запрещают использование препаратов, содержащих метамизол натрия (включая аналгин), из-за высокого риска развития серьезных осложнений, таких как агранулоцитоз и анафилактический шок. [1]

Спазмалгон

В результате опроса мы сделали вывод, что данный лекарственный препарат чаще всего используют при головной боли (21,3% опрошенных), при менструальных болях (16,4 % опрошенных) , при мышечной боли (12% опрошенных). 8% людей, участвующих в опросе, считают Спазмалгон наиболее эффективным лекарственным препаратом.

Препарат способствует расслаблению гладких мышц и имеет спазмолитический эффект на гладкую мускулатуру, может быть очень полезным при гипертонусе матки, головных болях, различных типах коликов, сосудистых спазмах, зубной боли и повышенном давлении. Однако важно помнить, что препарат запрещается принимать на ранних сроках беременности. [2]

Нурофен

Из проведенного нами анкетирования мы выяснили, что данный лекарственный препарат является одним из самых распространенных. 24% опрошенных принимают его при головных болях, 16% - при зубной боли, 18 %- при менструальной боли, 21,3% - при мышечной боли, 18,7 %- при болях в спине, ногах, суставах, 16% - при болях внутренних органов. Кроме того, 65,8% участников анкетирования предпочли бы использовать Нурофен для облегчения болей у детей. Препарат, содержащий ибупрофен и кодеин, может оказаться эффективным в устранении боли при мигрени, гриппе, проблемах с позвоночным столбом, а также дискомфорте в суставах и мышцах. Важно помнить, что данное лекарство противопоказано для пациентов, которые не достигли двенадцатилетнего возраста.

Ибупрофен

По результатам анкетирования, мы выяснили, что 36% опрошенных используют ибупрофен. 8 % предпочитает его при головных болях, 10, 7 % - при болях в спине, ногах, суставах. Для устранения боли у детей его используют 16,4% анкетированных, 9,3% считают его наиболее эффективным обезболивающим препаратом.

Этот препарат имеет анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие за счет ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что приводит к уменьшению синтеза простагландинов. Его применяют при различных воспалительных и дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, включая ревматоидный артрит, остеоартроз, псориатический артрит и другие.

Противопоказаниями будут являться язвенные заболевания ЖКТ, бронхиальная астма, некоторые кровотечения и другие состояния.

Среди побочных эффектов выделяют гастропатию, сухость слизистой оболочки и другие, особенно при его применении у детей. [3]

Аспирин

Результаты анкетирования показали, что аспирин считается одним из наименее эффективных и популярных обезболивающих препаратов. Лишь 12% опрошенных используют его в повседневной жизни.

Этот препарат обладает ярко выраженными анальгезирующими свойствами, однако его редко применение в качестве обезболивающего из-за потенциального негативного воздействия больших доз ацетилсалициловой кислоты на слизистую оболочку пищеварительной системы. В настоящее время ацетилсалициловая кислота (АСК) широко применяется как лекарственное средство с выраженными противовоспалительными, жаропонижающими и обезболивающими свойствами. Кроме того, она используется в качестве антиагреганта для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. [4]

Пенталгин

Данный лекарственный препарат 20% опрошенных считают наиболее эффективным, а 45,3% используют в повседневной жизни, 21,3 % предпочитают использовать его при головных

болях, 16,4 % при менструальной боли, 12% при мышечной, 24% при болях внутренних органов.

Препарат является универсальным обезболивающим средством, которое помогает справиться с различными видами боли, включая головные, мышечные, суставные, менструальные, зубные и другие виды боли.

Благодаря своему составу и патентованным компонентам, Пенталгин обладает универсальным анальгетическим действием и может применяться при различных причинах болевого синдрома. Препарат показан при различных состояниях, таких как боли в суставах, мышцах, головные боли, невралгии, зубные боли, спазмы гладкой мускулатуры и другие. [5]

Кеторол

В результате опроса было установлено, что 24% участников анкетирования считают данный медикамент наиболее эффективным. Из них 26,7% используют его для уменьшения зубной боли, 16,4% - для облегчения менструальной боли, и 12% - для снятия болей внутренних органов. Препарат не взаимодействует с другими лекарственными средствами, что является важным аспектом для лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями. Эффективность и безопасность препарата Кеторол подтверждены многочисленными исследованиями, в которых он сравнивался с плацебо и другими препаратами. Кеторол показывает высокую клиническую эффективность в уменьшении боли, не уступая по силе действия анальгетикам-опиоидам, и при этом обладает благоприятным профилем безопасности. Это делает его широко используемым средством для облегчения различных видов боли, включая зубную боль. Существуют следующие противопоказания к применению: повышенная чувствительность к препарату, аллергические реакции, геморрагические нарушения, тромбоцитопения, язва желудка, нарушения функции печени и почек, а также другие состояния. [6]

Нимесил

По результатам анкетирования на удалось выяснить, что 54,7% опрошенных используют данный лекарственный препарат, а 21,3% считают его наиболее эффективным. 32% предпочитают его при зубной боли, 20% при мышечной боли, а 28% при болях в суставах.

Этот препарат ингибирует ЦОГ-2 и применяется для симптоматического лечения острой боли, включая боль в спине, пояснице, травмы, растяжения связок, бурситы, зубную боль, а также для лечения остеоартроза, альгодисменореи и других состояний.

Противопоказаниями к применению нимесулида будут: сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания и детский возраст до 12 лет.

Побочные эффекты: угнетение костного мозга, зуд, сыпь, усиление потоотделения и повышение уровня печеночных трансаминаз. [7]

Заключение

Из опроса было установлено, что самыми часто используемыми препаратами являются нурофен и нимесил. При этом самым эффективным из предложенных обезболивающих препаратов люди отмечали кеторол (24%), а за нурофен и нимесил проголосовали 21% и 20% соответственно. Нурофен и ибупрофен имеют в своем составе одно и то же действующее вещество, но при этом эффективным ибупрофен считают лишь 9,3% людей, что значительно меньше, чем у нурофена. Наименее эффективным анальгетиком был выбран аспирин, ему отдали голоса 45% людей.

Среди обезболивающих препаратов для устранения головной и мышечной боли самым эффективным был выбран нурофен. Для избавления от зубной боли и боли в спине, ногах и суставах предпочитают нимесил. Чтобы убрать менструальную боль люди в равном количестве (18%) выбирают пенталгин и нурофен, а для снятия боли внутренних органов спазмалгон.

1. Абдашимов, З. Б. Оптимизированный подход к выбору НПВС и анальгетиков у неврологических больных / З. Б. Абдашимов // Новый день в медицине. – 2021. – № 6(38). – С. 250-254

2. Скворцов, В. В. Современная НПВС-терапия хронического умеренного болевого синдрома / В. В. Скворцов, К. А. Дурноглазова, Ф. З. Тагиев // Аллея науки. – 2022. – Т. 1, № 10(73). – С. 336-340.
3. Пчелинцев, М. В. Клинико-фармакологические особенности различных форм оригинального ибупрофена при лечении заболеваний, проявляющихся болью / М. В. Пчелинцев // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 175-180. – DOI 10.26442/20751753.2021.2.200727
4. Григорьев, А. Г. Лабораторный эксперимент: Изучение аспирина / А. Г. Григорьев // Химия в школе. – 2022. – № 5. – С. 66-72.
5. Мещеряков, Ф. О. Определение лекарственных средств в медицинских препаратах / Ф. О. Мещеряков // Инновационные идеи молодых исследователей : Сборник научных статей по материалам XIII Международной научно-практической конференции, Уфа, 01 декабря 2023 года. – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью "Научно-издательский центр "Вестник науки", 2023. – С. 32-37.
6. Купирование болевого синдрома препаратом Кеторол Экспресс после стоматологических вмешательств, сопровождающихся травмой тканей / Е. Н. Анисимова, Н. Ю. Анисимова, Н. А. Рязанцев [и др.] // Стоматология. – 2020. – Т. 99, № 2. – С. 50-54. – DOI 10.17116/stomat20209902150
7. Погожева, Е. Ю. Проблемы терапии скелетно-мышечной боли: фокус на нимесулид / Е. Ю. Погожева, В. Н. Амирджанова, А. Е. Каратеев // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 74-78. – DOI 10.26442/20751753.2019.2.190265

Суховерхова К.М., Лунёва Е.А., Дядина К.С, Чечельницкая А.И.

Применение психотропных средств в качестве премедикации на стоматологическом приёме

*Воронежский государственный медицинский университет им.Н.Н.Бурденко
(Россия, Воронеж)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-626

Аннотация

Данная статья посвящена изучению психотропных препаратов, применяемых в качестве одной из ступеней премедикации на стоматологическом приеме. С данной целью назначаются средства, влияющие на психику пациента посредством изменения биохимических и энергетических процессов в центральной нервной системе. К таким средствам относятся транквилизаторы, наибольшее распространение из которых получили бензодиазепины. С механизмом действия, фармакокинетикой, нежелательными эффектами, а также режимами дозирования можно подробно ознакомиться в этой статье.

Ключевые слова : стоматология, премедикация, транквилизаторы, бензодиазепины.

Abstract

This article is devoted to the study of psychotropic drugs used as one of the stages of premedication at a dental appointment. For this purpose, drugs are prescribed that influence the patient's psyche by changing biochemical and energy processes in the central nervous system. These drugs include tranquilizers, the most common of which are benzodiazepines. The mechanism of action, pharmacokinetics, undesirable effects, as well as dosage regimens can be found in detail in this article.

Keywords : dentistry, premedication, tranquilizers, benzodiazepines.

Премедикация является неотъемлемой частью подготовки к выполнению стоматологических вмешательств. Премедикация - это медикаментозная подготовка пациента к манипуляциям, направленная на снижение страха, тревоги и психоэмоционального напряжения. С данной целью используются психотропные средства.

Психотропные вещества представляют собой лекарственные средства, которые воздействуют на психическое состояние человека. Они влияют на биохимические и электрические процессы в головном и спинном мозге, а также модулируют передачу нервных сигналов через нейромедиаторы, такие как норадреналин, ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота, дофамин, эндорфины, энкефалины и простагландины[1].

Психотропные препараты подразделяются на несколько категорий:

- 1) Психостимуляторы и антидепрессанты (психоаналептики), которые активизируют работу центральной нервной системы;
- 2) Транквилизаторы, седативные и нейролептические средства (психолептики), обладающие успокаивающим эффектом;
- 3) Психодизлептики (например, кетамин), вызывающие кратковременные психотические расстройства;
- 4) Нормотимики (такие как соли лития), используемые для предотвращения рецидивов психотических эпизодов.

Транквилизаторы (анксиолитики) - препараты, оказывающие минимальное подавляющее влияние на ЦНС, но при этом хорошо устраняющие чувство страха, напряженности и тревоги. Анксиолитики, ускоряющие наступление сна и увеличивающие его продолжительность называются гипнотиками, а препараты, не вызывающие снотворного эффекта, носят название дневных транквилизаторов [2].

В стоматологии транквилизаторы используются для снижения страха у пациентов перед процедурами, в составе общего обезболивания, для премедикации перед местной анестезией, а также для расслабления лицевых мышц и оказания неотложной помощи при припадках [1, 3].

Анксиолитики классифицируются по механизму действия на:

- агонисты бензодиазепиновых рецепторов (например, диазепам, нитразепам, феназепам);
- агонисты серотониновых рецепторов (такие как буспирон);
- вещества с различным механизмом действия (например, бенактизин).

Транквилизаторы также классифицируются по химической структуре на:

1. Бензодиазепины: включая диазепам, нитразепам, феназепам, оксазепам, флуниразепам;
2. Триазолобензодиазепины: такие как триазолам, алпразолам, мадизолам;
3. Производные дифенилметана: например, гидроксизин, бенактизин;
4. Гетероциклические соединения: бротизолам;
5. Гетероциклические производные пропандиола: зопиклон, золпидем, клонетизол, бусперон;
6. Вещества различного химического строения: фенибут [2].

Механизмы действия транквилизаторов:

- 1) Бензодиазепины взаимодействуют с бензодиазепиновыми рецепторами нейронов, усиливая реакцию ГАМКА-рецептора на гамма-аминомасляную кислоту, что ведет к усилению тормозящего эффекта медиатора на нервные импульсы в центральной нервной системе [2].
- 2) Гидроксизин и бенактизин влияют на холинергические системы мозга.
- 3) Фенибут стимулирует биоэнергетические процессы в головном мозге, воздействуя на ГАМК-рецепторы и улучшая передачу нервных импульсов [4].
- 4) Гетероциклические производные пропандиола мало влияют на холинергические и бензодиазепиновые рецепторы.

Некоторые анксиолитики блокируют передачу нервных импульсов через интернейроны, а также полисинаптические рефлексы и проведение импульсов в нейромышечных синапсах, что приводит к миорелаксации [1, 4].

Основные фармакологические эффекты транквилизаторов: □

- Седативное действие выражается в уменьшении реакции на раздражители и снижении активности и мыслительных процессов;
- Успокоительное действие проявляется в уменьшении страха, напряжения и тревожности; □
- Миорелаксация полезна при общей анестезии и спазмах мышц, но иногда может вызывать побочные эффекты в виде чувства слабости и усталости; □

- Снотворное действие заключается в сокращении времени засыпания, уменьшении количества пробуждений и увеличении длительности сна.
- Вегетостабилизирующий эффект стабилизирует деятельность вегетативной нервной системы для уменьшения тревоги и гипоталамических кризов.
- Противосудорожный эффект обусловлен подавлением судорожной активности центральной нервной системы [2,5].

При обезболивании транквилизаторы оказывают следующие эффекты:

- потенцирование действия как ненаркотических, так и наркотических анальгетиков;
- амнестический эффект [5].

Фармакокинетика. Бензодиазепины хорошо поглощаются из ЖКТ, пик концентрации в кровотоке достигается через 1-4 часа. При внутривенном введении лоразепам быстро всасывается, а биодоступность диазепама очень низкая. Поглощение лекарств значительно зависит от их липофильности. Менее липофильные лоразепам и хлордиазепоксид всасываются медленнее, но имеют более длительный эффект по сравнению с более липофильным диазепамом. Бензодиазепины связываются с белками плазмы на 60-99%. Эти препараты проходят через плацентарный барьер. Бензодиазепины метаболизируются в печени, окисляются микросомальными ферментами, затем инактивируются и удаляются из организма с мочой и в некоторой степени с калом в виде глюкуроноидов [2].

Нежелательные эффекты анксиолитиков:

- 1) Седативный эффект: слабость, утомляемость, снижение концентрации внимания, расстройства памяти и депрессия.
- 2) Кардиодепрессивный эффект, обусловленный ингибированием сосудодвигательного центра: артериальная гипотензия, снижение сократимости миокарда и сосудистого тонуса, брадикардия, остановка сердца.
- 3) Угнетение дыхания, обусловленное снижением чувствительности дыхательного центра к углекислому газу и миорелаксантным действием.
- 4) Толерантность при длительном применении.
- 5) Местнораздражающий эффект при парентеральном введении.
- 6) Синдром отмены [6].

Взаимодействие седативных препаратов:

1. Комбинированное использование транквилизаторов с анестетиками, опиоидными обезболивающими, антидепрессантами, нейролептиками или алкоголем приводит к повышению седативного действия.
2. Сочетание транквилизаторов с гипотензивными препаратами усиливает снижение артериального давления.
3. При совместном применении диазепама с изониазидом, эритромицином, циметидином или омепразолом происходит замедление метаболизма и повышение уровня диазепама в кровотоке.
4. Совместное использование диазепама и рифампицина приводит к ускорению метаболизма диазепама [2].

Ограничения применения анксиолитиков:

- аллергические реакции,
- шоковые состояния, кома,
- нарушения работы печени или почек,
- закрытоугольная глаукома,
- интоксикации,
- миастения,
- атаксия,
- сердечная или дыхательная недостаточность,

- беременность (увеличивается вероятность врожденных дефектов), период лактации,
- возраст младенца менее 5 недель.

С осторожностью применять у:

- пожилых и старых людей,
- детей,
- пациентов с обструктивными заболеваниями легких,
- людей, злоупотребляющих алкоголем, психотропными веществами,
- пациентов с гипопротеинемией.

Транквилизаторы противопоказаны людям, чья деятельность связана с вождением автомобиля и требует повышенной концентрации внимания.

Диазепам назначается внутрь за 30-60 минут до совершения манипуляций в дозировке 5-10 мг. В случаях сложных терапевтических и хирургических процедур, препарат вводится внутривенно с медленной скоростью в количестве от 20 до 30 мг. Дозирование для детей осуществляется по принципу: 1 мг на каждый год жизни. Во время судорожного припадка препарат вводится внутривенно в диапазоне от 10 до 20 мг, с возможностью повторного введения через 30-60 минут при необходимости [2, 4].

Лоразепам в качестве премедикации принимается за 60 минут до вмешательства внутрь в дозе 2 мг. Является препаратом выбора у пациентов с нарушением функции почек.

Мидазолам используется для премедикации за 30-40 минут до начала манипуляций, принимается перорально в дозе 15 мг или вводится внутримышечно в количестве от 1 до 15 мг за 20-30 минут до процедуры. Для детей дозировка составляет 0,15-0,2 мг/кг. Препарат может быть частью комплексного обезболивания [2].

Оксазепам принимается перорально в дозе от 5 до 10 мг за 30-40 минут до начала вмешательства. Следует быть осторожным при назначении пациентам с гипотонией [2, 3].

Феназепам проявляет сильное седативное и успокаивающее действие. Принимается перорально за 40-60 минут до манипуляций в дозе 0,5-1 мг. В качестве премедикации может назначаться внутримышечно либо внутривенно струйно или капельно в дозе 0,5-1 мг. Для пожилых пациентов дозировка уменьшается в 2 раза [2, 6].

Хлордиазепоксид принимается внутрь за 40-60 минут перед вмешательством в дозировке 5-10 мг.

Флумазенил - антагонист бензодиазепинов. Применяется при передозировке бензодиазепинов. Внутривенное введение начинается с дозы 0,2 мг в течение 15 секунд, затем продолжается по 0,1 мг в минуту, с максимальной дозой 1 мг, так как эффект наступает быстро, но длится непродолжительно, в то время как период действия бензодиазепинов значительно длиннее. В течение суток после приема препарата рекомендуется избегать деятельности, требующей высокой концентрации внимания [2].

Таким образом, понимание свойств психотропных препаратов, а также индивидуальный подбор средства и метода его введения с учетом состояния пациента и истории болезни способствует достижению максимальной эффективности проводимых процедур при минимальном риске осложнений.

1. Гогаева, Л. О. Премедикация в стоматологии / Л. О. Гогаева, А. О. Бибоева // Научный Лидер. – 2023. – № 53(98). – С. 50-52. – EDN QQMQL.
2. Симонова, Д. В. Препараты бензодиазепинового ряда как средство премедикации в стоматологии у разных возрастных групп / Д. В. Симонова // Молодежная наука и современность : материалы 88 Международной научной конференции студентов и молодых ученых: в 4 т., Курск, 20–21 апреля 2023 года. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2023. – С. 43-46. – EDN OMSYUN.
3. Патент № 2670205 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/4425, А61К 31/4965, А61Р 25/20. Способ премедикации больных с нарушениями ритма сердца при стоматологическом вмешательстве : № 2017143445 : заявл. 12.12.2017 : опубл. 19.10.2018 / Е. М. Зайнетдинов, А. М. Сипкин, В. Е. Зайнетдинова ; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский

областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского" (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского). – EDN ZEBWER.

4. Халматова, М. А. Проблема премедикации перед стоматологическим вмешательством с учетом психоэмоционального состояния пациента / М. А. Халматова, Ш. Д. Ахтамов // *Stomatologiya*. – 2018. – № 2. – С. 72-74. – EDN PPLQRZ.
 5. Киргуева, Д. В. Премедикация как один из этапов стоматологического лечения / Д. В. Киргуева, А. С. Джигкаев // *Трибуна ученого*. – 2023. – № 1. – С. 189-191. – EDN EQRZFO.
 6. Роль премедикации и психотерапевтической подготовки в профилактике психогенных реакций пациента на стоматологическом ортопедическом приеме / А. А. Бизяев, В. В. Коннов, Д. Н. Масленников [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 3. – С. 107. – EDN WXJAVT.
-

РАЗДЕЛ XVII. ПИЩЕВАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ

Кизимов А. П.

Роль ферментации в производстве пищевых продуктов из отходов рыбоперерабатывающей отрасли.

Донской государственный технический университет
(Россия, Ростов-на-Дону)

doi: 10.18411/trnio-06-2024-627

Научный руководитель: Кротова О. Е.

Аннотация

Статья рассматривает значимость ферментации в переработке отходов рыбоперерабатывающей отрасли с целью производства пищевых продуктов. В контексте растущего интереса к устойчивому развитию и борьбе с пищевыми отходами, ферментация представляет собой перспективный подход к повышению эффективности использования сырья и созданию добавленной стоимости. Статья обсуждает различные аспекты ферментации, включая выбор оптимальных ферментов, оптимизацию процессов исходного сырья, а также технологические и экономические аспекты производства пищевых продуктов из отходов рыбоперерабатывающей отрасли. Представленный обзор исследований и практических примеров подчеркивает важность ферментации в создании инновационных и устойчивых решений в области производства пищевых продуктов из рыбных отходов.

Ключевые слова: : ферментация, рабы, отходы, субпродукты рыбы, гидролиз.

Abstract

The article examines the importance of fermentation in the processing of waste from the fish processing industry for the purpose of food production. In the context of the growing interest in sustainable development and food waste management, fermentation represents a promising approach to improving the efficiency of raw materials and creating added value. The article discusses various aspects of fermentation, including the selection of optimal enzymes, optimization of feedstock processes, as well as technological and economic aspects of food production from fish processing industry waste. The presented review of research and practical examples highlights the importance of fermentation in creating innovative and sustainable solutions in the field of food production from fish waste.

Keywords: : fermentation, slaves, waste, fish by-products, hydrolysis

Ферментация играет ключевую роль в пищевой промышленности, представляя собой важный процесс обработки сырья, направленный на улучшение пищевых свойств и продления срока годности различных продуктов. Одним из важных направлений применения ферментации является производство продуктов из рыбы и морепродуктов. Рыба и морепродукты являются ценным источником белка, незаменимых жирных кислот, витаминов и минералов, однако их чрезмерное потребление в сыром виде может быть связано с определенными рисками для здоровья, такими как инфекции и интоксикации, а также недостаточным сроком годности.

Ферментация в производстве рыбных продуктов представляет собой процесс, при котором энзимы или микроорганизмы разлагают белки, жиры и углеводы, что приводит к изменению структуры и свойств сырья, а также улучшению его хранения и потребительских характеристик. Этот процесс может осуществляться как естественно, так и с использованием добавленных ферментов или микроорганизмов.

Ферментация является традиционным методом консервирования пищевых продуктов и широко используется для повышения безопасности пищевых продуктов, срока годности, органолептических и питательных свойств. Ферментированная рыба производится и потребляется в разных частях мира и является неотъемлемой частью многих пищевых культур. Кроме того, ферментированная рыба является источником интересных микробов и важной отраслью промышленности во многих странах, в том числе и в Российской Федерации [1]. Добыча рыбы по основным видам в РФ представлен на рисунке 1.

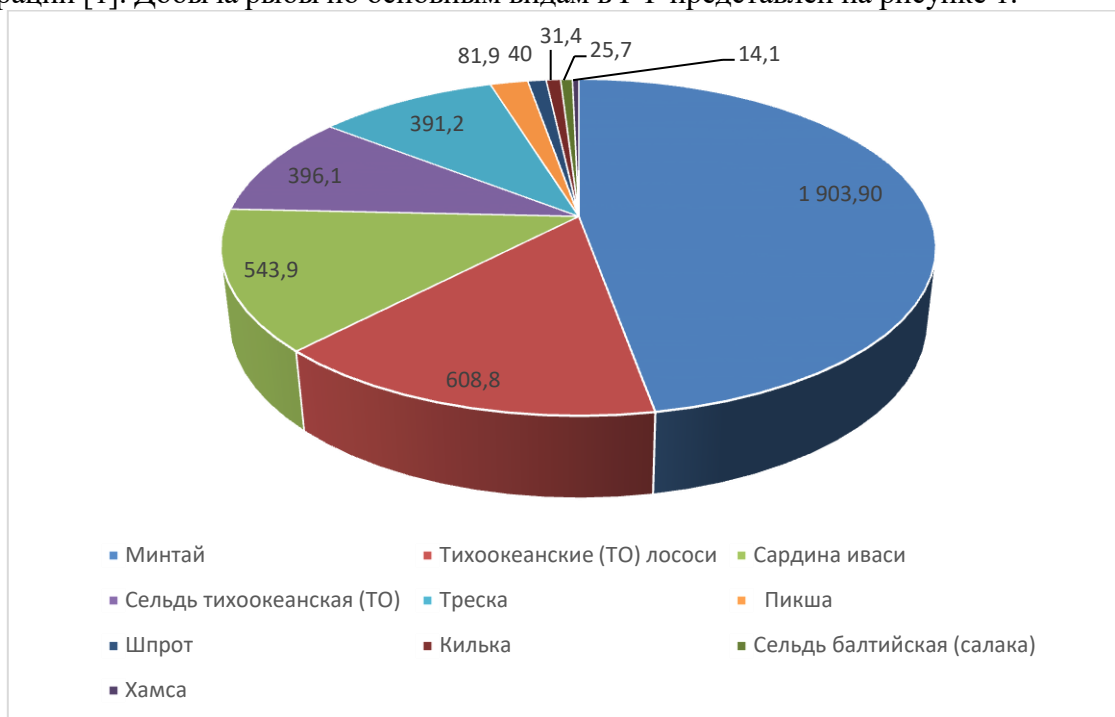


Рисунок 1. Добыча рыбы по видам в РФ за 2023 г (тыс. тонн)

Стоит отметить, что практически вся добываемая рыба идет на консервирование. Объем производства рыбной продукции за 2023 вырос на 10,4% по сравнению с аналогичным периодом прошлого года – до 3,4 млн тонн, по данным Росстата [2]. Причем доля производства консервированной рыбы в Российской Федерации занимает второе место за 2023 год, о чем свидетельствует график на рисунке 2.

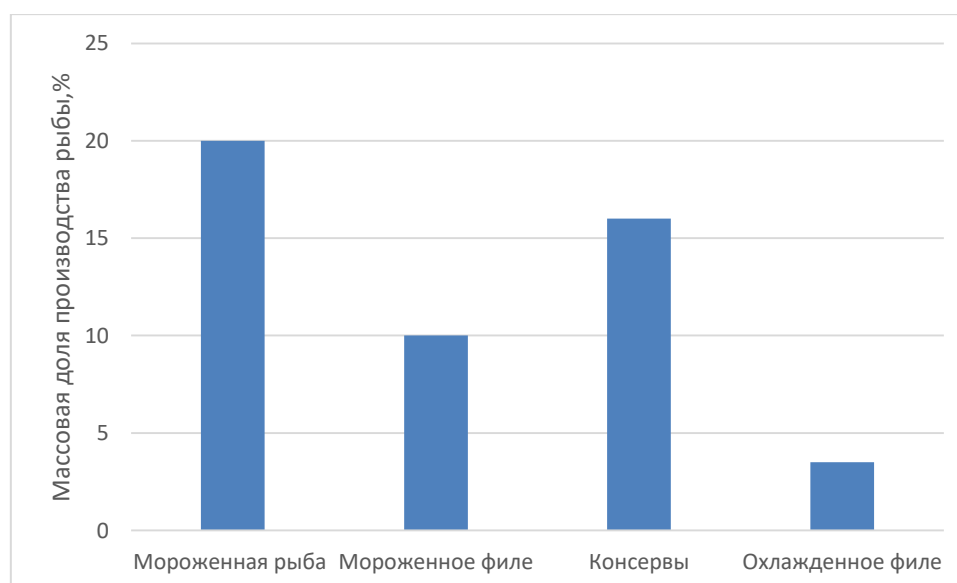


Рисунок 2. Динамика производства по сегментам рынка.

В процессе переработки рыбы, получают отходы (побочный продукт), которые не менее ценны чем сама рыба. Побочные продукты могут составлять значительную часть общего веса рыбы, что подразумевает, что с ростом мирового спроса на рыбу увеличивается и производство этих побочных продуктов. Извлечение из этих побочных продуктов, полученных после обработки рыбы, предлагает разнообразный ассортимент высококачественных соединений, пригодных для употребления человеком. Среди этих соединений белки, аминокислоты, масло, коллаген и желатин выделяются, имея значительную добавленную стоимость благодаря своему потенциалу повысить ценность рыбных отходов.

Так же рыбные субпродукты, такие как рыбные кости, желудки, кишечник и головы, представляют собой значительный ресурс, который требует эффективной переработки для минимизации отходов в рыбоперерабатывающей промышленности. Так как значительная часть идет на производство рыбной муки, белковых кормовых концентратов, БАД (омега-3 жирные кислоты, витамины и минералы), удобрение и даже биотопливо, и получается путем ферментации. Еще одно не мало важное применение рыбных субпродуктов - получение ферментов. Основной группой морских ферментов являются протеазы, которые имеют важное коммерческое применение. Эффективное использование рыбных субпродуктов не только сокращает отходы в промышленности, но и создает дополнительные ресурсы для различных отраслей, способствуя устойчивому развитию и экономическому росту.

Ферментация рыбных субпродуктов представляет собой актуальное и перспективное направление в контексте разработки устойчивых методов переработки и использования рыбоперерабатывающих отходов.

Процесс ферментации способствует образованию более усваиваемых белков за счет их гидролиза и распада на более короткие пептиды и аминокислоты [3]. Некоторые из основных преимуществ ферментации включают повышение эффективности антиоксидантных пептидов, которые взаимодействуют с глутатионом (GSH), обеспечивая защиту от повреждений, связанных с использованием ферментации. Ферментация представляет собой безопасный, экологически чистый и прибыльный метод, позволяющий получить широкий спектр соединений, включая биоактивные пептиды или ароматические соединения. До настоящего времени предпочтительным методом получения пептидов в промышленности было использование кислот или щелочей для ускорения гидролиза белка, главным образом из-за их простоты и низкой стоимости, поэтому ферментация может представлять собой значимый инструмент для улучшения питательных характеристик рыбных продуктов, используемых в качестве источника белка в кормах [4]. Кроме того, благодаря ферментации качество масла, получаемого из рыбных отходов, улучшается по сравнению с обработкой муравьиной кислотой [5]. Различные способы использования ферментации для повышения ценности рыбных субпродуктов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Соединения, полученные в результате ферментации рыбных побочных продуктов, и микроорганизмы, используемые в процессе переработки.

Сырье (рыба)	Микроорганизмы для ферментации	Соединения с высокой добавленной стоимостью
Рыбный соус (гольяны / карпы)	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Пептидный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы
Филейная часть (морской окунь)	<i>Lactobacillus reuteri</i>	Реутерин (консервант)
Мышцы (треска)	<i>Lactobacillus curvatus</i> и <i>Enterococcus faecium</i>	Соединения консервантов
Рыбный соус (субпродукты)	<i>Aspergillus oryzae</i>	Антиоксидантные пептиды (консерванты)
Кожа (тюрбо)		Антиоксидантные пептиды (консерванты)
Головы (карпы)	<i>Lactic acid bacteria</i>	Антиоксидантные пептиды (консерванты)
Голова, кожа,	<i>A. oryzae</i> и <i>Aspergillus niger</i>	Глутаминовая кислота, 2-

внутренности, плавники (пресноводная рыба)		метилбутанал, 3-метилбутанал (ароматизирующие соединения)
Рыбный соус (с анчоусами)	<i>A. oryzae</i>	Вкусовые добавки
Рыбный соус (толстолобик)	<i>A. oryzae</i>	Вкусовые добавки
Кожа, внутренние органы и мышцы (сардина, окунь, радужная форель, атлантический лосось)	<i>Lactic acid bacteria</i>	Бактерицины
Кожа, голова, каркас и потроха морского окуня	<i>Lb. plantarum, Pediococcus acidilactici, Lactobacillus brevis, Enterococcus gallinarum u Streptococcus spp.</i>	Масло
Колочки (белый амур)	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	Кальций
Чешуя и кишечник	<i>Bacillus subtilis</i>	Биопластик
Рыбные отходы (сом и тилапия)	<i>Lactobacillus pentosus</i>	Молочная кислота

Так же стоит отметить, что при производстве ферментированных рыбных продуктов, таких как маринованная форель или копченая форель, молочнокислые бактерии могут использоваться для придания продукту характерного вкуса и аромата.

Ферментация для получения биоактивных пептидов

Ферментация является эффективным методом получения биоактивных пептидов из рыбных субпродуктов. Биологически активные пептиды, состоящие из от 2 до 20 аминокислотных остатков, обладают специфической функцией и могут приносить пользу для здоровья, включая антигипертензивные, противоопухолевые и антиоксидантные свойства. Хотя эти пептиды не проявляют активность в исходном белке, они могут выполнять различные физиологические функции после гидролиза. Физиологическая активность биоактивных пептидов зависит от их аминокислотной последовательности, типа и длины цепи, и они могут проявлять разнообразные биологические эффекты. [6] О чем свидетельствуют исследования, проведенные Ю. Фу, М. Теркильдсен, Р.Э. Алуко, Р. Ламетш в 2018 году на базе Копенгагенского университета. В этой работе были обобщены основные подходы к получению коллагеновых пептидов с широким спектром биоактивности, включая антигипертензивную, антиоксидантную и противодиабетическую активность, а также благотворное влияние на здоровье костей, суставов и кожи. Были рассмотрены биологические возможности коллагеновых пептидов и их биодоступность.

Исследования показывают, что ферментация внутренностей тунца приводит к образованию пептидов-ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, что может быть полезно для контроля артериального давления [7,8]. Другие исследования демонстрируют, что пептиды, полученные из ферментированного рыбного соуса, могут помочь снизить уровень холестерина в крови. [9,10] Биологическая активность биоактивных пептидов, полученных из рыбных субпродуктов путем ферментации, часто связана как с их антиоксидантными, так и с биоцидными функциями.

Ферментация с помощью молочнокислых бактерий

В течение столетий ферментация с использованием молочнокислых бактерий находила широкое применение в приготовлении рыбы и других морепродуктов с целью улучшения их сохранности. Этот метод стал одним из основных способов улучшения качества пищевых продуктов, позволяя предотвращать размножение микробов и, следовательно, продлевать срок их годности. Молочнокислые бактерии играют важную роль в этом процессе, так как они вырабатывают антимикробные вещества, которые препятствуют распространению патогенных микроорганизмов или микроорганизмов, вызывающих порчу пищи.

Например, антимикробное вещество, выделенное из фермента штамма *Lactobacillus plantarum*, применяется в качестве пищевой добавки для повышения сохранности пищевых продуктов. Другой пример - ферментация глицерина на поверхности филе рыбы для получения реутерина, который обладает антибактериальными свойствами и предотвращает заражение микроорганизмами.[11]

Однако, в случае рыбных субпродуктов, их чаще используют для получения антиоксидантных соединений. Например, биоактивные пептиды были получены из ферментированного соуса из рыбных субпродуктов. В исследованиях ряда ученых [12] антиоксидантные пептиды были получены после ферментации рыбных голов с использованием молочнокислых бактерий.

Ферментация способствующая улучшению вкуса пищи

Продукты на основе ферментированной рыбы часто обладают характерным вкусом "умами", который связан с высоким содержанием глутаминовой и аспарагиновой кислот. Исследование [13,14,15] показало, что после ферментации рыбного соуса, приготовленного из побочных продуктов пресноводной рыбы, содержание глутаминовой кислоты увеличивается, а также обнаруживается присутствие других летучих ароматизирующих соединений, таких как альдегиды 2-метилбутаналь и 3-метилбутаналь. Эти компоненты способствуют характерному вкусу и аромату ферментированных рыбных соусов.

Роль ферментации рыбных отходов для повышения безопасности пищевых продуктов

Исследования проведенные рядом ученых на протяжении 5 лет [16,17,18] указывают на то, что рыба, особенно крупные плотоядные виды, может эффективно поглощать загрязняющие окружающую среду вещества, такие как ртуть и ДДТ. Однако, рыба, выращиваемая во внутренних рыбоводных прудах, как правило, содержит более низкие уровни загрязняющих веществ из-за менее сложных трофических уровней и коротких периодов выращивания. Несмотря на это, потребление зараженной рыбы становится проблемой общественного здравоохранения.

Другие виды применения ферментированных рыбных субпродуктов

В области ферментации рыбных субпродуктов наблюдаются несколько последних тенденций и инноваций, направленных на улучшение процессов и получение более ценных продуктов. Так, например, исследования по внедрению новых ферментов и комбинаций ферментов для более эффективного и управляемого процесса гидролиза белка. Ученые технологического университета Малайзии [19] исследовало использование комбинации протеаз для гидролиза белка в рыбных субпродуктах с целью получения более ценных пептидов.

Внедрение новых технологий, таких как ультразвуковая обработка или плазменная обработка, для ускорения процесса ферментации и улучшения качества получаемых продуктов, было исследовано для получения более активных антиоксидантных пептидов из рыбных субпродуктов. [20]. Ультразвук демонстрирует различные ключевые характеристики, такие как повышенная эффективность процесса, эффективная инактивация микроорганизмов, улучшенное качество, минимизация технологических этапов, сохранение желаемых показателей качества, таких как текстура, питательность, органолептические свойства, неизменными наряду с увеличенным сроком хранения.

Проблемы, связанные с ферментацией рыбных продуктов

Хотя ферментация рыбных продуктов может быть эффективным методом для улучшения их качества и функциональности, она также может столкнуться с такими проблемами как:

- Загрязнение и ухудшение качество сырья;
- Непредсказуемость процесса;
- Риск микробного загрязнения;
- Потеря биологически активных веществ;
- Технологические ограничения.

Решение этих проблем требует тщательного контроля процесса ферментации, использования высококачественного сырья, оптимизации условий ферментации и разработки технологических методов для преодоления технических ограничений.

Перспективы развития и исследований в области ферментации рыбных продуктов.

За последние пять лет наблюдались значительные перспективы развития исследований в области ферментации рыбных продуктов, особенно с учетом растущего интереса к здоровому питанию и инновационным технологиям в пищевой промышленности. Ключевые направления исследований заключается в использовании пробиотиков и пребиотиков. Исследователи активно изучают потенциал пробиотических и пребиотических культур для ферментации рыбных продуктов. Например, исследование Михаэля Бокса и соавторов (2020) показало, что применение пробиотических культур может улучшить качество рыбных продуктов и повысить их функциональные свойства.

Помимо этого проводились исследования по изучению метагеномики и микробиомы. С использованием современных методов метагеномики и анализа микробиомов исследователи обнаруживают новые микроорганизмы, способные к ферментации рыбных продуктов. Исследование Кима и соавторов (2021) обсуждает микробиоту морской рыбы и ее потенциал в процессе ферментации.

Исследования в области нанотехнологий также предлагают новые подходы к ферментации рыбных продуктов. Например, исследование Чжана и соавторов (2018) описывает применение наночастиц для улучшения эффективности ферментации рыбного мяса. Эти работы исследуют различные аспекты ферментации рыбных продуктов, от новых технологий и ферментов до использования микробиомов, что позволяет расширить наши знания и оптимизировать процессы производства более здоровых и функциональных рыбных продуктов.

Заключение

Ферментация играет существенную роль в улучшении пищевых свойств рыбных и морепродуктов за счет различных биохимических процессов. Таких как протеолиз, декомпозицию липидов и уменьшение содержания аммиака.

Неоценима роль использования микроорганизмов, таких как молочнокислые бактерии, для ферментации рыбы. Этот процесс не только снижает риск порчи за счет конкуренции за питательные вещества с патогенными микроорганизмами, но и способствует образованию полезных метаболитов, таких как органические кислоты, что улучшает сохранность продукта и его органолептические свойства.

Однако, вызовы включают необходимость оптимизации условий ферментации для каждого вида рыбы и морепродуктов, а также исследование влияния ферментации на безопасность пищевых продуктов. Например, неконтролируемая ферментация может привести к образованию токсичных соединений, таких как биогенные амины, что может угрожать здоровью потребителей. Поэтому, будущие исследования должны сосредоточиться на разработке методов контроля процессов ферментации, а также на оптимизации условий ферментации с целью обеспечения максимального улучшения пищевых свойств продуктов при минимальном риске для здоровья.

1. Zang, J., Xu, Y., Xia, W., & Regenstein, J. M. (2020). Quality, functionality, and microbiology of fermented fish: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(7), 1228–1242. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1565491>
2. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/>. Дата обращения 18.04.2024.
3. Francisco J Marti-Quijal, Fabienne Remize, Giuseppe Meca, Emilia Ferrer, María-José Ruiz, Francisco J Barba, Fermentation in fish and by-products processing: an overview of current research and future prospects, *Current Opinion in Food Science*.- Volume 31.-2020.-Pages 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.08.001>.
4. Suresh, P.V., Kudre, T.G., Johny, L.C. (2018). Sustainable Valorization of Seafood Processing By-Product/Discard. In: Singhania, R., Agarwal, R., Kumar, R., Sukumaran, R. (eds) *Waste to Wealth. Energy, Environment, and Sustainability*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7431-8_7

5. José Antonio Vázquez, Jesus Valcarcel, Maria Sapatinha, Narcisa M. Bandarra, Rogério Mendes, Carla Pires, Effect of the season on the production and chemical properties of fish protein hydrolysates and high-quality oils obtained from gurnard (*Trigla* spp.) by-products, *LWT*, 10.1016/j.lwt.-2023.-Vol.114576.- P.177.
6. Y. Fu, M. Therkildsen, R.E. Aluko, R. Lametsch Exploration of collagen recovered from animal by-products as a precursor of bioactive peptides: successes and challenges *Crit Rev Food Sci Nutr.*- Vol.59 .- 2019.- pp. 2011-2027.
7. Bhandari, D., Rafiq, S., Gat, Y. et al. A Review on Bioactive Peptides: Physiological Functions, Bioavailability and Safety. *Int J Pept Res Ther* - 2020.- Vol.26.- pp 139–150. <https://doi.org/10.1007/s10989-019-09823-5>
8. Кан, Н. Дж., Джин, Х. С., Ли, С. Е., Ким, Х. Дж., Кох, Х., и Ли, Д.У. Новые подходы к открытию и оценке биоактивных пептидов из природных ресурсов. Критические обзоры в области науки и техники об окружающей среде.- 2020.-№ 50(1).- с.72-103. <https://doi.org/10.1080/10643389.2019.1619376>
9. Rinto, R. Nopianti, Herpandi, S. Oktaviani Fractionation of anticholesterol bioactive compounds from Bekasam (Indonesian fermented fish product) *Pertanika J Trop Agric Sci.*- 2017.- Vol.40.- pp. 399-406
10. G. Amagliani, E. Omiccioli, G. Brandi, I.J. Bruce, M. Magnani, A multiplex magnetic capture hybridisation and multiplex Real-Time PCR protocol for pathogen detection in seafood, *Food Microbiology.*- Volume 27.- Issue 5.- 2010.- Pages 580-585. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2010.01.007>.
11. Rismayani Miftahul Ilmi, Nani Mariati Thamrin, Andi Hasizah, Flavour Characteristics and Amino Acid Contents of Fish Sauce Produced from Various Raw Materials: Mini Review, *BIO Web of Conferences*, 10.1051/bioconf/- 96-2024.-01007.
12. J. Sun, X. Yu, B. Fang, L. Ma, C. Xue, Z. Zhang, X. Mao Effect of fermentation by *Aspergillus oryzae* on the biochemical and sensory properties of anchovy (*Engraulis japonicus*) fish sauce *Int J Food Sci Technol.*- 2016.- Vol.51.-pp. 133-141.
13. aeowalee Choksawangkarn, Susanee Phiphattananukoon, Janthima Jaresitthikunchai, Sittiruk Roytrakul, Antioxidative peptides from fish sauce by-product: Isolation and characterization, *Agriculture and Natural Resources*, 2018.- Volume 52.- Issue 5.-Pages 460-466. <https://doi.org/10.1016/j.anres.2018.11.001>.
14. Ким Х. Дж., Кан С.Г., Джайсвал Л. и др. Идентификация четырех новых пептидов, ингибирующих ангиотензин I-превращающий фермент, из ферментированного анчоусного соуса. Приложение *Biol Chem* .- 2016.- № 59.- с. 25-31. <https://doi.org/10.1007/s13765-015-0129-4>.
15. Waewalee Choksawangkarn, Susanee Phiphattananukoon, Janthima Jaresitthikunchai, Sittiruk Roytrakul, Antioxidative peptides from fish sauce by-product: Isolation and characterization,
16. *Agriculture and Natural Resources.*- 2018.- Volume 52.- Issue 5.-2018.-Pages 460-466. <https://doi.org/10.1016/j.anres.2018.11.001>.
17. Ming-Hung Wong, Wing-Yin Mo, Wai-Ming Choi, Zhang Cheng, Yu-Bon Man, Recycle food wastes into high quality fish feeds for safe and quality fish production, *Environmental Pollution*, Volume 219.-2020.- Pages 631-638. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.06.035>.
18. Yash Raj Rastogi, Rahul Thakur, Priyanka Thakur, Amit Mittal, Sasanka Chakrabarti, Samarjeet Singh Siwal, Vijay Kumar Thakur, Reena V. Saini, Adesh K. Saini, Food fermentation – Significance to public health and sustainability challenges of modern diet and food systems, *International Journal of Food Microbiology.*- 2022.-Volume 371.- 109666.-<https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2022.109666>.
19. Чан, S.X.Y.; Фитри, N.; Мио Асни, N.S.; Саюти, N.H.; Азлан, Великобритания; Кади, W.S.M.; Давуд, E.A.D.; Камаль, N.; Сарьян, M.N.; Мохд Лазалдин, M.A.; и др. Всеобъемлющий обзор с будущей информацией о переработке и безопасности ферментированной рыбы и связанных с ней изменениях. *Продукты* .-2023.- №12.- с. 558. <https://doi.org/10.3390/foods12030558>
20. . Sireesha, N.A. Nanje Gowda, Vivek Kambhampati, Ultrasonication in seafood processing and preservation: a comprehensive review, *Applied Food Research*, Volume 2, Issue 2, 2022, 100208. <https://doi.org/10.1016/j.afres.2022.100208>.

Мухаметшина И.И., Апокина К.В.

Перспектива развития рынка без сахарной продукции

*Уфимский Университет Науки и Технологий
(Россия, Уфа)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-628

Аннотация

В наше время человек не задумывается сколько в день потребляет сахара, и насколько сильно он вредит здоровью. На прилавках магазина сложно найти товар без сахара, почти невозможно. Если обратить внимание на состав продуктов на прилавках магазина, можно убедиться, что почти каждый товар содержит сахар в том или ином виде.

Ключевые слова: сахар, сахарозаменитель, влияние сахара на организм, продажа товаров, развитие сферы экономики.

Abstract

Nowadays, a person does not think about how much sugar he consumes per day, and how much he harms his health. It is difficult to find goods without sugar on store shelves, it is almost impossible. If you pay attention to the composition of the products on the shelves of the store, you can make sure that almost every product contains sugar in one form or another.

Keywords: sugar, sugar substitute, influence of sugar on an organism, sale of goods, development of sphere of economy.

Из-за большого потребления сахара, все больше людей стало страдать ожирением, диабетом, аллергией и это еще не весь список. Число людей пострадавших от сахара очень велико, оно возрастает с каждым годом. Наблюдается развитие болезней, передающихся по наследству, и соответственно, проблемы с сахаром возникают с самого рождения. Данная тенденция является негативной и общей, поскольку распространены по всему миру.

Сахар стал незаменимой частью нашей жизни, человек не задумывается, как вредит своему организму. Норма поедания сахара для человека составляет 25 грамм в сутки, но человек съедает в разы больше, особенно дети. Сахар – это гормон счастья, при его поедании вырабатывается дофамин, который поднимает настроение, мы становимся счастливыми, как только уровень сахара начинает падать, мы снова употребляем сладкое, чтобы сохранить состояние счастья.

Употребление продукции, содержащей в себе сахар вызывает высокое поднятие уровня сахара в крови, наш организм не успевает его расщепить и превращает в жир или забивает сосуды. После того, как уровень начинает снижаться, человек чувствует упадок сил, раздражительность, и появляется сильное желание употребить сахар и избавиться от слабости, вновь приобрести силы.

Употребление сахара в больших количествах на постоянной основе приводит к очень плохим последствиям, например, к диабету или ожирению. Данное заболевание возможно излечить только с помощью вмешательства врачей, путем приема лекарств и соблюдением строгих диетам.

Однако, уже давно были придуманы сладости без сахара, которые помогут человеку справиться с сахарной зависимостью. Природный сахар — это аналог простому сахару, но его отличие в том, что он имеет природное происхождение, благодаря которому влияние на организм минимально. К природному сахару относятся: стевия, эретрит, сукралоза и т.д. Эти заменители сахара не вызывают резкого скачка сахара в крови, они постепенно поднимают и спускают уровень сахара, не нанося вред организму.

Они безопасны для человека, если соблюдать меру.

Положительные стороны сахарозаменителя:

1. Имеет нулевую калорийность, что позволяет человеку худеть, не отказываясь от сладкого;
2. Не повышает сахар в крови, тем самым люди с диабетом 1 и 2 степени, могут позволить себе немного сладости при приготовлении десертов;
3. Не забивает сосуды, как обычный сахар;
4. Сладше простого сахара в 10 раз, а значит не требует большого количества, и экономно тратиться.

Отрицательные стороны сахарозаменителя:

1. Возможна подделка и добавления сахара, поэтому необходимо внимательно изучать состав продукта;
2. Стоимость, хороший сахарозаменитель стоит дороже, чем простой сахар;
3. При чрезмерном потреблении может вызвать разные негативные последствия.

Большинство людей не замечают товары без сахара, так как они не прорекламированы, не имеют большой ассортимент, хотя из сахарозаменителя можно приготовить любой десерт. Существуют под заказ торты без сахара, зефиры, пирожные, мороженное без сахара. Данная ниша свободна, любой предприниматель может начать производство сладостей без сахара.

С точки зрения продажи товаров, данная разработка и продажа продукции без сахара имеет большой потенциал, поскольку данная ниша не имеет широкого распространения. Также, данные товары требуют высокого качества, а соответственно и себестоимость достаточно высокая, поэтому возможен больший заработок с единицы продукции, в отличие от товаров с использованием сахара. Однако, для реализации данного потенциала необходимо грамотно преподнести продукцию.

Способы продвижения товаров без сахара:

- Социальные сети, большинство людей сидит в интернете, и каждую секунду пишут множество запросов в поисковике в поиске нужной вещи, а значит будут и запросы касающихся товаров без сахара;
- Маркетплейсы, каждый человек заказывает там товары, поэтому продавать сладости без сахара можно на онлайн платформе;
- Создание сайта и продвижения его, где люди могут ознакомиться с товарами;
- Контекстная реклама, баннеры.

У покупателей должна возникнуть потребность в сладостях без сахара, а для этого в свою очередь необходимо следующее:

1. Рекламирывать здоровый образ жизни;
2. Показать на примере, что сахара - вред;
3. Увеличить ассортимент товаров без сахара;
4. Проводить курсы и мастер классы по приготовлению десертов без сахара.

Благодаря данным мероприятиям уменьшится потребление сахара, диабетики смогут позволять себе что-то сладкое, у детей перестанет возникать высыпание после поедания сладостей. Людям пора задумываться о себе и своих близких, уменьшить потребление сахара, перейти на альтернативу, чтобы быть здоровыми. И в последствии у людей появиться потребность в продукции без сахара и продажи будут на высоком уровне.

Именно поэтому, пока данная сфера не имеет большой популярности, самое время занимать нишу и развивать, поскольку в современном мире сахар имеет большое влияние на здоровье человека и общая тенденция сейчас направлена на популяризацию здорового образа жизни, в том числе отказ от употребления сахара.

1. Атласкина, А. А. Особенности предпринимательской деятельности в сфере услуг / А. А. Атласкина // Начало в науке: Сборник материалов X Международной научно-практической конференции школьников, студентов, магистрантов и аспирантов. В 2-х томах, Уфа, 27–29 апреля 2023 года / Отв. редакторы К.Е. Гришин, Н.А. Кузьминых. Том 1. – Уфа: ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "УФИМСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ НАУКИ И ТЕХНОЛОГИЙ", 2023. – С. 125-127. – EDN NLLPSO.
2. Голубев В.Н., Чичева-Филатова Л.В. Пищевые и биологически активные добавки. М.: Академия, 2004. - 400 с.
3. Хюртер, П. Книга о сахарном диабете 1 типа. Для детей, подростков, родителей и других / П. Хюртер, Л. Трэвис. - М.: Книга по Требованию, 2017. - 194 с.
4. Экономические основы бизнеса: Учебное пособие для бакалавров, магистрантов, аспирантов, преподавателей, менеджеров, занимающихся проблемами управленческой и предпринимательской деятельности / К. В. Апокина. Том Часть 2. – Уфа: Башкирский государственный университет, 2022. – 174 с. – ISBN 978-5-7477-5542-0. – EDN HFVVEV.

Сурина О.В., Павловна Я.С.

Санитарный контроль. Источники загрязнения молока

*Уральский государственный аграрный университет
(Россия, Екатеринбург)*

doi: 10.18411/trnio-06-2024-629

Аннотация

Загрязнение пищевого продукта – негативный фактор, влияющий на качество продукта. Чем выше уровень загрязнения, тем ниже нормы соответствия продукта принятым стандартам. В данной научной статье рассматриваются виды и источники загрязнения молока и молочной продукции. В настоящее время необходимо уделять внимание «чистоте» выпускаемой

продукции, так как такой продукт как молоко является необходимым для населения и имеет высокую биологическую ценность.

Ключевые слова: загрязнение, молоко, контаминация, биологические яды, токсины, радионуклиды, санитарный контроль.

Abstract

Contamination of a food product is a negative factor affecting the quality of the product. The higher the level of contamination, the lower the product's compliance with accepted standards. This scientific article examines the types and sources of contamination of milk and dairy products. Currently, it is necessary to pay attention to the "purity" of products, since such a product as milk is necessary for the population and has a high biological value.

Keywords: pollution, milk, contamination, biological poisons, toxins, radionuclides, sanitary control.

Безопасность молока и молочной продукции регламентируется ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции». Регламент установил процесс, производство, хранения, перевозки и требования к маркировке. Целью является предупреждения заблуждения о реализации и производстве молока и молочной продукции. Также регламентируются физико-химические и микробиологические показатели, радиационное загрязнение и СОМО. Идентификация продукта производится на основе регламентированных показателей и свойствах. Загрязнения также влияют на показатели, которые влияют для определения качества молока.

Молочная продукция, как и молоко богата микро- и макроэлементами, а её структура позволяет этим элементам быть в равновесных пропорциях, сохраняя биологическую ценность. Как и любой продукт сельского хозяйства, молоко подвергнуто загрязнению разных видов. Оно может появиться из-за ошибки сотрудника, несоблюдения ветеринарных рекомендаций, оказывая отрицательное влияние на пищевую ценность молока. Загрязнения подразделяются по характеру источников следующим образом:

1. Химическое. Загрязнение средствами борьбы с сельскохозяйственными вредителями (пестициды, гербициды), лекарственными средствами ветеринарной практики (антибиотики), моющими и дезинфицирующими средствами
2. Микробиологическое. Микробиологическая контаминация, плесень и дрожжевые грибы
3. Радиоактивное. Превышение дозировки радиоактивных элементов
4. Механическое. Это выраженные частицы небольшого размера, попадающие либо при доении, либо при нарушении условий хранения и транспортировки (пыль, грязь)

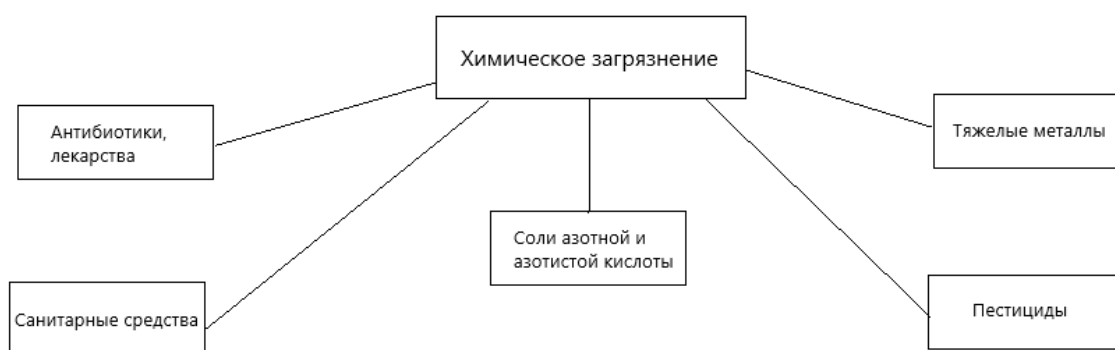


Рисунок 1. Источники химического загрязнения.

На рисунке 1 представлены источники химического загрязнения. Химическое загрязнение происходит, когда в воду или корм попадают тяжёлые металлы, которые накапливаются в организме вызывая нарушения работы нервной и сердечно-сосудистой системы [3]. Кроме тяжёлых металлов через кормовые растения в молоко попадают пестициды.

Пестициды из организма человека не вымываются, провоцируя онкологические заболевания. Моющие средства и химически загрязнённая питьевая вода являются источником соли азотистой кислоты. Также в молоке остаются ветеринарные лекарства, используемые для лечения мастита, с явными нарушениями. На схеме 1 представлено содержание тяжёлых металлов в молоке.



Рисунок 2. Содержание тяжёлых металлов в молоке.

Профилактика этого вида загрязнения заключается в контроле кормов для коров, контроле ветеринарных препаратов, используемых для лечения заболеваний и воспалений, а также соблюдении гигиенических нормативов при использовании моющих и дезинфицирующих средств.

Источником микробиологического загрязнения молока являются ненадлежащие санитарные условия. Неправильно обработанное или плохо вымытое оборудование с остатками моющего или дезинфицирующего средства, применяемые для сбора, и вымя [2]. Доильные установки из-за конструкции тяжело промывать: излишние изгибы, резиновые прокладки и стыки затрудняют процедуру. Образовывающиеся загрязнения внутри оборудования создают благоприятные условия для микробиологической контаминации. Поэтому молоко, полученное после доения, поступающее по молокопроводу, имеет повышенный уровень загрязнения.

Микробное обсеменение молока происходит при контактирование продукта с пылью, навозом и примесями. Определение степени микробиологического загрязнения определяется реакцией на ферменты, выделяемые микробами. Таким ферментом является редуктаза. Основным свойством фермента является изменение цвета от синего цвета к розовому или белому. Обусловлено это восстановлением красителя метиленового синего. Чем быстрее происходит процесс, тем больше микроорганизмов в молоке.

Основным микробиологическим контаминантом молока являются термостойкие бактерии. Они способны сохранять свои свойства после нагревание при высоких температурах. При наличии в продукции данных микроорганизмов эффективность пастеризации понижается. В таблице 1 приведены немногочисленные штампы бактерии и их причины развития в молоке.

Таблица 1

Штамм бактерии и их причины развития в молоке.

<i>Штамм бактерии</i>	<i>Причина развития бактерии</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>От носителей стафилококка, нарушение технологической линии</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Низкий уровень санитарной гигиены</i>
<i>Salmonella</i>	<i>Нарушение технологического процесса, несоблюдение режима пастеризации</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Хранение восстановленного молока в течение нескольких часов</i>

Профилактика данного вида загрязнения заключается в проведении мероприятий ветеринарной практики и постоянного контроля воды, поступающего на животноводческую ферму.

В молоке радиоактивное заражение происходит усваиванием изотопов тяжёлого металла через попадание в ЖКТ, органы дыхания и кожные покровы. Они накапливаются и выделяются вместе с молоком. В 2016 году издательство Оксфордского университета выпустило работу «Содержание радионуклидов в пастеризованном молоке: оценка дозы», в которой описаны средние дозировки за период 2011-2015 [1]. В схеме 2 представлены значения дозировок.



Рисунок 3. Содержание радионуклидов в молоке.

Радионуклиды удаляются при сепарировании молока, получая сливки с малым содержанием цезия-137 и стронция-90. При дальнейшей технологической линии от сливок к готовому продукту количество радионуклидов падает до 1-3% [4]. Сепарирование – процесс, осуществляемый промышленным или стационарным сепаратором, что упрощает дезактивацию из-за распространения оборудования.

Механические загрязнения появляются из-за нарушения гигиенических норм на пищевом предприятии. Для предотвращения последнего вида загрязнений обязательно разрабатываются правила по эксплуатации оборудования и уборки помещений.

Профилактическими мерами для предотвращения загрязнения является санитарный контроль. Необходимо регламентировать на предприятиях санитарное состояние производственных помещений, ввести систему ХАССП для контроля молока от поставщика, до технологической линии, включая хранение, дезинфекцию и ведение журналов обработки оборудования. Основной причиной загрязнения является неправильное хранение молока, несоблюдение температурного режима и некачественная дезинфекция, и мойка оборудования.

1. Kamenova-Totzeva RM, Totzev AV, Kotova RM, Badulin VM. Radionuclides Content in Pasteurized Cow Milk: Dose Estimation. *Radiat Prot Dosimetry*. 2017 May 1;174(4):464-470. doi: 10.1093/rpd/ncw258. PMID: 27655799.
2. Молоко: состояние и проблемы производства : монография / В. И. Трухачев, И. В. Капустин, Н. З. Злыднев, Е. И. Капустина. — 2-е изд., стер. — Санкт-Петербург : Лань, 2024. — 300 с. — ISBN 978-5-507-49448-4. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/390623> (дата обращения: 17.05.2024). — Режим доступа: для авториз. пользователей.
3. Чем опасно загрязненное молоко? / [Электронный ресурс] // Государственное учреждение «Свислочский центр гигиены и эпидемиологии» : [сайт]. — URL: <https://sviscge.by/archives/13145> (дата обращения: 17.05.2024).
4. Ульяновский институт гражданской авиации имени главного маршала авиации Б.П. Бугаева Очистка молока от радионуклидов / Ульяновский институт гражданской авиации имени главного маршала авиации Б.П. Бугаева [Электронный ресурс] // studfile : [сайт]. — URL: <https://studfile.net/preview/7642711/page:34/> (дата обращения: 17.05.2024).



LJournal

Научно-издательский центр

Рецензируемый научный журнал

**ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ
№110, Июнь 2024**

Часть 11

Подписано в печать 25.06.2024. Тираж 400 экз.
Формат.60x841/16. Объем уч.-изд. л.13,35
Отпечатано в типографии Научный центр «LJournal»
Главный редактор: Иванов Владислав Вячеславович