



Главный редактор
Ю.С. БОРОВИКОВ, д.т.н., профессор
Зам. гл. редактора
В.И. МАКАРОВ, к. филол. н., доц.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.Г. ПРОШИНА, д.м.н., проф.,
гл. ред. научного направления (Великий Новгород)
Т.И. ОКОНЕНКО, д.м.н., проф.,
ответственный секретарь (Великий Новгород)
Г.С. АРХИПОВ, д.м.н., проф. (Великий Новгород)
Н.А. БЕЛЯКОВ, академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)
А.Д. БУЧНОВ, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
В.Р. ВЕБЕР, академик РАН, д.м.н., проф.
(Великий Новгород)
Г.Е. ГЕНДЛИН, д.м.н., проф. (Москва)
И.А. ЕГОРОВА, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
В.Е. КАРЕВ, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
Л.В. КОВАЛЕНКО, д.м.н., проф. (Сургут)
А.В. КОТОВ, д.м.н., проф. (Москва)
Ю.В. ЛОБЗИН, академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)
В.И. МАЗУРОВ, академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)
В.А. МЕДИК, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
(Великий Новгород)
К.Н. МОВЧАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
Р.А. НАСЫРОВ, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
В.Е. РАДЗИНСКИЙ, член-корр. РАН, д.м.н.,
проф. (Москва)
Р.А. СУЛИМАНОВ, д.м.н., проф. (Великий Новгород)
Т.Н. ТРОФИМОВА, д.м.н., проф.,
(Санкт-Петербург)
В.Н. ТРЕЗУБОВ, академик РАЕН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)
Е.М. ТУРГУНОВ, д.м.н., проф. (Караганда,
Казахстан)
А.В. ШАБРОВ, академик РАН, д.м.н., проф.,
(Санкт-Петербург)
К. ШЛАТТЕРЕР-КРАУТЕР, доктор медицины,
(Берлин, Германия)
Ф.К. УИТТ, доктор медицины, проф. (Бун, США)

Учредитель и издатель —
Федеральное государственное бюджетное образова-
тельное учреждение высшего образования
Новгородский государственный университет
имени Ярослава Мудрого

Адрес редакции и издателя:
173003, Россия, Великий Новгород,
ул. Большая Санкт-Петербургская, 41, ауд. 1216
Факс: +7(8162) 97-45-26; Тел.: (8162) 33-88-30
E-mail: vestnik@novsu.ru
<https://portal.novsu.ru/vestnik/>

ВЕСТНИК НОВГОРОДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
2023. №2(131).

Оригинал-макет подготовлен редакцией
журнала «Вестник НовГУ»:
Ведущий редактор А.В. Птушкина
Верстка Д.А. Ванюшкин
Художественное оформление В.В. Попович
Дизайн обложки И.А. Чижикова

Свидетельство ПИ №77-17766 от 10.03.2004 г.
Министерства Российской Федерации
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций

Выходит не менее четырех раз в год

Подписано в печать 29.05.2023 г.
Дата выхода 01.06.2023 г.
Формат 60×84 1/8. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 17,44. Уч.-изд. л. 10,11. Тираж 500 экз.

Отпечатано: ИП Копыльцов П.И.,
394052, Воронежская область, г. Воронеж,
ул. Маршала Неделина, д. 27, кв. 56.





Chief Editor

Yu.S. BOROVNIKOV, Dr of Engineering, Prof.,

Deputy Chief Editor

V.I. MAKAROV, Candidate of Philological Sciences,
Assistant Prof.

EDITORIAL BOARD:

L.G. PROSHINA, Dr of Medicine, Prof.,

Editor-in-Chief of the series (Veliky Novgorod)

T.I. OKONENKO, Dr of Medicine, Prof.,

Executive Editor (Veliky Novgorod)

G.S. ARKHIPOV, Dr of Medicine, Prof. (Veliky Novgorod)

N.A. BELYAKOV, Member of Russian Academy of
Medical Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

V.R. VEBER, Member of Russian Academy of Medical
Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Veliky Novgorod)

A.D. BUCHNOV, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

G.E. GENDLIN, Dr of Medicine, Prof. (Moscow)

I.A. EGOROVA, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

V.V. KAREV, Dr of Medicine (Saint Petersburg)

L.V. KOVALENKO, Dr of Medicine, Prof. (Surgut)

A.V. KOTOV, Dr of Medicine, Prof. (Moscow)

Yu.V. LOBZIN, Member of Russian Academy of Medical
Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

V.I. MAZUROV, Member of Russian Academy of Medical
Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

V.A. MEDIK, Corresponding Member
of Russian Academy of Medical Sciences, Dr of Medicine,
Prof. (Veliky Novgorod)

K.N. MOVCHAN, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

R.A. NASYROV, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

V.E. RADZINSKY, Corresponding Member of Russian Aca-
demy of Medical Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Moscow)

M.P. RUBANOVA, Dr of Medicine, Prof. (Veliky Novgorod)

R.A. SULIMANOV, Dr of Medicine, Prof. (Veliky Novgorod)

T.N. TROFIMOVA, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

E.M. TURGUNOV, Dr of Medicine, Prof.

(Karaganda, Kazakhstan)

A.V. SHABROV, Member of Russian Academy of Medical
Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg)

SCHLATTERER-KRAUTER K., Dr of Medicine
(Berlin, Germany)

WITT F.K., Dr of Medicine, Prof. (Boone, USA)

Founder and Publisher — Federal State Budgetary
Educational Institution of Higher Education
"Yaroslav-the-Wise Novgorod State University"

Postal address:

Russia, 173003, Veliky Novgorod,
Yaroslav-the-Wise Novgorod State University,
ul. Bolshaya Sankt-Peterburgskaya St., 41, room 1216
Fax: +7(8162) 97-45-26; Tel.: (8162) 33-88-30
E-mail: vestnik@novsu.ru
<https://portal.novsu.ru/vestnik/>

VESTNIK OF NOVGOROD STATE UNIVERSITY
2023. №2(131).

Camera-ready copy is prepared by the Journal
Vestnik NovSU editorial staff.

Editor A.V. Ptushkina

Layout D.A. Vanyuskin

Art work V.V. Popovich

Cover design I.A. Chizhikova

Printed publication license no. 77-17766
of 10 March, 2004, issued by Ministry of the Russian
Federation for Affairs of the Press, Television and
Radio Broadcasting and Mass Communication Media

The journal is published quarterly.

Signed to print on 29.05.2023.

Publication date 01.06.2023.

Sheet size 60×84 1/8. Offset printing.

Number of printed copies: 500.

Conventionally printed sheet 17,44.

Printed by IP Kopyltsov P.I.
27-56, Marshala Nedelina St., Voronezh Region,
394052



СОДЕРЖАНИЕ

Обращение к читателям.....	192
----------------------------	-----

Анатомия человека

Замолодчикова Т. С., Толпыго С. М., Котов А. В. Сериновые протеазы в функциональной активности нервной системы.....	196
Левченко Ю. С., Никель В. В., Ефремова В. П. Гендерно-возрастные особенности антропометрических параметров школьников и студентов г. Красноярска	208
Яковлев А. А., Васильев Ю. Г., Шумихина Г. В., Берестов Д. С. Морфологические изменения в печени экспериментальных животных на фоне сочетанного введения адрибластина и FOXO4-DRI	216

Патологическая физиология

Афанасьева Г. А., Щетинин Е. В., Фисун А. В., Дмитриенко Е. А. О патогенезе эпилептических приступов (обзор).....	223
Быков Ю. В., Батулин В. А. Хронобиологические механизмы в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа у детей	234
Ершеская А. Б., Исаева Д. С. Опухоль Вильмса у ребенка раннего возраста: патогенетические аспекты, вопросы своевременной диагностики	242
Нетеса М. А., Бобков П. С., Дробленков А. В. Значение системы нейропептида грелина в механизмах адаптации после экспериментального стресса.....	250
Румянцев Е. Е., Картышева К. Ю., Мербах С. В., Искандарян А. К. Влияние сердечно-сосудистой коморбидности и сопутствующего сахарного диабета на биомаркеры в крови пациентов с COVID-19.....	259
Шумихина Г. В., Прошина Л. Г., Яковенко О. В., Васильев Ю. Г., Яковлев А. А., Берестов Д. С. Применение метода мультисрезовой спиральной компьютерной томографии для оценки состояния лёгких у животных с моделированным антракозом	268

Фармакология, клиническая фармакология

Денисенко А. С., Иванова А. В. Влияние пола на развитие вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных пациентов с псориатическим артритом	275
Оконенко Т. И., Новикова А. П., Антропова Г. А. Физиологическое значение семейства факторов роста сосудистого эндотелия и его роль в офтальмологии	282

Восстановительная медицина. Спортивная медицина

Афанасьева В. В., Потапчук А. А. Особенности программы респираторной реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19	292
--	-----

Клиническая лабораторная диагностика

Вебер В. Р., Кашаева М. Д., Прошин А. В., Швецов Д. А., Дубовая Т. К., Буйкин С. В., Бочкарева А. Н. Значение лимфоденирующих операций в комплексном лечении неопухолевых механических желтух	302
Ларина Н. Г., Павлова К. Н., Наумова Е. В., Балашова А. Д. В12-дефицитная анемия в сочетании с активной цитомегаловирусной инфекцией у ребенка одного года	312
Старикова Д. В., Богачева Н. В., Зайцева Е. Г. Несостоятельность швов после абдоминального родоразрешения: проблемы и решения (обзор литературы).....	322

CONTENTS

Address to readers.....	192
-------------------------	-----

Human anatomy

<i>Zamolodchikova T. S., Tolpygo S. M., Kotov A. V.</i> Serine proteases in the functional activity of the nervous system.....	196
<i>Levchenko Yu. S., Nikel V. V., Efremova V. P.</i> Gender and age features of anthropometric parameters of schoolchildren and students of Krasnoyarsk.....	208
<i>Yakovlev A. A., Vasiliev Yu. G., Shumikhina G. V., Berestov D. S.</i> Morphological changes in the liver of experimental animals with combined introduction of adriabastin and FOXO4-DRI.....	216

Pathophysiology

<i>Afanasyeva G. A., Shchetinin E. V., Fisun A. V., Dmitrienko E. A.</i> On the pathogenesis of epileptic seizures (review)	223
<i>Bykov Yu. V., Baturin V. A.</i> Chronobiological mechanisms in the pathophysiology of pediatric type 1 diabetes mellitus.....	234
<i>Ershevskaya A. B., Isaeva D. S.</i> Wilms tumor in a child at an early age: pathogenetic aspects, issues of timely diagnosis	242
<i>Netesa M. A., Bobkov P. S., Droblenkov A. V.</i> Significance of the neuropeptide ghrelin system in mechanisms of adaptation after experimental stress.....	250
<i>Rumyantsev Ye. Ye., Kartysheva K. Yu., Merbakh S. V., Iskandaryan A. K.</i> Effect of cardiovascular comorbidity and concomitant diabetes mellitus on blood biomarkers in patients with COVID-19.....	259
<i>Shumikhina G. V., Proshina L. G., Yakovenko O. V., Vasiliev Yu. G., Yakovlev A. A., Berestov D. S.</i> Application of the method of multislice spiral computed tomography to assess the state of lungs in animals with simulated anthracosis	268

Pharmacology, clinical pharmacology

<i>Denisenko A. S., Ivanova A. V.</i> Influence of sex on the development of secondary failure of genetically engineered biological drugs in bio-naïve patients with psoriatic arthritis.....	275
<i>Okonenko T. I., Novikova A. P., Antropova G. A.</i> Physiological significance of the family of vascular endothelial growth factors and its role in ophthalmology	282

Regenerative medicine. Sports medicine

<i>Afanasyeva V. V., Potapchuk A. A.</i> Features of the respiratory rehabilitation program for patients who have suffered a new coronavirus infection (COVID-19)	292
---	-----

Clinical laboratory diagnostics

<i>Veber V. R., Kashaeva M. D., Proshin A. V., Shvetsov D. A., Dubovaya T. K., Buikin S. V., Bochkareva A. N.</i> Significance of lymphodrainage operations in complex treatment of non-tumor obstructive jaundice	302
<i>Larina N. G., Pavlova K. N., Naumova E. V., Balashova A. D.</i> B12-deficiency anemia combined with active cytomegalovirus infection in a one-year-old child.....	312
<i>Starikova D. V., Bogacheva N. V., Zaitseva E. G.</i> Suture failure after abdominal delivery: problems and solutions (literature review)	322

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

Уважаемые читатели и авторы научного журнала «Вестник НовГУ»!

Публикации в научных журналах отражают уровень развития и современного состояния медицинской науки, что свидетельствует о значимости научной медицинской информации. Учитывая стремительность внедрения новаций в медицинскую науку и практику, необходимость повышения квалификации врача не вызывает сомнений, а роль научно-практического журнала в этом процессе бесценна. Значимая роль журнала в образовательном пространстве, как научно-практического издания, привлекает к нам авторов из разных городов и стран, способствует воспитанию медицинских кадров в регионе, позиционирует науку как площадку разработки инноваций для внедрения в клиническую практику, предоставляет возможность студентам и молодым специалистам стать активными участниками мировой научной сети. На страницах настоящего номера обсуждается широкий круг вопросов медико-биологического научного направления. В очередном выпуске мы представляем вашему вниманию ряд интересных для профессионального сообщества статей, посвященных современным исследованиям в области медицины.

Перспективное направление представляют совместные разработки различных научных школ. Значительный интерес вызывает статья авторов Т. С. Замолодчиковой, С. М. Толпыго и А. В. Котова (Москва, Великий Новгород), посвященная участию сериновых протеаз в нейропластичности и регуляции поведения. Авторы полагают, что участие сериновых протеаз в морфологической и функциональной синаптической пластичности может лежать в основе когнитивных процессов, включая обучение и память у животных и человека. Продолжается исследование проблемных вопросов в отношении применения сенолитиков. Авторы А. А. Яковлев, Ю. Г. Васильев, Г. В. Шумихина, Д. С. Берестов (Ижевск) представили убедительный экспериментальный материал о сочетанном применении сенолитиков пептидной природы (FOXO4-DRI) с доксорубицином. Исследование имеющее, по нашему мнению, серьезные перспективы для изучения и разработки лекарственной терапии онкопатологии. Сочетанное применение сенолитиков вместе с химиотерапевтическими препаратами используется уже длительное время (кверцетин и дазатиноб), однако комбинация сенолитиков пептидной природы (FOXO4-DRI) с доксорубицином представляется как одна из наиболее результативных с точки зрения снижения числа побочных эффектов. Авторами отмечено умеренное протективное влияние сенолитического пептида на клеточную популяцию печени, снижение степени лейкоцитарной инфильтрации, снижение степени жировой инфильтрации. Особую заинтересованность специалистов могут вызвать научные публикации, посвященные заболеваниям детей. В статье Н. Г. Лариной, К. Н. Павловой, Е. В. Наумовой и А. Д. Балашовой (Великий Новгород) представлен клинический

случай В12-дефицитной анемии в сочетании с активной цитомегаловирусной инфекцией у годовалого ребенка. В описанном случае мегалобластная макроцитарная анемия тяжелой степени сочеталась с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией, что отягощало течение и прогноз заболевания. Другое исследование (авторы – Ю. В. Быков и В. А. Батурин, Ставрополь) обнаруживает корреляционную связь между содержанием аутоантител к мелатониновым рецепторам и хроническим течением заболевания (длительность болезни, количество обострений в анамнезе). Тема онкопатологии детского возраста затронута в статье А. Б. Ершевой и Д. С. Исaeвой (Великий Новгород), посвященной редкому злокачественному эмбриональному новообразованию почки – нефробластOME (опухоли Вильмса).

Результаты лечения пациентов с механической желтухой неопухолевого этиологии раскрыты в научной статье В. Р. Вебера, М. Д. Кашаевой, А. В. Прошина, Д. А. Швецова, Т. К. Дубовой, С. В. Буйкина и А. Н. Бочкаревой (Великий Новгород, Москва). Авторы доказали, что лимфодренирующие операции в сочетании с эндоскопической билиарной декомпрессией способствуют снижению порто-лимфатического давления, санации желчных путей, уменьшению эндогенной интоксикации и улучшению результатов лечения. Важной темой выпуска по-прежнему остается новая коронавирусная инфекция. Так, в исследовании Е. Е. Румянцевой, К. Ю. Картышевой, С. В. Мербаха и А. К. Искандарян (Великий Новгород) оценивается тяжесть состояния у пациентов с основным диагнозом «новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19», осложнённая развитием внебольничной двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии среднетяжёлой степени по лабораторным показателям в сыворотке крови с дополнительной оценкой влияния такого фактора, как наличие у пациента установленного ожирения. В другой работе (авторы – В. В. Афанасьевой и А. А. Потапчук, Санкт-Петербург) проанализирована программа респираторной реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом COVID-19.

Мы обозначили лишь некоторые работы, но тематика статей текущего выпуска весьма разнообразна и представляет результаты наиболее актуальных исследований в медицинской науке. От имени редколлегии журнала выражаем глубокую благодарность всем авторам, редакторам, рецензентам, экспертам, усилиями которых научный журнал «Вестник Новгородского государственного университета» становится более интересным для наших читателей! Приглашаем к сотрудничеству с журналом «Вестник НовГУ» в качестве авторов и рецензентов научных публикаций исследователей и практикующих врачей.

*Главный редактор научного направления
«Медицинские науки» журнала «Вестник НовГУ»,
заведующий кафедрой морфологии человека,
д.м.н., профессор Л. Г. Прошина*

ADDRESS TO READERS

Dear readers and authors of the “Vestnik of NovSU” scientific journal!

Publications in scientific journals reflect the level of development and the current state of medical science, which indicates the importance of scientific medical information. Given the rapid introduction of innovations in medical science and practice, the need to improve the qualifications of a doctor is beyond doubt, and the role of a scientific and practical journal in this process is invaluable. The significant role of the journal in the educational space, as a scientific and practical publication, attracts authors from different cities and countries, contributes to the education of medical personnel in the region, positions science as a platform for developing innovations for implementation in clinical practice, provides an opportunity for students and young professionals to become active members of the global scientific network. The pages of this issue discuss a wide range of issues of medical and biological science. In the next issue, we present to your attention a number of interesting articles for the professional community on modern research in the field of medicine.

A promising direction is the joint development of various scientific schools. Of considerable interest is the article by the authors T. S. Zamolodchikova, S. M. Tolpygo and A. V. Kotov (Moscow, Veliky Novgorod), devoted to the participation of serine proteases in neuroplasticity and behavior regulation. The authors believe that the involvement of serine proteases in morphological and functional synaptic plasticity may underlie cognitive processes, including learning and memory in animals and humans. Research into problematic issues regarding the use of senolytics continues. Authors A. A. Yakovlev, Yu. G. Vasiliev, G. V. Shumikhina, D. S. Berestov (Izhevsk) presented convincing experimental material on the combined use of peptide-based senolytics (FOXO4-DRI) with doxorubicin. A study that, in our opinion, has serious prospects for the study and development of drug therapy for oncopathology. The combined use of senolytics together with chemotherapy drugs has been used for a long time (quercetin and dasatinib), however, the combination of peptide-based senolytics (FOXO4-DRI) with doxorubicin seems to be one of the most effective in terms of reducing the number of side effects. The authors noted a moderate protective effect of the senolytic peptide on the liver cell population, a decrease in the degree of leukocyte infiltration, and a decrease in the degree of fatty infiltration. Of particular interest to specialists may be scientific publications on diseases of children. The article by N. G. Larina, K. N. Pavlova, E. V. Naumova and A. D. Balashova (Veliky Novgorod) presents a clinical case of B12-deficiency anemia in combination with active cytomegalovirus infection in a one-year-old child. In the described case, severe megaloblastic macrocytic anemia was combined with generalized cytomegalovirus infection, which aggravated the course and prognosis of the disease. Another study (authors – Yu. V. Bykov and V. A. Baturin, Stavropol) reveals a correlation between the content of autoantibodies to melatonin receptors and the chronic course of the disease (duration of the disease, number of exacerbations in history). The topic of childhood oncopathology is discussed in the article by A. B. Ershevskaya and

D. S. Isaeva (Veliky Novgorod), dedicated to a rare malignant embryonic neoplasm of the kidney – nephroblastoma (Wilms tumor).

The results of treatment of patients with obstructive jaundice of non-tumor etiology are disclosed in a scientific article by V. R. Veber, M. D. Kashaeva, A. V. Proshin, D. A. Shvetsova, T. K. Dubova, S. V. Buikin and A. N. Bochkareva (Veliky Novgorod, Moscow). The authors proved that lymphatic drainage operations in combination with endoscopic biliary decompression help to reduce porto-lymphatic pressure, sanitize the biliary tract, reduce endogenous intoxication, and improve treatment outcomes. The new coronavirus infection remains an important topic of the issue. So, in the study of E. E. Rumyantseva, K. Yu. Kartysheva, S. V. Merbach and A. K. Iskandaryan (Veliky Novgorod) assesses the severity of the condition in patients with the main diagnosis of "new coronavirus infection caused by the COVID-19 virus", complicated by the development of community-acquired bilateral polysegmental viral pneumonia of moderate severity according to laboratory parameters in the blood serum with an additional assessment of the influence of such a factor as the presence of an obese patient. Another paper (by V. V. Afanasyeva and A. A. Potapchuk, St. Petersburg) analyzed the program of respiratory rehabilitation of patients who had a new coronavirus infection caused by COVID-19 virus.

We have outlined only a few works, but the topics of the articles in the current issue are very diverse and represent the results of the most relevant research in medical science. On behalf of the editorial board of the journal, we express our deep gratitude to all authors, editors, reviewers, experts, through whose efforts the "Vestnik of NovSU" scientific journal becomes more interesting for our readers! We invite researchers and practitioners to cooperate with the "Vestnik of NovSU" journal as authors and reviewers of scientific publications.

*Editor-in-Chief of the "Medical Sciences"
Scientific Section of the "Vestnik of NovSU" scientific journal,
Head of the Department of Human Morphology,
Doctor of Medical Sciences,
Professor L. G. Proshina*

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 577.151.62(048.8)

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).196-207

ГРНТИ 76.03.31

Специальность ВАК 3.3.1; 1.5.5

Научная статья

СЕРИНОВЫЕ ПРОТЕАЗЫ В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Замолодчикова Т. С.¹, Толпыго С. М.¹, Котов А. В.²

¹Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П. К. Анохина
(Москва, Россия)

²Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
(Великий Новгород, Россия)

Аннотация Сериновые протеазы, в том числе, трипсин, тромбин, активаторы плазминогена, плазмин и некоторые другие синтезируются в нервной ткани, преимущественно, головном мозге, включая кору, лимбическую систему, мозжечок. В настоящем обзоре обсуждаются вопросы, связанные с участием сериновых протеаз в нейропластичности и регуляции поведения. Эндогенные сериновые протеазы играют важную роль в формировании, развитии и поддержке жизнедеятельности нервной системы. Путём ограниченного протеолиза эти протеазы активируют рецепторы типа PAR (protease activated receptor), модифицируют другие рецепторы или их лиганды, осуществляют процессинг нейротрофических факторов, расщепляют белки межклеточного матрикса и клеточной адгезии, инициируют запуск сложных каскадов сигнальной трансдукции, необходимых для структурной модификации синапсов. Участие сериновых протеаз в морфологической и функциональной синаптической пластичности может лежать в основе когнитивных процессов, включая обучение и память у животных и человека.

Ключевые слова: сериновые протеазы, мозг, синаптическая пластичность, поведение

Для цитирования: Замолодчикова Т. С., Толпыго С. М., Котов А. В. Сериновые протеазы в функциональной активности нервной системы // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 196-207. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).196-207

Research Article

SERINE PROTEASES IN THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE NERVOUS SYSTEM

Zamolodchikova T. S.¹, Tolpygo S. M.¹, Kotov A. V.²

¹Research Institute of Normal Physiology named after P. K. Anokhin (Moscow, Russia)

²Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract Serine proteases, including trypsin, thrombin, plasminogen activators, plasmin and several others, are synthesized in nervous tissue, mainly in the brain, including the cortex, limbic system and cerebellum. This review examines the involvement of serine proteases in neuroplasticity and behavioral regulation. Endogenous serine proteases play an important role in the formation, development and maintenance of the nervous system. Through limited proteolysis, these proteases activate PARs (protease-activated receptors), modify other receptors or their ligands, process neurotrophic factors, degrade intercellular matrix and cell adhesion proteins and initiate complex signal transduction cascades necessary for structural modification of synapses. The involvement of serine proteases in morphological and functional synaptic plasticity may underlie cognitive processes, including learning and memory in animals and humans.

Keywords: serine proteases, brain, synaptic plasticity, behavior

For citation: Zamolodchikova T. S., Tolpygo S. M., Kotov A. V. Serine proteases in the functional activity of the nervous system // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 196-207. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).196-207

Введение

Протеазы – ферменты, обеспечивающие точнейший контроль биологических процессов на клеточном уровне и этот контроль достигается за счёт высокоспецифичного гидролиза пептидных связей (протеолитического процессинга) [1]. Сериновые протеазы, получившие своё название по каталитически активному остатку серина в активном центре, участвуют в регуляции практически всех физиологических процессов, включая пищеварение, иммунитет, гемостаз, морфогенез, ремоделирование тканей и апоптоз [2, 3]. Некоторые известные сериновые протеазы, традиционно относящиеся к пищеварительной, гемостатической и фибринолитической системам, такие как трипсин, тромбин, тканевый и активаторы плазминогена, плазмин и некоторые другие синтезируются в нервной ткани, что предполагает роль этих ферментов в регуляции функциональной активности нервной системы [4]. В тканях мозга также синтезируются специфические сериновые протеазы, такие как нейропсин и нейротрипсин [5]. Имеется достаточное количество данных относительно влияния нейрогенных сериновых протеаз на синаптическую функцию, особенно в контексте синаптической пластичности – способности синапсов к функциональным и морфологическим перестройкам в процессе активности [6].

В настоящем обзоре обсуждается роль нейрогенных сериновых протеаз в функционировании нервной системы, синаптической пластичности и регуляции поведения.

Локализация и субстраты нейрогенных сериновых протеаз

Зимогены (неактивные предшественники) сериновых протеаз экспрессируются в различных отделах головного мозга, в т. ч. коре (протромбин, tPA, плазминоген, трипсиноген 4, нейротрипсин), среднем (colliculus superior и inferior) и переднем (corpus striatum) мозге (протромбин), мозжечке (tPA, плазминоген). В значительной степени сериновые протеазы секретируются в лимбической системе, включая гиппокамп, таламус, гипоталамус, обонятельную луковицу, миндалевидное тело (протромбин, tPA, плазминоген, трипсиноген 4, нейротрипсин, нейропсин) [4, 5, 7-9]. Трипсиноген 4 человека обнаруживается также в мотонейронах и глиальных клетках (астроциты) спинного мозга.

Нейротрипсин экспрессируется исключительно в нейронах (пресинаптическая мембрана), тогда как протромбин, tPA, плазминоген, трипсиноген 4 продуцируются как в нейронах, так и глиальных клетках. Имеются также данные о локализации в мозге протеаз, активирующих протромбин и трипсиноген 4 с образованием активных тромбина и трипсина 4 – фактора X и энтеропептидазы, соответственно, также относящихся к семейству сериновых протеаз [10, 11]. Поскольку места биосинтеза tPA и плазминогена в мозговых структурах совпадают, очевидно, активный плазмин образуется в нервной ткани под действием своего классического активатора – tPA.

Среди потенциальных субстратов эндогенных сериновых протеаз мозга предполагаются различные нейроактивные пептиды, белковые структуры и

протеолитически активируемые рецепторы типа PAR, что предполагает активное участие нейрогенных сериновых протеаз в функционировании нервной системы.

Тромбин

Помимо известной роли в тромбогенезе, тромбин, обладает гормоноподобными свойствами, участвуя в клеточной сигнализации путём протеолитической активации своего специфического рецептора, т. н. PAR1, относящегося к семейству G-белок-ассоциированных рецепторов, активируемых протеазами (protease activated receptor), которые активно экспрессируются различными клетками ЦНС, включая нейроны, микроглию, астроциты и олигодендроциты [12]. Активация PAR1 низкими концентрациями тромбина может оказывать нейропротекторное действие, в то время как при более высоких концентрациях тромбин оказывает пагубное воздействие на нейроны, индуцируя их апоптоз. Тромбин проявляет выраженные митогенные и провоспалительные свойства, что позволяет рассматривать этот фермент в качестве регулятора функции нейронов. Пролиферативный эффект тромбина был продемонстрирован в культивируемых глиальных клетках, включая микроглию и астроциты [13]. Также, активация PAR1 тромбином может потенцировать нейронные эффекты, опосредованные глутаматными N-метил-D-аспартатными (NMDA) рецепторами [14]. Некоторые клеточные эффекты тромбина могут быть обусловлены активацией других видов рецепторов – PAR-3 и PAR-4 [12].

Тканевый активатор плазминогена (tPA)

Активаторы плазминогена являются важными медиаторами внеклеточного метаболизма. В нервной системе активаторы плазминогена участвуют в процессах ремоделирования, необходимые для миграции клеток во время развития и регенерации [5]. Классическим субстратом tPA является плазминоген, активация которого в ходе протеолитического воздействия tPA приводит к образованию активного плазмина, имеющего свои протеолитические мишени в нервной ткани, речь о которых пойдёт ниже. Также, tPA может специфически расщеплять субъединицу GluN1 в рецепторе NMDA, усиливая его эффективность [15]. С другой, tPA может взаимодействовать с NMDA без участия протеолиза, способствуя фосфорилированию субъединицы GluN2B в GluN2B-содержащих NMDA рецепторах, что также приводит к активации сигнальной трансдукции [4]. В зрелых нейронах tPA синтезируется при базальных условиях и хранится в везикулах, тогда как деполяризация нейрона приводит к высвобождению tPA во внеклеточное пространство [5]. Предполагают, что катализируемый tPA протеолиз в нервных тканях может быть важным физиологическим фактором центральной нервной системы, влияя на пластичность нейронов и синаптическую реорганизацию [4, 7, 16].

Плазмин

Плазмин осуществляет процессинг нейротрофического фактора BDNF, который регулирует развитие и дифференцировку нейронов, модулирует нейротрансмиссию в

синапсах ЦНС и может играть критическую роль в генерации долговременной потенциирования (LTP) [15, 16]. BDNF экспрессируется в центральной и периферической нервной системе и широко распространён в гиппокампа и лобной коры, играющих важную роль в регуляции эмоций, обучения и памяти. Кроме того, BDNF стимулирует экспрессию и внеклеточное высвобождение tPA [7], что в свою очередь способствует образованию плазмина.

Подобно tPA, плазминоген вызывает NMDA-опосредованное повышение внутриклеточного кальция в нейронах. Было показано, что активность плазмина важна для некоторых форм долговременного потенциирования (long term potentiation, LTP). Так, было установлено, что плазмин может расщеплять N-концевой домен субъединицы GluN2A NMDA [17], что приводит к удалению высокоаффинного сайта связывания цинка в этом домене и ослаблению ингибирования цинком функции NMDA, что, в свою очередь, может повлиять на LTP.

Плазмин может активировать PAR-1 и PAR-2 и, в ходе дальнейшего протеолиза, прекращать сигнализацию, удаляя т.н. связанный лиганд, образующегося при активации PAR. Показано, что активация плазмином PAR1 в астроцитах стимулировала потенциирование NMDA рецепторов в пирамидальных клетках CA1, что указывает, по мнению авторов на роль плазмина в контроле синаптической функции и пластичности [17]. Плазмин может модулировать долговременную синаптическую пластичность, расщепляя рецептор-подобную протеин-тирозинфосфатазу типа Z в мозге мыши [18].

Трипсин 4

Трипсин 4 человека (продукт альтернативного сплайсинга мезотрипсина), как и вышеупомянутые нейрогенные протеазы, является потенциальным агонистом рецепторов типа PAR и может активировать рецепторы PAR1, PAR-2 и PAR-4, участвуя, таким образом, в процессах, связанных с защитой, деградацией и пластичностью в ЦНС [5]. Области экспрессии трипсиногена 4 и PAR-1 в мозговых структурах в значительной степени совпадают, что даёт основания предполагать сигнальную роль трипсина 4 в ЦНС, которая осуществляется, преимущественно, путём активации PAR-1. Трипсин 4 может выполнять нейропротекторную функцию, поскольку активация PAR-1 или PAR-2 этим ферментом защищает астроциты и кортикальные нейроны от токсического воздействия. Трипсин 4 человека избирательно расщепляет основной белок миелина (MBP) по пептидным связям Arg79-Thr80 и Arg97-Thr98, образуя пептидный фрагмент, который распознается антителами, выделенными от пациентов с рассеянным склерозом [19]. Эти результаты указывают на то, что трипсин 4 человека может быть одной из протеаз, участвующих в патогенезе этого нейродегенеративного заболевания.

Нейропсин

Среди потенциальных белковых субстратов нейропсина наиболее вероятными являются основной белок межклеточного матрикса мозга – фибронектин и

пресинаптический адгезионный белок NCAM-L1 [5]. Поскольку эти белки играют важную роль в клеточной адгезии и миграции, нейропсин, расщепляя их, участвует в перестройке межклеточного матрикса и оказывает влияние на синаптическую пластичность, изменяя взаимодействие между нейронами и фибронектином. Нейропсин также участвует в функционировании протеолитической сигнальной системы нейропсин/нейрегулин-1 (NRG-1), специфически расщепляя белок нейрегулин-1 в гиппокампе [20]. Расщеплённый нейропсином нейрегулин-1 активирует рецептор эпидермального фактора роста ErbB4, принадлежащий семейству рецепторных тирозинкиназ, что способствует модуляции синаптической пластичности путём регуляции ГАМК-рецепторов. Эта сигнальная система может быть вовлечена в когнитивные процессы. Нейропсин играет важную роль в индуцированной стрессом пластичности, расщепляя рецептор EphB2 и регулируя, таким образом, его взаимодействие с NMDA рецептором [21].

Нейротрипсин

Уникальным субстратом нейротрипсина является протеогликан агрин [22]. Нейротрипсин расщепляет в агрине две пептидные связи – Arg995-Ala996 и Lys1754-Ser1755. Нейротрипсин-зависимое расщепление агрина более характерно для развивающегося мозга в период активного синаптогенеза и уменьшается во взрослом мозге. Расщеплённый нейротрипсином агрин связывается с $\alpha 3$ субъединицей Na^+/K^+ -АТФ-азы и ингибирует функции Na^+/K^+ насоса в кортикальных нейронах, что приводит к деполяризации мембраны и увеличению частоты потенциалов действия нейронов. Таким образом, нейротрипсин играет важную роль в формировании и реорганизации синапсов.

Роль сериновых протеаз в синаптической пластичности и поведении

В процессе развития мозга синаптическая пластичность необходима для образования сверхсложных мультимодульных нейросетей, способных осуществлять высшие психические функции, обеспечивает приспособление организма к внешней и внутренней среде, участвует в реактивной, адаптационной и репаративной функциях нервной системы. Синаптическая пластичность лежит в основе обработки информации в нейронных сетях и, будучи основой когнитивной функции нервной системы, обеспечивает различные формы обучения и памяти, а также поведение [6].

В модуляции синаптической пластичности и поведения предполагается ключевая роль рецепторов типа PAR (PARs), активируемых протеазами [5,7]. Высокий уровень экспрессии PARs характерен как для центральной, так и периферической нервной системы, где эти рецепторы участвуют в механизмах, обеспечивающих нормальное функционирование клеток, и могут быть задействованы в критических ситуациях, связанных с выживанием и гибелью клеток. Агонистами PARs в той или иной степени являются обсуждаемые тромбин, tPA, плазмин и трипсин 4, что указывает на сигнальную роль этих протеаз в нервной системе [22].

Важность PAR1 для формирования памяти была продемонстрирована в работе [23] в эксперименте с грызунами, нокаутированными по гену PAR1. Оказалось, что такие животные демонстрировали значительный дефицит в двух тестах поведенческого обучения – пассивном и активном избегании.

В работе [24] было показано, что активация рецепторов типа PAR2 в мозге вызывает временный дефицит в формировании и/или вспоминании зависимого от опыта обучения как в лабиринте «приподнятый плюс», так и в водном лабиринте Морриса.

Тромбиновая сигнализация может быть важна для развития нейронов и поддержания их жизнедеятельности [7]. Как было упомянуто выше, активация тромбином PAR-1 может влиять на экспрессию глутаматного NMDA рецептора, функция которого связана с регуляцией синаптической активности и долгосрочной пластичности [14]. Кратковременное воздействие тромбина способно вызвать медленное и длительное усиление возбуждающих постсинаптических потенциалов в области CA1 гиппокампа, индуцирующее NMDA-зависимое LTP [26]. Показано, что высокий внутримозговой уровень тромбина снижает когнитивные функции. Так, крысы, которым внутричерепно ввели тромбин, при выполнении задания в восьмирукавном радиальном лабиринте совершали значительно больше ошибок, связанных с нарушением референтной памяти [27].

Синтезирующийся в ЦНС tPA также обладает свойствами модулятора синаптической активности. Ингибирование активности tPA снижало позднюю фазу LTP в срезах гиппокампа мышей, дефицитных по гену tPA. В срезах гиппокампа мышей с мутацией гена tPA, сопровождающейся гиперэкспрессией этого белка, происходило увеличение нейронной поддержки, также известной как облегчение парных импульсов (PPF), являющейся формой кратковременной пластичности. Кроме того, в условиях повышенного синтеза tPA происходило усиление LTP по сравнению со срезами гиппокампа мышей дикого типа, что является дополнительным свидетельством в пользу роли tPA в нейропластичности [28]. Активность tPA, по-видимому, также играет важную роль в различных реакциях на стресс. В модели острого иммобилизационного стресса на мышах, повышение активности tPA в миндалине предшествовало началу стресс-индуцированного усиления тревожно-подобного поведения в приподнятом лабиринте у мышей дикого типа [29].

Плазмин оказывает влияние на работу мозга и участвует в синаптической пластичности, расщепляя предшественник про-мозгового нейротрофического фактора (proBDNF) с образованием зрелого BDNF, что является критическим для поздней фазы LTP [15]. Было также показано, что инкубация с плазмином органотипической культуры клеток гиппокампа приводит к ухудшению поддержания LTP, что связано с деградацией плазмином ламинина, который участвует во взаимодействии клеток и внеклеточного матрикса [30]. На поведенческом уровне плазмин может участвовать в формировании наркотической зависимости. Так, микроинъекция плазмينا в прилежащее ядро (nucleus accumbens) может усиливать вызванное морфином

высвобождение дофамина и сопровождаться двигательной гиперактивностью у мышей [31]. Активность любой протеазы, как правило, контролируется специфическими ингибиторами. Нарушение баланса протеаза-ингибитор приводит к патологическим нарушениям, что было показано в работе [32], где отсутствие гена нейрогенного специфического ингибитора плазмينا – $\alpha 2$ -антиплазмينا в модифицированном геноме мышей приводило к ухудшению двигательной функции, нарушениям в моторном обучении, рабочей и пространственной памяти и вызывало тревожно-подобное поведение, а также депрессивный эффект. Таким образом, неконтролируемая активность плазмينا в мозге негативно сказывается на моторной и когнитивной функциях, вызывая тревогу и депрессию.

Выраженная экспрессия нейропсина в гиппокампе и миндалине позволяет рассматривать эту протеазу как потенциальный регулятор физиологии нейронов в указанных областях мозга. Действительно, дефицит или ингибирование нейропсина сильно нарушает раннюю фазу, но не позднюю фазу LTP в коллатеральном пути Шаффера в гиппокампе [33], что указывает на важность этой протеазы в процессах обучения, зависящих от гиппокампа и миндалины. Так, мыши с дефицитом нейропсина хуже справляются с тестом Y-лабиринта (тест на рабочую память) и демонстрируют ухудшенное обучение в водном лабиринте Морриса (тест на пространственную память). Синтез нейропсина повышается при стрессе, фермент участвует в протеолитической модификации рецепторной тирозинкиназы EphB2, что вызывает экспрессию анксиогенного белка Fkbp51, вызывающего тревожность [33].

Нейротрипсин из пресинапсов гиппокампа и коры головного мозга, под действием возбуждения выбрасывается в синаптическую щель, где расщепляет белок агрин, что в конечном итоге способствует формированию дендритных филоподий и зависящей от опыта структурной пластичности путём образования новых синапсов. Отсутствие протеолитической активности нейротрипсина приводит к тяжелой умственной отсталости, что подчеркивает важность локального регулируемого протеолиза для высших когнитивных функций, таких как обучение и память [16, 22].

Заключение

Суммируя вышесказанное, можно утверждать, что эндогенные сериновые протеазы играют весьма важную роль в функционировании нервной системы, участвуя в её формировании, развитии и поддержке жизнедеятельности. Путём ограниченного протеолиза эти протеазы активируют рецепторы типа PAR, модифицируют другие рецепторы или их лиганды, осуществляют процессинг нейротрофических факторов, расщепляют белки межклеточного матрикса и клеточной адгезии, тем самым инициируя запуск сложных каскадов сигнальной трансдукции, необходимых для структурной модификации синапсов. Участие сериновых протеаз в морфологической и функциональной синаптической пластичности может лежать в основе когнитивных процессов, включая обучение и память у животных и человека.

Список литературы

1. Антонов В. К. Химия протеолиза / 2-е изд., доп. Москва, Наука, 1991. 503 с.
2. López-Otín C., Overall C. M. Protease degradomics: a new challenge for proteomics // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2002. 3(7). 509-519. DOI: 10.1038/nrm858
3. Замолодчикова Т. С. Сериновые протеазы слизистой тонкого кишечника – локализация, функциональные свойства, физиологическая роль // *Биохимия*. 2012. 77(8). 989-1001. DOI: 10.1134/S0006297912080032
4. Almonte A. G., Sweatt J. D. Serine proteases, serine protease inhibitors, and protease-activated receptors: roles in synaptic function and behavior // *Brain Reserch*. 2011. 1407. 107-122. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.06.042
5. Wang Y., Luo W., Reiser G. Trypsin and trypsin-like proteases in the brain: proteolysis and cellular functions // *Cellblar and Molecular Life Sciences*. 2008. 65(2). 237-252. DOI: 10.1007/s00018-007-7288-3
6. Семченко В. В., Степанов С. С., Боголепов Н. Н. Синаптическая пластичность головного мозга: (фундаментальные и прикладные аспекты): монография. Москва, Директ-Медиа, 2014. 498 с.
7. Shiosaka S. Serine proteases regulating synaptic plasticity // *Anatomical Science International*. 2004. 79(3). 137-144. DOI: 10.1111/j.1447-073x.2004.00080.x
8. Dihanich M., Kaser M., Reinhard E., Cunningham D., Monard D. Prothrombin mRNA is expressed by cells of the nervous system // *Neuron*. 1991. 6(4). 575-581. DOI: 10.1016/0896-6273(91)90060-d
9. Teesalu T., Kulla A., Simisker A., Sirén V., Lawrence D. A., Asser T., Vaheri A. Tissue plasminogen activator and neuroserpin are widely expressed in the human central nervous system // *Thrombosis and Haemostasis*. 2004. 92(2). 358-368. DOI: 10.1160/TH02-12-0310
10. Shikamoto Y., Morita T. Expression of factor X in both the rat brain and cells of the central nervous system // *FEBS Letters*. 1999. 463(3). 387-389. DOI: 10.1016/s0014-5793(99)01657-9
11. Yahagi N., Ichinose M., Matsushima M., Matsubara Y., Miki K., Kurokawa K., Fukamachi H., Tashiro K., Shiokawa K., Kageyama T., Takahashi T., Inoue H., Takahashi R. Complementary DNA cloning and sequencing of rat enteropeptidase and tissue distribution of its Mrna // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1996. 219(3). 806-812. DOI: 10.1006/bbrc.1996.0315
12. Sokolova E., Reiser G. Prothrombin/thrombin and the thrombin receptors PAR-1 and PAR-4 in the brain: localization, expression and participation in neurodegenerative diseases // *Thrombosis and Haemostasis*. 2008. 100(4). 576-581. DOI: 10.1160/th08-03-0131
13. Grabham P., Cunningham D. D. Thrombin receptor activation stimulates astrocyte proliferation and reversal of stellation by distinct pathways: involvement of tyrosine phosphorylation // *Journal of Neurochemistry*. 1995. 64(2). 583-591. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1995.64020583.x
14. Gingrich M. B., Junge C. E., Lyuboslavsky P., Traynelis S. F. Potentiation of NMDA receptor function by the serine protease thrombin // *Journal of Neuroscience*. 2000. 20(12). 4582-4595. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-12-04582.2000
15. Pang P. T., Teng H. K., Zaitsev E., Woo N. T., Sakata K., Zhen S., Teng K. K., Yung W.-H., Hempstead B. L., Lu B. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity // *Science*. 2004. 306(5695). 487-491. DOI: 10.1126/science.1100135
16. Tsilibary E., Tzinia A., Radenovic L., Stamenkovic V., Lebitko T., Mucha M., Pawlak R., Frischknecht R., Kaczmarek L. Neural ECM proteases in learning and synaptic

plasticity // *Progress in Brain Research*. 2014. 214. 135-157. DOI: 10.1016/B978-0-444-63486-3.00006-2

17. Yuan H., Vance K. M., Junge C. E., Geballe M. T., Snyder J. P., Hepler J. R., Yepes M., Low C. M., Traynelis S. F. The serine protease plasmin cleaves the amino-terminal domain of the NR2A subunit to relieve zinc inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptors // *Journal of Biological Chemistry*. 2009. 284(19). 2862-12873. DOI: 10.1074/jbc.M805123200

18. Nagai K., Fujii M., Kitazume S. Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type Z in Central Nervous System Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. 23(4). 4414. DOI: 10.3390/ijms23084414

19. Medveczky P., Antal J., Patthy A., Kekesi K., Juhasz G., Szilagyi L., Graf L. Myelin basic protein, an autoantigen in multiple sclerosis, is selectively processed by human trypsin 4 // *FEBS Lett*. 2006. 580(2). 545-552. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.12.067

20. Tamura H., Kawata M., Hamaguchi S., Ishikawa Y., Shiosaka S. Processing of neuregulin-1 by neuropsin regulates GABAergic neuron to control neural plasticity of the mouse hippocampus // *Journal Neuroscience*. 2012. 32(37). 12657-12672. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2542-12.2012

21. Attwood B. K., Bourgognon J. M., Patel S., Mucha M., Schiavon E., Skrzypiec A. E., Young K. W., Shiosaka S., Korostynski M., Piechota M., Przwelocki R., Pawlak R. Neuropsin cleaves EphB2 in the amygdala to control anxiety // *Nature*. 2011. 473. 372-375. DOI: 10.1038/nature09938

22. Reif R., Sales S., Hettwer S., Dreier B., Gisler C., Wölfel J., Lüscher D., Zurlinden A., Stephan A., Ahmed S., Baici A., Ledermann B., Kunz B., Sonderegger P. Specific cleavage of agrin by neurotrypsin, a synaptic protease linked to mental retardation // *FASEB Journal*. 2007. 21(13). 3468-3478. DOI: 10.1096/fj.07-8800com

23. Turgeon V. L., Houenou L. J. The role of thrombin-like (serine) proteases in the development, plasticity and pathology of the nervous system // *Brain Research Reviews*. 1997. 25(1). 85-95. DOI: 10.1016/s0165-0173(97)00015-5

24. Almonte A. G., Hamill C. E., Chhatwal J. P., Wingo T. S., Barber J. A., Lyuboslavsky P. N., Sweatt D. J., Ressler K. J., White D. A., Traynelis S. F. Learning and memory deficits in mice lacking protease activated receptor-1 // *Neurobiology of Learning and Memory*. 2007. 88(3). 295-304. DOI: 10.1016/j.nlm.2007.04.004

25. Ohman R. J., Jones N. C., O'Brien T. J., Cocks T. M. A regulatory role for protease-activated receptor-2 in motivational learning in rats. *Neurobiology of Learning and Memory* // 2009. 92(3). 301-309. DOI: 10.1016/j.nlm.2009.03.010

26. Maggio N., Shavit E., Chapman J., Segal M. Thrombin induces long-term potentiation of reactivity to afferent stimulation and facilitates epileptic seizures in rat hippocampal slices: toward understanding the functional consequences of cerebrovascular insults // *Journal of Neuroscience*. 2008. 28(3). 32-36. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3665-07.2008

27. Mhatre M., Nguyen A., Kashani S., Pham T., Adesina A., Grammas P. Thrombin, a mediator of neurotoxicity and memory impairment // *Neurobiology of Aging*. 2004. 25(6). 783-793. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2003.07.007

28. Calabresi P., Napolitano M., Centonze D., Marfia G. A., Gubellini P., Teule M. A., Berretta N., Bernardi G., Frati L., Tolu M., Gulino A. Tissue plasminogen activator controls multiple forms of plasticity and memory // *European Journal of Neuroscience*. 2000. 12(3). 1002-1012. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00991.x

29. Pawlak R., Magarinos A.M., Melchor J., McEwen B., Strickland S. Tissue plasminogen activator in the amygdala is critical for stress-induced anxiety-like behavior // *Nature Neuroscience*. 2003. 6(3). 168-174. DOI: 10.1038/nn998

30. Nakagami Y., Abe K., Nishiyama N., Matsuke N. Laminin degradation by plasmin regulates long-term potentiation // *Journal of Neuroscience*. 2000. 20(5). 2003-2010. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-05-02003.2000
31. Nagai T., Kamei H., Ito M., Hashimoto K., Takuma K., Nabeshima T., Yamada K. Modification by the tissue plasminogen activator-plasmin system of morphine-induced dopamine release and hyperlocomotion, but not anti-nociceptive effect in mice // *Journal of Neurochemistry*. 2005. 93(5). 1272-1279. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03117.x
32. Kawashita E., Kanno Y., Ikeda K., Kuretake H., Matsuo O., Matsuno H. Altered behavior in mice with deletion of the alpha2-antiplasmin gene // *PLoS One*. 2014. 9(5). e97947. DOI: 10.1371/journal.pone.0097947
33. Tamura H., Ishikawa Y., Shiosaka S. Does extracellular proteolysis control mammalian cognition? // *Nature Reviews Neuroscience*. 2013. 24(4). 365-374. DOI: 10.1515/revneuro-2013-0007

References

1. Antonov V. K. Himiya proteoliza [Chemistry of proteolysis]. 2nd ed., rev. and add. Moscow, Nauka Publ., 1991. 503 p.
2. López-Otín C., Overall C. M. Protease degradomics: a new challenge for proteomics // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2002. 3(7). 509-519. DOI: 10.1038/nrm858
3. Zamolodchikova T. S. Serinovye proteazy slizistoj tonkogo kishechnika — lokalizatsiya, funktsional'nye svoystva, fiziologicheskaya rol' [Serine proteases of the small intestine mucosa – localization, functional properties, physiological role] // *Biochemistry*. 2012. 77(8). 989-1001. DOI: 10.1134/S0006297912080032
4. Almonte A. G., Sweatt J. D. Serine proteases, serine protease inhibitors, and protease-activated receptors: roles in synaptic function and behavior // *Brain Res*. 2011. 1407. 107-122. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.06.042
5. Wang Y., Luo W., Reiser G. Trypsin and trypsin-like proteases in the brain: proteolysis and cellular functions // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008. 65(2). 237-252. DOI: 10.1007/s00018-007-7288-3
6. Semchenko V. V., Stepanov S. S., Bogolepov N. N. Sinapticheskaya plastichnost' golovnogo mozga: (fundamental'nye i prikladnye aspekty): monografiya [Synaptic plasticity of the brain: (fundamental and applied aspects): monograph]. Moscow, Direct-Media Publ., 2014. 498 p.
7. Shiosaka S. Serine proteases regulating synaptic plasticity // *Anatomical Science International*. 2004. 79(3). 137-144. DOI: 10.1111/j.1447-073x.2004.00080.x
8. Dihanich M., Kaser M., Reinhard E., Cunningham D., Monard D. Prothrombin mRNA is expressed by cells of the nervous system // *Neuron*. 1991. 6(4). 575-581. DOI: 10.1016/0896-6273(91)90060-d
9. Teesalu T., Kulla A., Simisker A., Sirén V., Lawrence D. A., Asser T., Vaheri A. Tissue plasminogen activator and neuroserpin are widely expressed in the human central nervous system // *Thrombosis and Haemostasis*. 2004. 92(2). 358-368. DOI: 10.1160/TH02-12-0310
10. Shikamoto Y., Morita T. Expression of factor X in both the rat brain and cells of the central nervous system // *FEBS Letters*. 1999. 463(3). 387-389. DOI: 10.1016/S0014-5793(99)01657-9
11. Yahagi N., Ichinose M., Matsushima M., Matsubara Y., Miki K., Kurokawa K., Fukamachi H., Tashiro K., Shiokawa K., Kageyama T., Takahashi T., Inoue H., Takahashi R. Complementary DNA cloning and sequencing of rat enteropeptidase and tissue distribution of its mRNA // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1996. 219(3). 806-812. DOI: 10.1006/bbrc.1996.0315

12. Sokolova E., Reiser G. Prothrombin/thrombin and the thrombin receptors PAR-1 and PAR-4 in the brain: localization, expression and participation in neurodegenerative diseases // *Thrombosis and Haemostasis*. 2008. 100(4). 576-581. DOI: 10.1160/th08-03-0131
13. Grabham P., Cunningham D. D. Thrombin receptor activation stimulates astrocyte proliferation and reversal of stellation by distinct pathways: involvement of tyrosine phosphorylation // *Journal of Neurochemistry*. 1995. 64(2). 583-591. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1995.64020583.x
14. Gingrich M. B., Junge C. E., Lyuboslavsky P., Traynelis S. F. Potentiation of NMDA receptor function by the serine protease thrombin // *Journal of Neuroscience*. 2000. 20(12). 4582-4595. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-12-04582.2000
15. Pang P. T., Teng H. K., Zaitsev E., Woo N. T., Sakata K., Zhen S., Teng K. K., Yung W.-H., Hempstead B. L., Lu B. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity // *Science*. 2004. 306(5695). 487-491. DOI: 10.1126/science.1100135
16. Tsilibary E., Tzinia A., Radenovic L., Stamenkovic V., Lebitko T., Mucha M., Pawlak R., Frischknecht R., Kaczmarek L. Neural ECM proteases in learning and synaptic plasticity // *Progress in Brain Research*. 2014. 214. 135-157. DOI: 10.1016/B978-0-444-63486-3.00006-2
17. Yuan H., Vance K. M., Junge C. E., Geballe M. T., Snyder J. P., Hepler J. R., Yepes M., Low C. M., Traynelis S. F. The serine protease plasmin cleaves the amino-terminal domain of the NR2A subunit to relieve zinc inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptors // *Journal of Biological Chemistry*. 2009. 284(19). 2862-2873. DOI: 10.1074/jbc.M805123200
18. Nagai K., Fujii M., Kitazume S. Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type Z in Central Nervous System Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. 23(4). 4414. DOI: 10.3390/ijms23084414
19. Medveczky P., Antal J., Patthy A., Kekesi K., Juhasz G., Szilagyi L., Graf L. Myelin basic protein, an autoantigen in multiple sclerosis, is selectively processed by human trypsin 4 // *FEBS Lett*. 2006. 580(2). 545-552. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.12.067
20. Tamura H., Kawata M., Hamaguchi S., Ishikawa Y., Shiosaka S. Processing of neuregulin-1 by neuropsin regulates GABAergic neuron to control neural plasticity of the mouse hippocampus // *Journal Neuroscience*. 2012. 32(37). 12657-12672. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2542-12.2012
21. Attwood B. K., Bourgognon J. M., Patel S., Mucha M., Schiavon E., Skrzypiec A. E., Young K. W., Shiosaka S., Korostynski M., Piechota M., Przwelocki R., Pawlak R. Neuropsin cleaves EphB2 in the amygdala to control anxiety // *Nature*. 2011. 473. 372-375. DOI: 10.1038/nature09938
22. Reif R., Sales S., Hettwer S., Dreier B., Gisler C., Wölfel J., Lüscher D., Zurlinden A., Stephan A., Ahmed S., Baici A., Ledermann B., Kunz B., Sonderegger P. Specific cleavage of agrin by neurotrypsin, a synaptic protease linked to mental retardation // *FASEB Journal*. 2007. 21(13). 3468-3478. DOI: 10.1096/fj.07-8800com
23. Turgeon V. L., Houenou L. J. The role of thrombin-like (serine) proteases in the development, plasticity and pathology of the nervous system // *Brain Research Reviews*. 1997. 25(1). 85-95. DOI: 10.1016/S0165-0173(97)00015-5
24. Almonte A. G., Hamill C. E., Chhatwal J. P., Wingo T. S., Barber J. A., Lyuboslavsky P. N., Sweatt D. J., Ressler K. J., White D. A., Traynelis S. F. Learning and memory deficits in mice lacking protease activated receptor-1 // *Neurobiology of Learning and Memory*. 2007. 88(3). 295-304. DOI: 10.1016/j.nlm.2007.04.004
25. Ohman R. J., Jones N. C., O'Brien T. J., Cocks T. M. A regulatory role for protease-activated receptor-2 in motivational learning in rats. *Neurobiology of Learning and Memory* // 2009. 92(3). 301-309. DOI: 10.1016/j.nlm.2009.03.010

26. Maggio N., Shavit E., Chapman J., Segal M. Thrombin induces long-term potentiation of reactivity to afferent stimulation and facilitates epileptic seizures in rat hippocampal slices: toward understanding the functional consequences of cerebrovascular insults // *Journal of Neuroscience*. 2008. 28(3). 32-36. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3665-07.2008
27. Mhatre M., Nguyen A., Kashani S., Pham T., Adesina A., Grammas P. Thrombin, a mediator of neurotoxicity and memory impairment // *Neurobiology of Aging*. 2004. 25(6). 783-793. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2003.07.007
28. Calabresi P., Napolitano M., Centonze D., Marfia G. A., Gubellini P., Teule M. A., Berretta N., Bernardi G., Frati L., Tolu M., Gulino A. Tissue plasminogen activator controls multiple forms of plasticity and memory // *European Journal of Neuroscience*. 2000. 12(3). 1002-1012. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00991.x
29. Pawlak R., Magarinos A.M., Melchor J., McEwen B., Strickland S. Tissue plasminogen activator in the amygdala is critical for stress-induced anxiety-like behavior // *Nature Neuroscience*. 2003. 6(3). 168-174. DOI: 10.1038/nn998
30. Nakagami Y., Abe K., Nishiyama N., Matsuke N. Laminin degradation by plasmin regulates long-term potentiation // *Journal of Neuroscience*. 2000. 20(5). 2003-2010. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-05-02003.2000
31. Nagai T., Kamei H., Ito M., Hashimoto K., Takuma K., Nabeshima T., Yamada K. Modification by the tissue plasminogen activator-plasmin system of morphine-induced dopamine release and hyperlocomotion, but not anti-nociceptive effect in mice // *Journal of Neurochemistry*. 2005. 93(5). 1272-1279. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03117.x
32. Kawashita E., Kanno Y., Ikeda K., Kuretake H., Matsuo O., Matsuno H. Altered behavior in mice with deletion of the alpha2-antiplasmin gene // *PLoS One*. 2014. 9(5). e97947. DOI: 10.1371/journal.pone.0097947
33. Tamura H., Ishikawa Y., Shiosaka S. Does extracellular proteolysis control mammalian cognition? // *Nature Reviews Neuroscience*. 2013. 24(4). 365-374. DOI: 10.1515/revneuro-2013-0007

Информация об авторе

Замолодчикова Татьяна Степановна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П. К. Анохина (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-3042-8123, tatyana zam@yandex.ru

Толпыго Светлана Михайловна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П. К. Анохина (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-6457-6725, stolpygo@mail.ru

Котов Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, профессор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-7111-7762, lab_motiv@mail.ru

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 572.087:572 512.2(571.51)

ГРНТИ 34.37.21

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).208-215

Специальность ВАК 3.3.1

Научная статья

ГЕНДЕРНО-ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ШКОЛЬНИКОВ И СТУДЕНТОВ Г. КРАСНОЯРСКА

Левченко Ю. С., Никель В. В., Ефремова В. П.

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ (Красноярск, Россия)

Аннотация Проведено антропометрическое обследование и соматотипирование 3280 школьников и студентов г. Красноярск. Из них 1109 лиц женского пола в возрасте от 8 до 20 лет и 902 обследуемых мужского пола в возрасте от 8 до 21 года. Измерялись следующие параметры: длина тела, масса тела, обхват, передне-задний и поперечный диаметры грудной клетки. Тип конституции определялся с использованием индекса Рис-Айзенка. Выявлено, что средние значения большинства антропометрических показателей меньше у лиц женского пола во все возрастные периоды, при этом максимальная разница показателей отмечается в группе юношеского возраста. Преобладающим типом конституции у девушек и женщин является астенический. Доля его составила 48,9% в период второго детства, 44,1% в подростковом возрасте и 61,5% в юношеском возрасте. Доля пикнического соматотипа с возрастом уменьшается от 21,0% до 10,6%. Преобладающим типом конституции у мальчиков и мужчин является нормостенический, он был выявлен у 46,3% мальчиков периода второго детства, у 50,5% подростков и 53,9% юношей. Пикнический составляет от 20,4 до 26,7% в разные возрастные периоды. Астенический тип конституции с возрастом уменьшается с 33,2% до 21,9 %.

Ключевые слова: антропометрия, соматотип, индекс Рис-Айзенка

Для цитирования: Левченко Ю. С., Никель В. В., Ефремова В. П. Гендерно-возрастные особенности антропометрических параметров школьников и студентов г. Красноярск // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 208-215. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).208-215

Research Article

GENDER AND AGE FEATURES OF ANTHROPOMETRIC PARAMETERS OF SCHOOLCHILDREN AND STUDENTS OF KRASNOYARSK

Levchenko Yu. S., Nikel V. V., Efremova V. P.

Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health
of the Russian Federation (Krasnoyarsk, Russia)

Abstract An anthropometric examination and somatotyping of 3280 schoolchildren and students of Krasnoyarsk were carried out during the research this article dedicated to. 1109 females aged 8 to 20 years and 902 males aged 8 to 21 years old were examined. The following parameters were measured: body length, body weight, girth, anterior-posterior and transverse diameters of the chest. The constitution type was calculated using the Rees-Eysenck index. The study found that the average values of most anthropometric indicators are lower in females in all age periods, while the maximum difference in indicators is noted in the youth group. The predominant type of constitution in girls and women is asthenic. Its share was 48,9% during the second childhood, 44,1% during adolescence and 61,5% during young adulthood. The proportion of pyknic somatotype decreases with age from 21,0% to 10,6%. In boys and men, the predominant type of constitution is normosthenic, defined in 46.3% of boys during the second childhood, in 50,5% of adolescents

and 53,9% of young men. The pyknic type ranges from 20,4% to 26,7% in different age periods. A decrease in the asthenic type of constitution with age from 33,2% to 21,9% was determined.

Keywords: anthropometry, somatotype, Rees-Eysenck index

For citation: Levchenko Yu. S., Nikel V. V., Efremova V. P. Gender and age features of anthropometric parameters of schoolchildren and students of Krasnoyarsk // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 208-215. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).208-215

Введение

Изучение конституции организма позволяет получить актуальную информацию об общем состоянии здоровья человека. Уже сейчас накопленные фактические данные дают возможность использовать их на практике в клинической медицине, а также для общей профилактики отклонений в развитии [1]. Понять, насколько правильно развивается и функционирует организм, очень трудно, если не рассматривать особенности его конституции и её изменения на определённых возрастных интервалах. Изучение соматотипов открывает большие возможности для общего улучшения здоровья человека, продления активной жизни, общего долголетия, профилактики патологических состояний [2]. Особенность конституции человека можно рассматривать как важный антропологический признак, указывающий на общее состояние здоровья и ход развития человека. При этом нужно учитывать, что морфологические особенности во многом генетически обусловлены. У разных людей они могут различаться в широких пределах, но у каждого конкретного индивидуума меняются не так выражено. По антропометрическим параметрам можно с достаточной долей уверенности судить о том, как протекает онтогенез, как работает метаболизм, и даже, какие особенности есть у человека как у личности [3].

Современная возрастная антропология имеет комплексный подход, чтобы на основании научно доказанных фактов проводить оценку общего состояния организма. При этом становится ясно, если какие-либо морфологические признаки выходят за границы нормы, и при этом можно диагностировать, к каким именно патологическим изменениям они могут привести. Это очень важно для ранней диагностики возможных отклонений в развитии организма в детском, подростковом и юношеском возрастах [2, 3].

В основе научной конституциологии лежит понятие о множественности соматических типов, которые объединяют в группы. Надо понимать, что между типами нет чёткой границы, и один тип может по каким-либо признакам плавно переходить в другой. При этом для каждого из основных соматических типов выделяются характерные особенности протекания тех или иных патологических процессов. Зная такие особенности, можно достаточно правильно предсказать развитие болезни [1].

Соматические типы имеют много индивидуальных особенностей, и в первую очередь это касается особенностей строения отдельных органов, тканей, систем

организма, что оказывает непосредственное влияние на здоровье человека [4]. Общая конституция человека – это общая особенность его организма, но она складывается из большого количества отдельных параметров. По этой причине клинические наблюдения за развитием детей, подростков и молодёжи не только позволяют накопить большое количество фактического материала, что важно само по себе. Последующий анализ полученного материала позволяет строить прогнозы развития организма, выявлять на ранних стадиях патологии, принимать меры для их своевременной профилактики.

Цель работы: изучение соматотипологических особенностей школьников и студентов г. Красноярска в гендерно-возрастном аспекте, используя методы антропометрии, соматотипирования и статистической обработки.

Материалы и методы

Проведено антропометрическое обследование и соматотипирование 3280 школьников и студентов г. Красноярска. Из них 1109 лиц женского пола в возрасте от 8 до 20 лет и 902 обследуемых мужского пола в возрасте от 8 до 21 года.

Были получены информированные согласия от юношей и девушек старше 18 лет, а также от детей и их родителей. На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета Красноярского государственного медицинского университета (№ 107/2021 от 16.06. 2021г.).

В соответствии с возрастной периодизацией, принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР (1965) были выделены группы периода второго детства (366 девочек от 8 до 11 лет и 309 мальчиков от 8 до 12 лет), подросткового возраста (338 лиц женского пола и 277 лиц мужского пола) и юношеского возраста (351 девушка и 316 юношей). Соматометрия проводилась по методике В. В. Бунака, принятой в НИИ Антропологии МГУ, в утренние часы, стандартным набором инструментов [5]. Измерялись следующие параметры: длина тела, масса тела, обхват, передне-задний и поперечный диаметры грудной клетки. Тип конституции определялся с использованием индекса Рис-Айзенка (ИРА). Индекс меньше 96 соответствует пикническому типу телосложения, 96-106 – нормостеническому и больше 106 – астеническому [6].

Результаты были подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ «Statistica10.0». Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро-Уилка. Результаты непараметрических методов обработки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха – 25 и 75 перцентилей. Для сравнения количественных признаков трёх независимых выборок использовался непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением помощью критерия Манна-Уитни. Для изучения зависимостей между распределением вегетативных типов был проведен анализ таблиц сопряженности с

использованием критерия χ^2 . Критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При анализе тотальных и парциальных размеров тела были выявлены следующие отличия в исследуемых группах – во всех возрастных периодах все показатели достоверно больше у лиц мужского пола, в сравнении с обследуемыми лицами женского пола. Аналогичные гендерные различия, как габаритных размеров тела, так и измерений грудной клетки наблюдаются и в исследованиях морфологов различных регионов мира [7, 8].

Наибольшая разница показателей в зависимости от пола отмечается в группе юношеского возраста. Так длина тела юношей больше длины тела девушек на 8,9%, масса тела больше на 25,1%, окружность грудной клетки – на 12,5%. Наименьшие отличия антропометрических измерений выявлена между мальчиками и девочками в группе периода второго детского возраста (таблица 1).

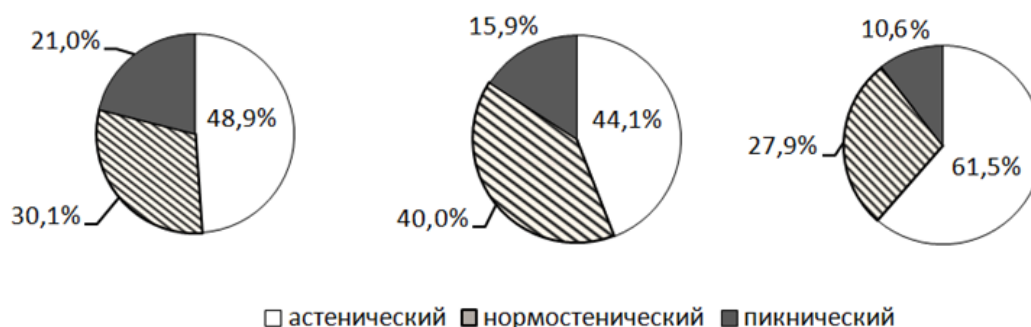
Таблица 1. Сравнительная характеристика абсолютных антропометрических параметров лиц женского и мужского пола

Возраст	Пол	Антропометрические параметры				
		Длина тела, см	Масса тела, кг	Окруж-ность грудной клетки, см	Поперечный диаметр грудной клетки, см	Передне-задний диаметр грудной клетки, см
8-11 лет	Ж	145,5 [143,2; 147,4]	38,2 [36,9; 39,6]	65,1 [63,2; 66,9]	23,7 [22,3; 24,8]	15,2 [14,7; 16,2]
8-12 лет	М	148,7 [145,6; 150,8]	44,3 [42,6; 46,1]	68,3 [66,4; 70,3]	24,5 [23,6; 25,9]	16,1 [15,3; 17,0]
12-15 лет	Ж	156,3 [153,1; 158,5]	47,3 [45,1; 48,7]	74,6 [72,5; 76,9]	25,1 [24,5; 26,8]	16,3 [15,1; 17,2]
13-16 лет	М	163,8 [160,9; 165,7]	57,4 [54,3; 59,2]	81,2 [79,4; 83,6]	26,3 [25,4; 27,5]	17,6 [16,6; 18,3]
16-20 лет	Ж	163,1 [161,2; 166,4]	57,5 [55,4; 58,9]	85,1 [83,9; 87,2]	26,4 [24,9; 27,8]	17,1 [16,3; 18,1]
17-21 год	М	177,6 [175,8; 179,1]	71,9 [69,8; 73,4]	95,7 [94,7; 97,6]	29,8 [28,1; 30,6]	18,9 [17,7; 19,5]

При изучении полученных данных установлено следующее распределение соматотипов: у обследуемых лиц женского пола во всех возрастных группах преобладал астенический тип конституции. При этом доля астеников у девушек 17-20 лет увеличивается до 61% в сравнении с девочками и подростками (48,9% и 44,1%, соответственно).

Меньшее число среди обследуемых лиц женского пола составил нормостенический соматотип, при этом его процент максимальный в подростковый

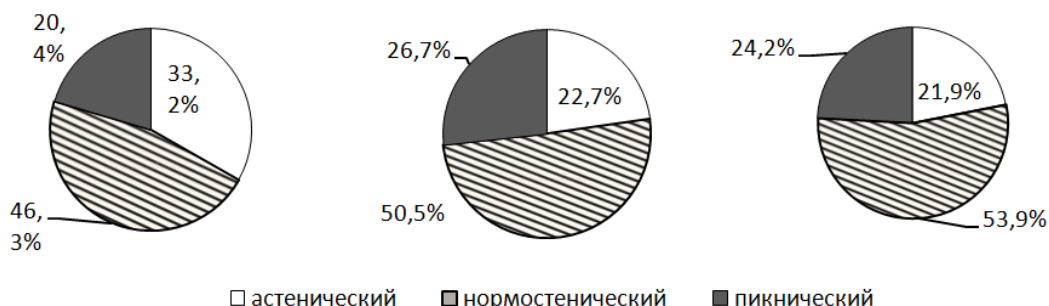
период (40,0%), доля пикнического соматотипа минимальна во всех группах и с возрастом уменьшается с 21,0 % до 10,6% (рисунок 1).



Период второго детства подростковый период юношеский период

Рисунок 1. Распределение лиц женского пола по индексу Рис-Айзенка в зависимости от возраста

У лиц мужского пола основную массу составили представители нормостенического соматотипа, доля с возрастом увеличивается от 46,3% до 53,9% и составляет около половины во всех возрастных группах. Процент обследуемых с пикническим типом конституции максимальный у подростков (26,7%). Доля астеников с возрастом уменьшается с 33,2% до 21,9% (рисунок 2).



Период второго детства подростковый период юношеский период

Рисунок 2. Распределение лиц мужского пола по индексу Рис-Айзенка в зависимости от возраста

Значимые изменения во времени частоты встречаемости соматотипов чаще выявлялись среди лиц женского пола, что свидетельствует о более высокой степени влияния изменяющихся внешнесредовых факторов на их организм по сравнению с лицами мужского пола. Преобладание астенического соматотипа среди девочек и девушек отмечается и в аналогичных исследованиях других регионов РФ и расценивается как грацилизация женского населения [9, 10].

При этом необходимо отметить процент пикнического соматотипа у современных мальчиков и юношей (от 20,4% до 26,7%), учитывая предрасположенность этого типа конституции к возникновению избыточной массы тела и ожирения. Выявленные результаты требуют более углубленного изучения индексов массы тела современного мужского населения с целью установления

причин секулярного тренда в данном направлении и разработки программ коррекции нарушений физического развития современного и последующих поколений мужчин.

Установленные на основе соматотипирования параметры свидетельствуют о гетерохронности развития обследованных лиц обоего пола. Это объясняется генетически детерминируемым компонентным составом человеческого тела и зависимостью от климатогеографических, экологических и других внешних факторов, а также и социокультурных особенностей населения [11].

Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования по изучению антропометрических и соматометрических параметров школьников и студентов, постоянно проживающих в г. Красноярске, позволили сформулировать следующие выводы:

- антропометрические показатели длины тела, массы тела, обхвата, поперечного и продольного диаметров грудной клетки больше у лиц мужского пола во все возрастные периоды, при этом максимальная разница показателей отмечается в группе юношеского возраста.

- преобладающим типом конституции у девушек и женщин во все возрастные периоды является астенический, доля его составила 48,9% в период второго детства, 44,1% в подростковом возрасте и 61,5% в юношеском возрасте. Доля пикнического соматотипа с возрастом уменьшается от 21,0% до 10,6%.

- преобладающим типом конституции у мальчиков и мужчин является нормостенический, он был выявлен у 46,3% мальчиков периода второго детства, у 50,5% подростков и 53,9% юношей. Пикнический составляет от 20,4 до 26,7% в разные возрастные периоды. Астенический с возрастом уменьшается с 33,2% до 21,9 %.

Результаты исследования составляют основу формируемой региональной базы данных соматометрических величин, характеризующих рост и развитие населения г. Красноярска в возрастном аспекте. Выявленные особенности в динамике физического развития детей данной территориальной зоны обуславливают необходимость более глубокого изучения изменчивости их морфофункциональных показателей с целью разработки региональных нормативных стандартов. Введение соматотипирования в практику медицинского обследования позволит выявить морфологические признаки предрасположенности обследуемых различных возрастных периодов к заболеваниям опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной и других систем человеческого организма, что позволит предупредить развитие патологического процесса и провести коррекцию имеющихся нарушений.

Использование во врачебной практике результатов соматометрии и соматотипирования даёт возможность реализовать конституциональный подход при проведении медицинских обследований, профилактических и лечебных мероприятий.

Список литературы

1. Климов Н. Ю., Винник Ю. Ю., Андрейчиков А. В., Максимов А. С. Конституциональный подход в изучении болезней человека на современном этапе // Сеченовский вестник. 2018. 4 (34). 70-77. DOI: 10.26442/22187332.2018.4.70-77
2. Тимофеев Е. В., Зарипов Б. И., Белоусова Т. И., Вютрих Е. В., Реева С. В., Парфенова Н. Н., Земцовский Э. В. Фенотипические особенности юношей и девушек в зависимости от типа конституции и уровня питания // Педиатр. 2020. 11(1). 27-35. DOI: 10.17816/PED11127-35
3. Негашева М. А., Хафизова А. А., Зимина С. Н., Синева И. М. Влияние социально-экономических и экологических факторов на секулярные изменения размеров тела современной молодёжи (пилотное исследование на примере московской популяции) // Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология. 2020. 2. 87-107. DOI: 10.32521/2074-8132.2020.2.087-107
4. Харламов Е. В. Соматические типы как генетические маркеры в прогнозе соматической патологии // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2018. 1. 3-10.
5. Бунак В. В. Антропометрия: практический курс: пособие для университетов. Москва, Учпедгиз, 1941. 368 с.
6. Rees L. A., Eysenck H. J. Factorial study of some morphological and psychological aspects of human // The journal of mental science. 1945. 91(383). 8-21.
7. Галкина Т. Н., Корноухова Е. А., Акимова А. В., Новикова Ю. А. Региональные особенности уровня физического развития и особенности пальцевых узоров юношей и девушек Пензы // Вестник Пензенского государственного университета. 2017. 17(2). 56-63.
8. Ramos S., Volossovitch A., Ferreira A. P., Barrigas C., Fragoso I., Massuça L. Differences in Maturity, Morphological, and Fitness Attributes Between the Better- and Lower-Ranked Male and Female U-14 Portuguese Elite Regional Basketball Teams // The Journal of Strength and Conditioning Research. 2020. 34(3). 878-887. DOI: 10.1519/JSC.0000000000002691
9. Комиссарова Е. Н., Гайдуков С. Н., Орлова Д. С. Темпы полового созревания девочек пубертатного возраста с учетом пропорций тела // Forcipe. 2020. 3(2). 4-8.
10. Филатова О. В., Богданова Т. А. Взаимосвязь параметров физического и полового развития и компонентного состава тела у девочек от 10 до 11 лет // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020. 16(1). 70-82. DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-1-70-82
11. Slankamenac J., Bjelica D., Jaksic D., Trivic T., Drapsin M., Vujkov S., Modric T., Milosevic Z., Drid P. Somatotype profiles of Montenegrin karatekas: an observational study. The International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021. 18(24). 1-9. DOI: 10.3390/ijerph182412914

References

1. Klimov N. Yu., Vinnik Yu. Yu., Andreichikov A. V., Maksimov A. S. Konstitucional'nyj podhod v izuchenii boleznej cheloveka na sovremennom etape [Constitutional approach in the study of human diseases at the present stage] // The Sechenov Medical Journal. 2018. 4(34). 70-77. DOI: 10.26442/22187332.2018.4.70-77
2. Timofeev E. V., Zaripov B. I., Belousova T. I., Vyutrikh E. V., Reeva S. V., Parfenova N. N., Zemtsovsky E. V. Fenotipicheskie osobennosti yunoshej i devushek v zavisimosti ot tipa konstitucii i urovnya pitaniya [Phenotypic features of boys and girls depending on the type of constitution and nutrition level] // Pediatrician. 2020. 11(1). 27-35. DOI: 10.17816/PED11127-35

3. Negasheva M. A., Khafizova A. A., Zimina S. N., Sineva I. M. Vliyanie social'no-ekonomicheskikh i ekologicheskikh faktorov na sekulyarnye izmeneniya razmerov tela sovremennoj molodyozhi (pilotnoe issledovanie na primere moskovskoj populyacii) [The influence of socio-economic and environmental factors on secular changes in the body size of modern youth (a pilot study on the example of the Moscow population)] // Moscow University Anthropology Bulletin. 2020. 2. 87-107. DOI: 10.32521/2074-8132.2020.2.087-107
4. Kharlamov E. V. Somaticheskie tipy kak geneticheskie markery v prognoze somaticheskoy patologii [Somatic types as genetic markers in the prognosis of somatic pathology] // Journal of Fundamental Medicine and Biology. 2018. 1. 3-10.
5. Bunak V. V. Antropometriya: prakticheskij kurs: posobie dlya universitetov [Anthropometry: a practical course: a manual for universities]. Moscow, Uchpedgiz Publ., 1941. 368 p.
6. Rees L. A., Eysenck H. J. Factorial study of some morphological and psychological aspects of human // The journal of mental science. 1945. 91(383). 8-21.
7. Galkina T. N., Kornoukhova E. A., Akimova A. V., Novikova Yu. A. Regional'nye osobennosti urovnya fizicheskogo razvitiya i osobennosti pal'cevyh uzorov yunoshej i devushek Penzy [Regional features of the level of physical development and features of finger patterns of boys and girls of Penza] // Vestnik of Penza state university. 2017. 17(2). 56-63.
8. Ramos S., Volossovitch A., Ferreira A. P., Barrigas C., Fragoso I., Massuça L. Differences in Maturity, Morphological, and Fitness Attributes Between the Better- and Lower-Ranked Male and Female U-14 Portuguese Elite Regional Basketball Teams // The Journal of Strength and Conditioning Research. 2020. 34(3). 878-887. DOI: 10.1519/JSC.0000000000002691
9. Komissarova E. N., Gaydukov S. N., Orlova D. S. Tempy polovogo sozrevaniya devochek pubertatnogo vozrasta s uchetom proporcij tela [Rates of puberty puberty girls taking into account body proportions] // Forcipe. 2020. 3(2). 4-8.
10. Filatova O. V., Bogdanova T. A. Vzaimosvyaz' parametrov fizicheskogo i polovogo razvitiya i komponentnogo sostava tela u devochek ot 10 do 11 let [Interrelation of the parameters of physical and sexual development and the component composition of the body in girls from 10 to 11 years old] // Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2020. 16(1). 70-82. DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-1-70-82
11. Slankamenac J., Bjelica D., Jaksic D., Trivic T., Drapsin M., Vujkov S., Modric T., Milosevic Z., Drid P. Somatotype profiles of Montenegrin karatekas: an observational study. The International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021. 18(24). 1-9. DOI: 10.3390/ijerph182412914

Информация об авторах

Левченко Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ (Красноярск, Россия), ORCID: 0000-0002-4377-1732, 2924469@gmail.com

Никель Виктория Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ (Красноярск, Россия), ORCID: 0000-0003-4923-9592, vica-nic@mail.ru

Ефремова Влада Петровна – кандидат медицинских наук, доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ (Красноярск, Россия), ORCID: 0000-0003-4590-6116, vpefremova@mail.ru

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.014.46:612.354

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).216-222

ГРНТИ 76.29.34+76.35.45

Специальность ВАК 3.3.1

Научная статья

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ НА ФОНЕ СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ АДРИБЛАСТИНА И FOXO4-DRI

Яковлев А. А.¹, Васильев Ю. Г.², Шумихина Г. В.¹, Берестов Д. С.²

¹Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ
(Ижевск, Россия)

²Удмуртский государственный аграрный университет (Ижевск, Россия)

Аннотация Доксорубин активно используется в научной практике не только как химиотерапевтический препарат, но и как индуктор сенесценции за счёт своего механизма действия: а именно блока митоза, развития митохондриальной дисфункции и интеркалирования ДНК, что наиболее ярко проявляется в лабильных клеточных популяциях. Сенесцентный фенотип на данный момент рассматривается как один из возможных вариантов индукции проонкогенов, сбоев процессов репарации, локального воспалительного ответа. Сочетанное применение сенолитиков вместе с химиотерапевтическими препаратами используется уже длительное время (кверцетин и дазатиниб), однако комбинация сенолитиков пептидной природы (FOXO4-DRI) с доксорубином представляется как одна из наиболее перспективных. В данной статье рассмотрено совместное применение FOXO4-DRI и доксорубина у самок и самцов мышей в ранние сроки. В результате при микроскопическом исследовании отмечено умеренное протективное влияние сенолитического пептида на клеточную популяцию печени, снижение степени лейкоцитарной инфильтрации, снижение степени жировой инфильтрации. Отмечена значительная разница в ответах, между животными разного пола.

Ключевые слова: печень, доксорубин, апоптоз, клеточные реакции, FOXO4-DRI

Для цитирования: Яковлев А. А., Васильев Ю. Г., Шумихина Г. В., Берестов Д. С. Морфологические изменения в печени экспериментальных животных на фоне сочетанного введения адрибластина и FOXO4-DRI // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 216-222. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).216-222

Research Article

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER OF EXPERIMENTAL ANIMALS WITH COMBINED INTRODUCTION OF ADRIBASTIN AND FOXO4-DRI

Yakovlev A. A.¹, Vasiliev Yu. G.², Shumikhina G. V.¹, Berestov D. S.²

¹Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Izhevsk, Russia)

²Udmurt State Agricultural University (Izhevsk, Russia)

Abstract Doxorubicin is actively used in scientific practice not only as a chemotherapeutic drug, but also as a senescence inducer due to its mechanism of action, namely, the blocking of mitosis, the development of mitochondrial dysfunction and DNA intercalation, which is most pronounced in labile cell populations. The senescent phenotype is currently considered as one of the possible options for the induction of prooncogenes, failure of repair processes and local inflammatory response. The combined use of senolytics together with chemotherapy drugs has been used for a long time (quercetin and dasatinib), however, the combination of peptide-based senolytics (FOXO4-DRI) with doxorubicin seems to be one of the most promising. This article discusses the combined use of FOXO4-DRI and doxorubicin in female and male mice in the early stages. As a result, microscopic examination showed a moderate protective effect of the

senolytic peptide on the liver cell population, a decrease in the degree of leukocyte infiltration, and a decrease in the degree of fatty infiltration. There was a significant difference in responses between animals of different sexes.

Keywords: liver, doxorubicin, apoptosis, cellular reactions, FOXO4-DRI

For citation: Yakovlev A. A., Vasiliev Yu. G., Shumikhina G. V., Berestov D. S. Morphological changes in the liver of experimental animals with combined introduction of adriabastin and FOXO4-DRI // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 216-222. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).216-222

Введение

Применение химиотерапевтических препаратов, исходя из их молекулярно-клеточных реакций сопровождается развитием сенесцентного фенотипа в различных, преимущественно активных, клеточных популяциях. Доксорубицин как препарат из группы антрациклиновых антибиотиков, вызывает выраженный сенесцентный фенотип, что связано с его механизмом действия (интеркалирование ДНК, митохондриальное повреждение, блоком факторов транскрипции и митоза (топоизомераза II)) [1]. Данное свойство химиотерапевтических препаратов вызывает необходимость использования различных методик борьбы с сенесцентными клетками, так как сенесцентный фенотип (SASP) обладает различными патогенетическими механизмами, вплоть до выраженного проонкогенного влияния. Одним из возможных сенолитических препаратов может рассматриваться пептид FOXO4-DRI. За счёт конкурентного связывания с ингибитором белка р53 данный пептид позволяет вывести клетку из клеточного цикла, путём активации апоптоза.

В данной работе объектом исследования выбраны клеточные популяции печени белых лабораторных мышей, на фоне индуцированного ареста клеточного цикла и применения сенолитического препарата [11].

Целью данной работы явилась качественная оценка гистологической структуры печени экспериментальных животных на фоне введения доксорубина и сенолитического препарата FOXO4-DRI.

Материалы и методы исследования

Исследование построено по принципу «пар аналогов», где в качестве контроля рассматривались животные, которым был введён доксорубицин, экспериментальная группа представлена животными, с сочетанным введением доксорубина и FOXO4-DRI. Количество животных определено минимальной статистической потребностью – 5 самцов и 5 самок, при введении доксорубина – 10 мг/кг, и 5 самцов и 5 самок при совместном введении доксорубина 10 мг/кг и FOXO4-DRI. Доксорубицин, вводился внутривентрально, с предварительным разведением физиологическим раствором, удобного для дозирования (0,1 мл на каждые 10 г живой массы). Пептид FOXO4-DRI вводился на 10 сутки после введения доксорубина, в дозировке 5 мг/кг внутривентрально, в разведении на

стерильном фосфатном буферном растворе (0,1 мл на 10 г живой массы), трёхкратно через день. В качестве экспериментальных использовались препараты доксорубина «Адрибластин» фирмы «Pfizer», форма выпуска – порошок лиофилизированный для приготовления инъекций, 10 мг (PHARMACIA & UPJOHN Актавис Италия С.п.А. Пфайзер Италия С.р.Л. Фармация и Апджон С.п.А., страна Италия), и FOXO4-DRI – препарат «FX4-DRI» (фирмы Chengdu Yongshe Chemical Co., Ltd China – форма выпуска порошок лиофилизированный для приготовления инъекций 10 мг).

Животные выводились из эксперимента по стандартной методике методом декапитации на 14 сутки после введения доксорубина.

Образцы печени, для фиксации, помещали в нейтральный забуференный формалин, сразу после аутопсии.

Подготовка парафиновых блоков, для выполнения гистологических препаратов проводилась по общепринятой методике, с использованием батареи спиртов восходящей крепости, и парафиновой среды «Histomix». Гистологические срезы выполняли на ротационном микротоме (толщиной 5–7 мкм) с дальнейшей окраской гематоксилином и эозином, заключением в акриловую монтирующую маловязкую среду «Витрогель», с последующим микроскопическим анализом. Полученная картина описывалась и документировалась с помощью окуляр-видеокамеры.

Исследования выполнены исходя из «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая» (2012) [4] и «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 708н от 23.08.2010) [6]. Экспериментальная часть работы на животных проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986) [8] и Приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 [7].

Результаты исследования и их обсуждение

У самцов на 14 сутки после введения 10 мг/кг доксорубина структура печени имеет типичный вид. Печёночные балки прослеживаются по всем полям зрения. Жировая инфильтрация гепатоцитов не повсеместна, липидные капли занимают до 10% объема цитоплазмы. Включения мелкие, диаметром до 2-4 мкм. Проявления инфильтрации определяются в периферийных зонах органа, перипортальных зонах печёночных долек. Преимущественно расположение ядер центральное, смещение на периферию не значительное – до 3-7% клеток, гиперхромные ядра встречаются спорадически. До четверти гепатоцитов имеют два

ядра, диаметр их увеличен, определяется гипертрофия ядрышек. Явления лейкоцитарной инфильтрации незначительные, единичные скопления лейкоцитов. На фоне инфильтратов определяются зоны инволюции и апоптоза в виде кариопикноза и кариорексиса. В остальных случаях явления кариопикноза определяются диффузно (до 2-4 в поле зрения на увеличении $\times 400$). Несколько повышено количество резидуальных макрофагально-лимфоцитарных клеточных популяций (печеночные макрофаги и печеночные натуральные киллерные клетки). Выявляется гипертрофия отдельных звездчатых макрофагов в виде увеличения их размеров, гипертрофии ядер. При оценке периваскулярных пространств отмечается их умеренное расширение – нельзя исключить искусственное сморщивание; набухание ядер (до 20-25%) эндотелиоцитов.

У самок на 14 день введения доксорубина определяются выраженные гендерные отличия. Липидная инфильтрация гепатоцитов ярко выражена, до 80% во всех случаях. Обширные липидные включения формируют капли, диаметром до 10 мкм, с оттеснением ядер клеток на периферию. Явления инволюции гепатоцитов в зонах жировой инфильтрации широко представлены, в виде наличия зон кариопикноза и кариорексиса, наличия обширных (до 500 клеток) макрофагально-лимфоцитарных инфильтратов. В остальных случаях лейкоцитарные инфильтрации мелкие. При этом они более многочисленны по сравнению с контролем и с аналогичными изменениями у самцов. Зон гипертрофии ядрышек, а также клеток с удвоенными ядрами не определяется. Существенно усилена диффузная периваскулярная инфильтрация гипертрофированными звездчатыми макрофагами и печёночными натуральными киллерами. Эндотелиоциты центральных вен набухшие, прослеживаются явления кариопикноза, пространства Диссе с выраженной инфильтрацией.

У самцов на 14 сутки при сочетанном введении FOXO4-DRI и доксорубина печень сохраняет общие принципы организации. Клеточный состав не изменён. Признаки жировой дистрофии не определяются, липидные включения мелкие, до 2-4 мкм, по периферии клеток. Определяются единичные зоны диффузной лейкоцитарной инфильтрации. Зоны гипертрофии единичные, с наличием двухъядерных клеток. В целом структура печёночной стромы и паренхимы интактны.

У самок на 14 сутки при сочетанном введении FOXO4-DRI и доксорубина определяется значительная лимфоцитарная инфильтрация до 10-15% от площади срезов, что меньше, чем у контрольной группы. Очаги как мелкие, так и крупные (до 200 клеток). В областях инфильтрации можно определить зоны инволюции гепатоцитов. В одном случае лейкоцитарные очаги более мелкие и не столь многочисленны. Во всех других случаях выражены признаки (от лёгкой до средней) липидной инфильтрации цитоплазмы гепатоцитов. Структура почечных трабекул при этом сохранена, нет признаков развития цирроза.

Заключение

Таким образом, изученные нами морфологические изменения при введении FOXO4-DRI и доксорубина, у самцов и самок имеет умеренное протективное влияние, в виде снижения степени жировой и лейкоцитарной инфильтрации, снижения степени инволюции гепатоцитов, причём значительно более выраженное у самцов. Отмечается отсутствие гиперэргических реакций в виде пролиферативной активности.

Список литературы

1. Harrington K. L., Lewanski C. R., Stewart J. S. Liposomes as vehicles for targeted therapy of cancer. Part.2: Clinical development // Clinical oncology. 2000. 12(1). 16-24. DOI: 10.1053/clon.2000.9105
2. Ewer M. S., Benjamin R. S. Cardiotoxicity of chemotherapeutic Drugs // The Chemotherapy source book. Ed. M. C. Perry. New York, 1997. P. 458-468.
3. Olson R. D., Mushlin P. S., Brenner D. E., Fleischer S., Cusack B. J., Chang B. K., Boucek Jr. R. J. Doxorubicin cardiotoxicity may be due to its metabolite, doxorubicinol // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1998. 85(10). 3585-3589. DOI: 10.1073/pnas.85.10.3585
4. Базиков И. А., Бейер Э. В., Лукинова В. В. Мальцев А. Н. Сравнительная оценка острой токсичности доксорубина и его ниосомальной формы // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. 10(4). 403-406. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10098
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / Под редакцией А. Н. Миронова. Москва, Гриф и К, 2012. 944 с. URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Zakon_RF/Mironov_Rukovodstvo_po_provedeniju_doklinicheskikh_issledovaniy_lekarstvennykh_sredstv.pdf (Дата обращения: 08.11.2022).
6. Правила лабораторной практики: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 708 н от 23.08.2010 // КонтурНорматив. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId165691> (Дата обращения: 16.12.2022).
7. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных: Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977. URL: https://primatologia.ru/images/NII/GLP/3_2_prikaz_minzdrawa_o_meraz_zhiwotnyh.pdf (Дата обращения: 15.12.2022).
8. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986. URL: <http://www.worldlii.org/int/other/treaties/COETSER/1986/1.html> (Дата обращения: 30.11.2022).
9. Васильев Ю. Г., Шумихина Г. В., Берестов Д. С., Корепанова Ю. Б. Структурные особенности селезенки мышей в различных функциональных состояниях // Труды Ижевской государственной медицинской академии: сборник научных статей. Т. 59. Ижевск, Ижевская государственная медицинская академия, 2021. С. 21-23.
10. Васильев Ю. Г., Васильев Р. О., Берестов Д. С. Морфология селезенки мышей в контроле и в ходе иммуносупрессии // Технологические тренды устойчивого функционирования и развития АПК: материалы Международной научно-практической конференции, посвященной году науки и технологии в России, Ижевск,

24–26 февраля 2021 года. Ижевск, Ижевская государственная сельскохозяйственная академия, 2021. С. 91-95.

11. Яковлев А. А., Васильев Ю. Г., Шумихина Г. В., Берестов Д. С. Морфологические изменения в печени на введение доксорубина у экспериментальных животных // Вестник НовГУ. 2022. 2(127). 51-54. DOI: 10.34680/2076-8052.2022.2(127).51-54

References

1. Harrington K. L., Lewanski C. R., Stewart J. S. Liposomes as vehicles for targeted therapy of cancer. Part.2: Clinical development // Clinical oncology. 2000. 12(1). 16-24. DOI: 10.1053/clon.2000.9105

2. Ewer M. S., Benjamin R. S. Cardiotoxicity of chemotherapeutic Drugs // The Chemotherapy source book. Ed. M. C. Perry. New York, 1997. P. 458-468.

3. Olson R. D., Mushlin P. S., Brenner D. E., Fleischer S., Cusack B. J., Chang B. K., Boucek Jr. R. J. Doxorubicin cardiotoxicity may be due to its metabolite, doxorubicinol // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1998. 85(10). 3585-3589. DOI: 10.1073/pnas.85.10.3585

4. Bazikov I. A., Beyer E. V., Lukinova V. V., Maltsev A. N. Sravnitel'naya ocenka ostroj toksichnosti doksorubicina i ego niosomal'noj formy [Comparative evaluation of the acute toxicity of doxorubicin and its niosomal form] // Medical News of the North Caucasus. 2015. 10(4). 403-406. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10098

5. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv. Ch. 1 [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part 1]. Ed. A.N. Mironov. Moscow, Grif i K Publ., 2012. 944 p. Available at: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Zakon_RF/Mironov_Rukovodstvo_po_provedeniju_doklinicheskikh_issledovanii_lekarstvennykh_sredstv.pdf (Accessed: 08.11.2022).

6. Pravila laboratornoj praktiki: Prikaz Ministerstva zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii № 708 n ot 23.08.2010 [Rules of laboratory practice: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 708 n dated 08/23/2010]. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=165691> (Accessed: 16.12.2022).

7. Pravila provedeniya rabot s ispol'zovaniem eksperimental'nykh zhivotnykh: Prikaz MZ SSSR № 755 ot 12.08.1977 [Rules for carrying out work using experimental animals: Order of the Ministry of Health of the USSR No. 755 of 12.08.1977]. Available at: https://primatologia.ru/images/NII/GLP/3_2_prikaz_minzdrawa_o_merah_zhiwotnyh.pdf (Accessed: 15.12.2022).

8. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986. Available at: <http://www.worldlii.org/int/other/treaties/COETSER/1986/1.html> (Accessed: 30.11.2022).

9. Vasiliev Yu. G., Shumikhina G. V., Berestov D. S., Korepanov Yu. B. Strukturnyye osobennosti селезенки мышей в различных функциональных состояниях [Structural features of the spleen of mice in various functional states] // Proceedings of the Izhevsk State Medical Academy: a collection of scientific articles, vol. 59. Izhevsk, Izhevsk State Medical Academy, 2021. P. 21-23.

10. Vasiliev Yu. G., Vasiliev R. O., Berestov D. S. Morfologiya селезенки мышей в контроле и в ходе иммуносупрессии [Morphology of the spleen of mice in control and during immunosuppression] // Technological trends in sustainable functioning and development of the agro-industrial complex: materials of the International scientific and practical conference dedicated to the year of science and technology in Russia, Izhevsk, February 24–26, 2021. Izhevsk, Izhevsk State Agricultural Academy, 2021. P. 91-95.

11. Yakovlev A. A., Vasiliev Yu. G., Shumikhina G. V., Berestov D. S. Morfologicheskiye izmeneniya v pecheni na vvedeniye doksorubitsina u eksperimental'nykh zhivotnykh [Morphological changes in the liver on the introduction of doxorubicin in experimental animals] // Vestnik NovSU. 2022. 2(127). 51-54. DOI: 10.34680/2076-8052.2022.2(127).51-54

Информация об авторах

Яковлев Алексей Анатольевич – аспирант, и. о. ассистента, Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ (Ижевск, Россия), ORCID: 0009-0009-1014-5995, al-an.iakowlew@yandex.ru

Васильев Юрий Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор, Удмуртский государственный аграрный университет (Ижевск, Россия), ORCID: 0000-0002-3417-7280, devugen@mail.ru

Шумихина Галина Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ (Ижевск, Россия), ORCID: 0009-0006-6330-0432, shum18@rambler.ru

Берестов Дмитрий Сергеевич – кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой, Удмуртский государственный аграрный университет (Ижевск, Россия), ORCID: 0009-0000-6907-6546, berestovds@rambler.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.853-092(048.8)

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).223-233

ГРНТИ 76.29.51+76.03.29

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

О ПАТОГЕНЕЗЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ (ОБЗОР)

Афанасьева Г. А.¹, Щетинин Е. В.², Фисун А. В.¹, Дмитриенко Е. А.¹

¹Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского
Министерства здравоохранения РФ (Саратов, Россия)

²Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)

Аннотация В обзоре приведены статистические сведения о заболеваемости эпилепсией в различных странах, в том числе, в России и отдельных её регионах. Обсуждаются различные механизмы формирования эпилептической гипервозбудимости нейронов головного мозга. Анализируется роль ионного дисбаланса, медиаторных, нейрохимических нарушений в развитии эпилептической активности, как приобретенного, так и наследственного происхождения, в том числе значение молекулярно-генетических изменений – мутаций и эпигенетических механизмов, которые в совокупности обеспечивают патологические изменения мембранного потенциала нейронов головного мозга. В статье освещены причины и механизмы развития мембранных каналопатий и нарушений трансмембранного ионного транспорта, лежащих в основе изменений электро-физиологических свойств нейронов. В статье приведены сведения отечественной и зарубежной литературы о значении сдвигов иммунологического, цитокинового статусов в патогенезе эпилептической гипервозбудимости нейронов различных отделов головного мозга.

Ключевые слова: эпилепсия, нейроны, каналопатии, нейромедиаторы

Для цитирования: Афанасьева Г. А., Щетинин Е. В., Фисун А. В., Дмитриенко Е. А. О патогенезе эпилептических приступов (обзор) // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 223-233. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).223-233

Research Article

ON THE PATHOGENESIS OF EPILEPTIC SEIZURES (REVIEW)

Afanasyeva G. A.¹, Shchetinin E. V.², Fisun A. V.¹, Dmitrienko E. A.¹

¹V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of RF (Saratov, Russia)

²Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Abstract The review shows the statistics about the epilepsy morbidity in different countries, including Russia and its individual regions. We discuss various mechanisms of development of epileptic hyperexcitability of brain neurons. We summarize the knowledge about the role of ion imbalance, transmitters, neurochemical disorders in the epileptic activity development, both acquired and hereditary, including the significance of molecular genetic alterations, namely mutations and epigenetic mechanisms that together cause pathological changes in the membrane potential of brain neurons. The article highlights the causes and mechanisms of development of membrane channelopathy and transmembrane ion transport disorders, which underlie changes in the electrophysiological properties of neurons. The article provides information from Russian and foreign literature about the significance of immunological and cytokine shifts in the pathogenesis of epileptic hyperexcitability of neurons in different parts of the brain.

Key words: epilepsy, neurons, channelopathies, neurotransmitters

For citation: Afanasyeva G. A., Shchetinin E. V., Fisun A. V., Dmitrienko E. A. On the pathogenesis of epileptic seizures (review) // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 223-233. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).223-233

Введение

Эпилепсия – хроническое неврологическое заболевание головного мозга, которым страдают пациенты различных возрастных групп [1].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения в 2019 году 70 млн человек наблюдались по поводу диагноза «эпилепсия», что составляло около 1% населения всего мира. Ежегодно в разных странах это заболевание впервые устанавливается у 2,5 млн человек [2].

Проведённые популяционные исследования выявили следующую распространённость рассматриваемой патологии: в Европе от 5,3 до 6,5 случаев на 1 тыс. населения. В Центральной и Южной Америке значения встречаемости на 1 тыс. человек варьируют от 3,7 в Аргентине до 22,2 – в Эквадоре. Наиболее часто диагноз эпилепсии устанавливается в Танзании, Колумбии, Чили и Мексике (соответственно 20, 19,5, 19 и 18,2 случаев заболевания на 1000 населения), меньше всего пациентов выявлено в ЮАР (6–8 человек на 1000 населения) [2].

По статистическим данным Министерства здравоохранения России, в 2016 году в нашей стране было выявлено 374 206 пациента с эпилепсией, что соответствовало 0,2% населения страны. Общая распространённость патологии составила 255,4 на 100 тыс. населения и характеризовалась неоднородностью распределения в различных субъектах Российской Федерации. В Республиках Крым (82,5) и Адыгея (97,4), в Волгоградской (78,0), Тамбовской (90,9), Курской (81,5) и Рязанской областях (95,4) зарегистрировано наименьшее число больных эпилепсией на 100 тыс. населения. Наибольшая частота встречаемости эпилепсии (728 больных на 100 тыс. чел.) выявлена в Республике Саха, Якутии [3].

Международной Противоэпилептической Лигой (ILAE) эпилепсия была определена как «хроническое состояние мозга, характеризующееся устойчивой предрасположенностью к возникновению эпилептических приступов, а также различными нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями» [4, 5].

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе нет единого представления об этиологии и патогенезе эпилепсии, обсуждаются различные концепции формирования эпилептической гипервозбудимости нейронов [1, 6, 7].

Не вызывает разногласий представление о том, что клинические проявления заболевания возникают в связи с формированием чрезмерных нейронных разрядов в коре головного мозга (ГМ), причины и механизмы которых разнообразны и окончательно не изучены [1, 8].

Известно, что в развитии эпилептической активности нейронов важнейшую роль играют ионный дисбаланс, медиаторные, энергетические, а также нейрохимические нарушения как приобретенного, так и наследственного происхождения, в том числе молекулярно-генетические изменения – мутации и

эпигенетические механизмы, которые в совокупности обеспечивают изменения мембранного потенциала клеток коры ГМ [9-11].

В результате неадекватного возбуждения большого количества нейронов создаются условия для формирования эпилептического очага или эпилептической системы [4-8].

Основная часть

Как известно, электрофизиологические свойства биологических мембран и уровень их поляризации зависят от механизмов транспорта различных ионов, в том числе, от состояния ионных каналов. Нарушения структуры и функций ионных каналов нейролеммы – каналопатии – являются важным патогенетическим звеном формирования эпилептической активности нейронов. Ионные каналы образованы мембранными белками, регулирующими транспортную функцию мембраны, внутри- и внеклеточный состав электролитов. Ионные каналы участвуют в формировании потенциала действия и, следовательно, играют решающую роль в эпилептогенезе, так как обеспечивают возбудимость нейрона. Ионные каналы обладают способностью модифицировать свою проницаемость при изменениях показателей мембранного потенциала. Молекулы ионных каналов несут заряды и могут смещаться под влиянием колебаний силы электрического поля. Эти изменения регистрируются в виде «воротных токов» [12, 13].

Ионные каналы могут находиться в закрытом, открытом и инактивированном состояниях. Открытое состояние канала нестабильно и преобразуется спонтанно в закрытое инактивированное. Инактивация канала осуществляется участками канального белка на внутренней поверхности мембраны. Пароксизмальная деполяризация мембран нейронов обусловлена изменениями структуры K^{+} - и Na^{+} -каналов и смещением ионного равновесия внутри и вне клетки [12, 13].

Наиболее тщательно исследованы Na^{+} -каналы, которые состоят из гликопротеина с молекулярной массой 300 000 Да. Разные типы мембран содержат от 1 до 50 Na^{+} -каналов на 1 мкм^2 , их белки сходны между собой по структуре и функциям. В экспериментальных исследованиях показано, что даже изолированные молекулы Na^{+} -каналов, встроенные в искусственные липидные мембраны, продолжают функционировать [13].

Na^{+} -каналы обладают высокой избирательностью, что предотвращает одновременное поступление во внутриклеточную среду других ионов, особенно K^{+} , которые имеют почти те же размеры. Что касается анионов, то они удерживаются отрицательными зарядами у входа в канал. Избирательность для катионов объясняется специфическим связыванием иона во время его прохождения через канал. Формирование эпилептической системы может быть результатом гипервозбудимости нейронов в условиях длительного открытия Na^{+} -каналов

вследствие изменения их структуры и функций, накопления ионов натрия внутри клетки [13].

Так, нарушения функции Na^+ -каналов и развитие эпилепсии в ряде случаев ассоциировано с генетической предрасположенностью к формированию чрезмерной электрической активности нейронов ГМ. Натриевые каналопатии могут быть обусловлены генетической мутацией генов, кодирующих синтез различных трансмембранных белков. Например, мутациями гена *SCN1A* (*sodium channel, voltage-gated, type I, alpha-subunit* – вольтаж-зависимые Na^+ -каналы I типа, альфа-субъединица). Этот ген расположен на длинном плече 2 хромосомы (2q24.3) и обеспечивает работу NaV1.1 -каналов, которые транспортируют ионы Na^+ в клетку и играют ключевую роль в способности клетки генерировать и передавать электрические импульсы. В настоящее время обнаружено более 150 мутаций в данном гене [13].

Мутации в гене *SCN1A* обеспечивают нарушения функции NaV1.1 -каналов и, соответственно, характер и тяжесть течения судорожных пароксизмов. Среди форм патологии, связанных с этими мутациями, выделяют простые фебрильные приступы, которые начинаются в младенчестве и обычно прекращаются в возрасте пяти лет, а также генерализованную эпилепсию с фебрильными приступами плюс (*Generalized Epilepsy with Febrile Seizures plus, GEFS+*). Миссенс-мутации *SCN1A* сопровождается развитием тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества [13].

Избыток ионов K^+ во внеклеточном пространстве является ещё одним из патогенетических факторов формирования эпилептического очага. Во время интенсивной электрической активности высокая внеклеточная концентрация Na^+ заметно не меняется, а концентрация K^+ может существенно возрастать. В различных клетках обнаружены несколько типов K^+ -каналов, которые отличаются параметрами состояния канала, зависящими от потенциала мембраны, внутриклеточного содержания Ca^{2+} и других факторов. Разнообразие K^+ -каналов обуславливает различные формы потенциала действия, скорость реполяризации, особенности следовых потенциалов нейрона [14].

Мутации *de novo* в гене *KCNA2* (*potassium voltage-gated channel subfamily A member 2, вольтаж-зависимые калиевые каналы подсемейства A 2 типа*) вызывают либо потерю, либо усиление функции напряжённо-закрытого K^+ -канала (KV1.2), что в обоих случаях приводит к развитию эпилептической энцефалопатии [14].

Филогенетически более древними являются механизмы функционирования Ca^{2+} -каналов. Содержание Ca^{2+} в покоящейся клетке очень низкое и составляет 10^{-8} – 10^{-7} моль·л⁻¹. Входящий Ca^{2+} -ток, который возникает одновременно с Na^+ -током, обеспечивает деполяризацию мембраны [34]. Повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} обусловлено и мобилизацией ионов из внутриклеточного депо. При повышении содержания внутриклеточного Ca^{2+} до 10^{-5} моль·л⁻¹ происходит выделение из нервных окончаний везикул, содержащих медиаторы [15].

Во время высокочастотного возбуждения нейронов снижается внеклеточная концентрация Ca^{2+} , что повышает возбудимость клеточной мембраны и способствует генерированию потенциалов действия во время деполяризации, что проявляется патологической гиперактивностью, генерированием разрядов судорожного типа. Снижение уровня Ca^{2+} в плазме крови усиливает нерегулируемое возбуждение мышечных клеток и развитие судорог скелетной мускулатуры – синдрома тетании [15].

Несомненно, важную роль в формировании судорожных приступов играет нарушение функций глутаминергической системы, её NMDA-рецепторов (*N-methyl-D-aspartate-receptors*, рецепторы глутамата, избирательно связывающие N-метил-D-аспартат) и нейротрансмиттера глутамата. Наибольшее число синапсов, которые используют глутамат в качестве возбуждающего медиатора, локализованы в гиппокампе и переднем мозге. При патологической импульсации глутамат связывается с рецепторами в течение более длительного промежутка времени, что сопровождается увеличением концентрации ионов Ca^{2+} внутри клеток и выведением из них ионов K^{+} [16].

В работах зарубежных исследователей показано, что более чем 950 генов ассоциировано с развитием эпилепсии. Большинство из них кодируют работу ионных каналов для Na^{+} , K^{+} , Ca^{2+} , Cl^{-} и других ионов, расположенных в нейролемме [2, 9, 10, 17].

Тесное взаимодействие нервной, гуморальной и иммунной систем в регуляции функций ГМ обеспечивает важную патогенетическую роль иммунологических расстройств в патогенезе эпилепсии [18].

Риск развития эпилептической активности нейронов повышен при системных аутоиммунных заболеваниях, особенно при системной красной волчанке и сахарном диабете 1 типа. Сосудистые и метаболические изменения при аутоиммунных формах патологии являются важнейшими факторами риска развития эпилепсии. Аутоиммунные механизмы могут обеспечивать развитие мембранных каналопатий и, соответственно, изменение электро-физиологических свойств нейронов ГМ [18, 19].

Так, возможно блокирование ионных каналов нейролеммы специфическими антителами. Подтверждением этого служит обнаружение антител к глутаматергическим NMDA-рецепторам в крови и спинномозговой жидкости пациентов при энцефалите и эпилепсии [16, 20].

В исследованиях на крысах показано, что антитела образуются в основном к N-терминалям NR1 субъединицы NMDA-рецептора. Кроме того, выработка антител в NR1-субъединице NMDA-рецепторов одновременно вызывает развитие нарушения внешнего дыхания, что, в свою очередь, усугубляет гипоксические проявления и усиливает судороги. При развитии анти-NMDA-рецепторного энцефалита в аутоиммунный процесс вовлечены отделы переднего мозга, в том числе префронтальная кора, гиппокамп, миндалина и гипоталамус. Авторы исследования

объясняют данный факт наибольшей экспрессией NR1/NR2B-гетеромеров NMDA-рецепторов в указанных структурах [16].

Участие гиппокампа и амигдаллярного комплекса в развитии эпилептического приступа может быть подтверждением взаимосвязи нейрогенных и иммунных механизмов в патогенезе эпилепсии, поскольку эти отделы ГМ оказывают существенное влияние на функцию не только нервной, но и иммунной систем [16].

Важная роль в формировании и поддержании активности эпилептической системы принадлежит несостоятельности антиэпилептических структур (латеральных ядер гипоталамуса, хвостатого ядра, мозжечка, ретикулярной формации). Так, в процессах индукции и формирования эпилептической активности в ГМ, важное значение имеет активность опиоидергической системы и интенсивность продукции эндорфинов и энкефалинов. В соответствии с представлениями о патологической эпилептической системе возникновение повышенной судорожной активности может быть обусловлено гиперпродукцией возбуждающих и/или уменьшением образования тормозных нейромедиаторов, нарушение высвобождения их в синаптическую щель, изменение чувствительности рецепторов, дефекты механизмов инактивации – чрезмерно быстрое удаление тормозных и/или избыточное накопление возбуждающих медиаторов [1, 8, 18].

Следует также отметить роль сдвигов цитокинового статуса в формировании судорожных приступов. Цитокины, являясь важным звеном гуморальной регуляции, оказывают существенное влияние на процессы нейронального развития и регуляции работы нервной системы как в условиях нормы, так и при патологии. За последние десятилетия большое внимание зарубежных и отечественных учёных уделено изучению значения про- (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) и противовоспалительных (IL-1Ra, IL-10, TGF- β) цитокинов в патогенезе экспериментальных и клинических форм эпилепсии. Известно, что провоспалительные цитокины оказывают проконвульсивное действие. В экспериментальных исследованиях показано, что их уровень повышается при приступах, вызванных химическими препаратами или электростимуляцией [23].

Кроме того, выявлена взаимосвязь между уровнем ряда цитокинов и нейротрансмиттеров – ГАМК- и глутаматергических, которые занимают важное место в эпилептогенезе. Так, провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6 и TNF- α ингибируют обратный захват глутамата астроцитами, тем самым повышая эксайтоксичность клеток глии ГМ и вероятность развития судорожного приступа [24].

Наибольший интерес представляет провоспалительный цитокин IL-1 β , который вырабатывается в очень малых количествах глиальными клетками мозга в условиях нормы. При моделировании электрического эпилептического статуса ряд исследователей показали повышенную экспрессию рецепторов IL-1 β в гиппокампе, что в совокупности с повышением уровня этого цитокина в тех же структурах

приводит к усилению эксайтоксичности и проявляется усилением судорожных приступов [23].

Однако в ряде экспериментальных исследований на животных получены результаты, свидетельствующие, что интраперитонеальное или интравентрикулярное введение IL-1 β в низких дозах приводит к снижению частоты приступов. На основании этого эффекта авторы сделали заключение об антиэпилептогенной активности IL-1 β [24].

Таким образом, в современной зарубежной и отечественной литературе отсутствует единая концепция влияния сдвигов цитокинового статуса на частоту и интенсивность судорожных приступов.

Заключение

Отсутствие единых чётких представлений о причинах и механизмах формирования эпилептической активности нейронов ГМ определяет сложность и неоднозначность подходов к классификации, диагностическим критериям и лечению данной патологии.

В связи с этим представляется актуальным дальнейшее изучение и детализация представлений о патогенезе судорожных приступов различных форм эпилепсии, что поможет сформулировать практические рекомендации для повышения эффективности патогенетического лечения данной неврологической патологии.

Список литературы

1. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей: клинические рекомендации / Всероссийское общество неврологов, Ассоциация нейрохирургов России, Ассоциация специалистов по клинической нейрофизиологии, Российская Противозепилептическая Лига, Союз реабилитологов России. 2021. 225 с. URL: <https://эпилепсия56.pf/storage/app/uploads/public/61f/7f6/c24/61f7f6c24fdf6635218932.pdf> (Дата обращения: 15.12.2022).
2. Epilepsy: a public health imperative: summary // World Health Organization: WHO Documentation Centre in Russia Based on the Central Public Health research Institute Of the Ministry of Health of the Russian Federation. Geneva, 2019. 171 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325440> (Дата обращения: 25.02.2023).
3. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2016 году: статистические материалы. Ч. IV. // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2016-god> (Дата обращения: 04.01.2023).
4. Орипова Ш. Б., Касимова С. А., Абдукадиров У. Т. Сочетание когнитивных и эмоциональных нарушений при эпилепсии // Re-health journal. 2020. 3-2. 85-88. DOI: 10.24411/2181-0443
5. Одинцова Г. В., Банникова В. Д. Эпилепсия и COVID-19: предикторы положительного исхода у пациентов с эпилепсией (на основе анализа клинического наблюдения) // Трансляционная медицина. 2021. 8(3). 22–28. DOI: 10.18705/2311-4495.
6. Адамбаев З. И., Матчанов О. А., Киличев И. А., Исмаилова М. О.

Особенности симптоматической эпилепсии в регионе приаралья // Евразийский вестник педиатрии. 2020. 4(7). 8-14.

7. Fernandez-Baca Vaca G., Park Jun T. Focal EEG abnormalities and focal ictal semiology in generalized epilepsy // *European Journal of Epilepsy*. 2020. 77. 7-14. DOI: 10.1016/j.seizure

8. Tran S., Mathon B., Morcos-Sauvain E., Lerond J., Navarro V., Bielle F. Neuropathology of Epilepsy // *Annales de Pathologie*. 2020. 40(6). 447-460. DOI: 10.1016/j.annpat.2020.08.001

9. Afanasyeva G. A., Fisun A. V., Shchetinin E. V. The epigenetic mechanisms in epilepsy. Paradigm shift in seizure prevention and treatment // *Medical News of North Caucasus*. 2022. 17(4). 439-444. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17107

10. Guerrini R., Balestrini S., Wirrell E. C., Walker M. C. Monogenic epilepsies: disease mechanisms, clinical phenotypes, and targeted therapies // *Neurology*. 2021. 97(17). 817-831. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012744

11. Conboy K., Henshall D. C., Brennan G. P. Epigenetic principles underlying epileptogenesis and epilepsy syndromes // *Neurobiology of Disease*. 2021. 148. 105179. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105179

12. Bartolini E., Campostrini R., Kiferle L., Pradella S., Rosati E., Chinthapalli K., Palumbo P. Epilepsy and brain channelopathies from infancy to adulthood // *Neurological Sciences*. 2020. 41(4). 749-761. DOI: 10.1007/s10072-019-04190-x

13. Ruiz M. de Lera, Kraus R. L. Voltage-Gated Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Clinical Indications // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. 58(18). 7093-7118. DOI: 10.1021/jm501981g

14. Masnada S., Hedrich Ulrike B. S., Gardella E., Schubert J., Kaiwar C., Klee E. W., Lanpher B. C., Gavrilova H. R., Synofzik M., Bast T., Gorman K., King M. D., Allen N. M., Conroy J., Zeev B. B., Tzadok M., Korff C., Dubois F., Ramsey K., Narayanan V., Serratosa J. M., Giraldez B. G., Helbig I., Marsh E., O'Brien M., Bergqvist C. A., Binelli A., Porter B., Zaeyen E., Horovitz D., Wolff M., Marjanovic D., Caglayan H. S., Arslan M., Pena S. D. J., Sisodiya S. M., Balestrini S., Syrbe S., Veggiotti P., Lemke J. R., Møller R. S., Lerche H., Rubboli G. Clinical spectrum and genotype-phenotype associations of KCNA2-related encephalopathies // *Brain*. 2017. 140(9). 2337-2354. DOI: 10.1093/brain/awx184

15. Rajakulendran S., Hanna M. G. The Role of Calcium Channels in Epilepsy // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016. 6(1). a022723. DOI: 10.1101/cshperspect.a022723

16. Dalmau J., Fleishman A. J., Hughes E. G., Rossi J. E., Peng X., Lai M., Dessain S. K., Rosenfeld M. R., Balice-Gordon R., Lynch D. R. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // *The Lancet Neurology*. 2008. 7(12). 1091-1098. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2

17. Feng Wei, Li-Min Yan, Tao Su, Na He, Zhi-Jian Lin, Jie Wang, Yi-Wu Shi, Yong-Hong Yi, Wei-Ping Liao. Ion Channel Genes and Epilepsy: Functional Alteration, Pathogenic Potential, and Mechanism of Epilepsy // *Neuroscience Bulletin*. 2017. 33(4). 455-477. DOI: 10.1007/s12264-017-0134-1

18. Steriade C., Titulaer M. J., Vezzani A., Sander J. W., Thijs R. D. The association between systemic autoimmune disorders and epilepsy and its clinical implications // *Brain*. 2021. 144(2). 372-390. DOI: 10.1093/brain/awaa362

19. Кузнецова Л. В., Ветрилэ Л. А., Карпова М. Н. Некоторые нейроиммунные механизмы в патогенезе эпилепсии // *Патогенез*. 2014. 12(2). 11-21.

20. Karakas E., Furukawa H. Crystal structure of a heterotetrameric NMDA receptor

ion channel // *Science*. 2014. 344(6187). 992-997. DOI: 10.1126/science.1251915

21. Tovar K. R., McGinley M. J., Westbrook G. L. Triheteromeric NMDA receptors at hippocampal synapses // *Journal of Neuroscience*. 2013. 33(21). 9150-9160. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0829

22. Li G., Bauer S., Nowak M., Norwood B., Tackenberg B., Rosenow F., Knake S., Oertel W. H., Hamer H. M. Cytokines and epilepsy // *Seizure*. 2011. 20(3). 249-256. DOI: 10.1016/j.seizure

23. Hu S., Sheng W. S., Ehrlich L. C., Peterson K., Chao C. Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes // *Neuroimmunomodul.* 2000. 7(3). 153-159. DOI: 10.1159/000026433

24. Sayyah M., Beheshti S., Shokrgozar M. A., Eslami-far A., Deljoo Z., Khabiri A. R., Rohani A. H. Antiepileptogenic and anticonvulsant activity of interleukin-1 beta in amygdala-kindled rats // *Experimental Neurology*. 2005. 191(1). 145-153. DOI: 10.1016/j.expneurol

References

1. Эпилепсия и эпилептические статусы у взрослых и детей: клинические рекомендации [Epilepsy and status epilepticus in adults and children: clinical guidelines, 2020]. All-Russian Society of Neurologists, Association of Neurosurgeons of Russia, Association of Clinical Specialists in Neurophysiology, Russian Antiepileptic League, Union of Rehabilitologists of Russia. 2021. 225 p. Available at: <https://эпилепсия56.рф/storage/app/uploads/public/61f7f6/c24/61f7f6c24fdf6635218932.pdf> (Accessed: 15.12.2022).

2. Epilepsy: a public health imperative: summary. World Health Organization: WHO Documentation Centre in Russia Based on the Central Public Health research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation. Geneva, 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325440> (Accessed: 25.02.2023).

3. Obschaya zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2016 g.: statisticheskie materialy (Chast'. IV) [General morbidity of the adult population of Russia in 2016: statistical materials (Part 1)]. Ministry of Health of the Russian Federation: official site. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2016-god> (Accessed: 04.01.2023).

4. Oripova Sh. B., Kasimova S. A., Abducadirov U. T. Sochetanye kognitivnyh i emocionalnyh narusheniy pri epilepsii [Combination of cognitive and emotional disorders in epilepsy] // *Re-health journal*. 2020. 3-2. 85-88. DOI: 10.24411/2181-0443/2020-10126

5. Odintsova G. V., Bannikova V. D. Epilepsiya i COVID-19: prediktor polozhitelnogo ishoda u pacientov s epilepsiey (na osnove analiza klinicheskogo nabludeniya) [Epilepsy and COVID-19: predictors of a positive outcome in patients with epilepsy (based on analysis of clinical cases)] // *Translational Medicine*. 2021. 8(3). 22-28. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-3-22-28

6. Adambaev Z. I., Matchanov O. A., Kilichev I. A., Ismailova M. O. Osobennosti simptomaticheskoy epilepsii v regione priaralya [Features of symptomatic epilepsy in the Aral Sea region] // *Eurasian Bulletin of Pediatrics*. 2020. 4(7). 8-14.

7. Fernandez-Baca Vaca G., Park Jun T. Focal EEG abnormalities and focal ictal semiology in generalized epilepsy // *European Journal of Epilepsy*. 2020. 77. 7-14. DOI: 10.1016/j.seizure

8. Tran S., Mathon B., Morcos-Sauvain E., Lerond J., Navarro V., Bielle F. Neuropathology of Epilepsy // *Annales de Pathologie*. 2020. 40(6). 447-460. DOI: 10.1016/j.annpat.2020.08.001

9. Afanasyeva G. A., Fisun A. V., Shchetinin E. V. The epigenetic mechanisms in epilepsy. Paradigm shift in seizure prevention and treatment // *Medical News of North Caucasus*. 2022. 17(4). 439-444. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17107
10. Guerrini R., Balestrini S., Wirrell E. C., Walker M. C. Monogenic epilepsies: disease mechanisms, clinical phenotypes, and targeted therapies // *Neurology*. 2021. 97(17). 817-831. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012744
11. Conboy K., Henshall D. C., Brennan G. P. Epigenetic principles underlying epileptogenesis and epilepsy syndromes // *Neurobiology of Disease*. 2021. 148. 105179. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105179
12. Bartolini E., Campostrini R., Kiferle L., Pradella S., Rosati E., Chinthapalli K., Palumbo P. Epilepsy and brain channelopathies from infancy to adulthood // *Neurological Sciences*. 2020. 41(4). 749-761. DOI: 10.1007/s10072-019-04190-x
13. Ruiz M. de Lera, Kraus R. L. Voltage-Gated Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Clinical Indications // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. 58(18). 7093-7118. DOI: 10.1021/jm501981g
14. Masnada S., Hedrich Ulrike B. S., Gardella E., Schubert J., Kaiwar C., Klee E. W., Lanpher B. C., Gavrilova H. R., Synofzik M., Bast T., Gorman K., King M. D., Allen N. M., Conroy J., Zeev B. B., Tzadok M., Korff C., Dubois F., Ramsey K., Narayanan V., Serratosa J. M., Giraldez B. G., Helbig I., Marsh E., O'Brien M., Bergqvist C. A., Binelli A., Porter B., Zaeyen E., Horovitz D., Wolff M., Marjanovic D., Caglayan H. S., Arslan M., Pena S. D. J., Sisodiya S. M., Balestrini S., Syrbe S., Veggioni P., Lemke J. R., Møller R. S., Lerche H., Rubboli G. Clinical spectrum and genotype-phenotype associations of KCNA2-related encephalopathies // *Brain*. 2017. 140(9). 2337-2354. DOI: 10.1093/brain/awx184
15. Rajakulendran S., Hanna M. G. The Role of Calcium Channels in Epilepsy // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016. 6(1). a022723. DOI: 10.1101/cshperspect.a022723
16. Dalmau J., Fleishman A. J., Hughes E. G., Rossi J. E., Peng X., Lai M., Dessain S. K., Rosenfeld M. R., Balice-Gordon R., Lynch D. R. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // *The Lancet Neurology*. 2008. 7(12). 1091-1098. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2
17. Feng Wei, Li-Min Yan, Tao Su, Na He, Zhi-Jian Lin, Jie Wang, Yi-Wu Shi, Yong-Hong Yi, Wei-Ping Liao. Ion Channel Genes and Epilepsy: Functional Alteration, Pathogenic Potential, and Mechanism of Epilepsy // *Neuroscience Bulletin*. 2017. 33(4). 455-477. DOI: 10.1007/s12264-017-0134-1
18. Steriade C., Titulaer M. J., Vezzani A., Sander J. W., Thijs R. D. The association between systemic autoimmune disorders and epilepsy and its clinical implications // *Brain*. 2021. 144(2). 372-390. DOI: 10.1093/brain/awaa362
19. Kuznetskova L. V., Vetrile L. A., Karpova M. N. Nekotorye neiroimmunnye mekhanizmy v patogeneze epilepsii [Some neuroimmune mechanisms in the pathogenesis of epilepsy] // *Pathogenesis*. 2014. 12(2). 11-21.
20. Karakas E., Furukawa H. Crystal structure of a heterotetrameric NMDA receptor ion channel // *Science*. 2014. 344(6187). 992-997. DOI: 10.1126/science.1251915
21. Tovar K. R., McGinley M. J., Westbrook G. L. Triheteromeric NMDA receptors at hippocampal synapses // *Journal of Neuroscience*. 2013. 33(21). 9150-9160. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0829
22. Li G., Bauer S., Nowak M., Norwood B., Tackenberg B., Rosenow F., Knake S., Oertel W. H., Hamer H. M. Cytokines and epilepsy // *Seizure*. 2011. 20(3). 249-256. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.12.005

23. Hu S., Sheng W. S., Ehrlich L. C., Peterson K., Chao C. Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes // *Neuroimmunomodul.* 2000. 7(3). 153-159. DOI: 10.1159/000026433

24. Sayyah M., Beheshti S., Shokrgozar M. A., Eslami-far A., Deljoo Z., Khabiri A. R., Rohani A. H. Antiepileptogenic and anticonvulsant activity of interleukin-1 beta in amygdala-kindled rats // *Experimental Neurology.* 2005. 191(1). 145-153. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.08.032

Информация об авторах

Афанасьева Галина Александровна – доктор медицинских наук, доцент, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения РФ (Саратов, Россия), ORCID: 0000-0002-5221-804X, gafanaseva@yandex.ru

Щетинин Евгений Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия), ORCID: 0000-0001-6193-8746, ev.cliph@rambler.ru

Фисун Анна Вячеславовна – ассистент, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения РФ (Саратов, Россия), ORCID: 0000-0002-1967-1803, fisa89_89@mail.ru

Дмитриенко Екатерина Александровна – ассистент, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения РФ (Саратов, Россия), ORCID: 0009-0000-3163-096X, katya-13-97@mail.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.379-008.64:616-092.6

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).234-241

ГРНТИ 76.29.47+76.29.47

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ

Быков Ю. В., Батурин В. А.

*Ставропольский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия)*

Аннотация Обследовано 70 детей, из них 35 детей с сахарным диабетом 1-го типа (группа исследования) и 35 условно здоровых детей (контрольная группа). Пациенты с сахарным диабетом 1-го типа были обследованы на двух этапах: при поступлении в стационар в экстренном порядке на фоне диабетического кетоацидоза (первый этап, острый период) и спустя два месяца, при плановой госпитализации (второй этап, восстановительный период). Обнаружено повышение аутоантител к мелатониновым рецепторам (MRA1) у детей с сахарным диабетом 1-го типа, с максимальной концентрацией в остром периоде – $5,17 \pm 1,02$ ЕД/мл, с постепенным снижением через два месяца – $2,3 \pm 0,31$ ЕД/мл. Выявлена положительная корреляционная связь между содержанием ААТ к MRA1 и хроническим течением заболевания (длительность болезни, количество обострений в анамнезе). Объяснены возможные хронобиологические механизмы в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа в детском возрасте.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, дети, аутоантитела, мелатониновые рецепторы

Для цитирования: Быков Ю. В., Батурин В. А. Хронобиологические механизмы в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа у детей // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 234-241. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).234-241

Research Article

CHRONOBIOLOGICAL MECHANISMS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF PEDIATRIC TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Bykov Yu. V., Baturin V. A.

Stavropol State Medical University of Ministry of Health of Russian Federation (Stavropol, Russia)

Abstract A total of 70 children were studied, including 35 with type 1 diabetes mellitus (study group) and 35 conditionally healthy children (control group). Patients with type 1 diabetes mellitus were studied at two stages: upon their urgent admission to the hospital with diabetic ketoacidosis (stage one, acute period) and two months later, during planned hospitalization (stage two, recovery period). Children with type 1 diabetes mellitus were found to have elevated levels of autoantibodies against the melatonin receptor (MRA1), with the maximum concentration during the acute period reaching 5.17 ± 1.02 U/mL and subsequent gradual decrease to a level of 2.3 ± 0.31 U/mL two months later. Positive correlation was found between the level of anti-MRA1 AAT and chronic disease course (duration of disease, number of relapses in the patient's history). An explanation is provided for chronobiological mechanisms involved in the pathophysiology of pediatric type 1 diabetes mellitus.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, children, autoantibodies, melatonin receptors

For citation: Bykov Yu. V., Baturin V. A. Chronobiological mechanisms in the pathophysiology of pediatric type 1 diabetes mellitus // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 234-241. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).234-241

Введение

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) постоянно растёт во всём мире, и не исключено, что скоро это заболевание примет масштабы эпидемии [1]. Наиболее частым типом СД, который выявляется в детском и подростковом возрасте, является СД 1-го типа [1]. СД 1-го типа возникает в результате аутоиммунного разрушения β -клеток поджелудочной железы и сопровождается хронической гипергликемией [2]. Эта эндокринопатия характеризуется низким или отсутствующим уровнем эндогенного инсулина и постоянной зависимостью от экзогенного инсулина для предотвращения многих осложнений данного заболевания, включая диабетический кетоацидоз (ДКА) [1]. Этиологические факторы, которые могут запускать аутоиммунные процессы гибели β -клеток многогранны, к основным из них относят генетические, экологические и иммунологические причины [2].

В последние годы всё больший интерес получает хронобиологическая теория в развитии СД [3]. Нарушение в работе циркадных ритмов – десинхроноз, является причиной многих патологических состояний, в том числе он тесно связан с метаболической дисфункцией, развитием ожирения и СД 2-го типа [4]. Наиболее известный регулятор циркадных ритмов, гормон пинеальной железы – мелатонин, оказывает действие через свои многочисленные мелатониновые рецепторы (МР) (в основном МР1 и МР2) [5]. С момента открытия МР в ткани поджелудочной железы, многочисленные исследования показали потенциальную роль мелатонина во влиянии на метаболизм глюкозы и секрецию инсулина β -клетками [6]. Некоторые авторы даже подчеркивали существование функционального антагонизма между мелатонином и секрецией инсулина, представляя связь между развитием СД и выработкой мелатонина [7]. Интересно, что экзогенной мелатонин, обладает некоторыми антидиабетическими свойствами, а исследования по пинеалэктомии на животных доказывают, что низкий уровень мелатонина может увеличить предрасположенность к развитию СД [8]. Есть единичные работы, указывающие на снижение мелатонина у детей с СД 1-го типа [9]. Ранее нами установлено, что на фоне течения СД 1-го типа в детском возрасте, имеется повышение аутоантител (ААТ) к МР, особенно выраженное на этапе ДКА и было высказано предположение о возможности блокады МР ААТ на фоне тяжёлого течения СД 1-го типа в детском возрасте [10].

Цель исследования: оценить уровень ААТ к МР у детей с СД 1-го типа при различных формах заболевания и обосновать хронобиологические механизмы в развитии данной эндокринопатии.

Материалы и методы исследования

В открытое сравнительное исследование было включено 70 детей (36 мальчиков и 34 девочки), средний возраст $14,2 \pm 0,23$ лет. Группу исследования (I группа) составили 35 детей (20 мальчиков и 15 девочек) в возрасте $14,9 \pm 0,28$ лет

с диагнозом СД 1-го типа. В группу контроля (II группа) вошли 35 детей (16 мальчиков и 19 девочек), в возрасте $14,5 \pm 0,25$ лет (условно здоровые дети).

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе (острый период) все дети из группы исследования были госпитализированы в экстренном порядке в палаты реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ), в тяжёлом состоянии, в связи с проявлениями ДКА легкой и умеренной степени тяжести. Степень тяжести ДКА определяли в соответствии с выраженностью клинических проявлений, согласно общепринятым алгоритмам [11]. Всем пациентам с СД 1-го типа было проведено лабораторно-инструментальное обследование и лечение согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (2021)» [12]. Среднесуточные показатели гипергликемии (первые сутки нахождения в ПРИТ) у детей из I группы на этапе ДКА (острый период) составили – $11,38 \pm 0,43$ ммоль/л, HbA1c – $9,0 \pm 0,14\%$.

Второй этап (восстановительный период) исследования проводили спустя два месяца, при повторной госпитализации в клинику этих же детей уже в плановом порядке (без проявлений ДКА), с целью коррекции дозы инсулинсодержащих препаратов. Среднесуточные показатели гипергликемии (первые сутки нахождения в стационаре при повторной госпитализации) у детей из I группы на этапе компенсации заболевания составили – $8,08 \pm 0,12$ ммоль/л, HbA1c – $6,04 \pm 0,12\%$.

Далее на основании анамнестических данных, все дети из I группы исследования, были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли дети с впервые выявленной формой СД 1-го типа (дебют заболевания): 15 детей (7 мальчиков и 8 девочек), средний возраст – $13,8 \pm 0,21$ лет. Во вторую подгруппу были включены 20 детей (13 мальчиков и 7 девочек), средний возраст $14,4 \pm 0,25$ лет, с хронической формой СД 1-го типа. У пациентов из второй подгруппы отдельно были проанализированы: общая длительность заболевания, которая составила $5,34 \pm 0,41$ лет и количество поступлений в анамнезе в экстренном порядке с проявлениями ДКА – $2,31 \pm 0,16$ раз.

В контрольную группу (условно здоровые дети) были включены пациенты, которые были планово госпитализированы в гастроэнтерологическое отделение с проявлениями хронического гастрита и гастродуоденита.

Пробы венозной крови на ААТ к МР брали всем пациентам непосредственно при поступлении в стационар. Детям из группы исследования (пациенты с СД) на первом этапе, забор крови проводился в круглосуточном режиме, на втором этапе и детям из контрольной группы забор крови проводился в утренние часы, в день планового поступления.

Количественное определение ААТ в сыворотке крови (ЕД/мл) у исследуемых детей проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Методика определения уровня ААТ (IgG) к МР (субъединица 1А – МР1А), основывалась на иммунологической реакции между ААТ в сыворотке крови пациентов и челове-

скими рекомбинантными антигенами (производство Cloud-Clone Corp, США) в ИФА тест-системах.

Все родители детей или их законные представители, давали письменное согласие на участие исследования. На данное исследование было получено одобрение со стороны локального этического комитета Ставропольского Государственного Медицинского Университета.

Обработка данных проводилась с использованием статистического программного пакета STATISTICA (StatSoftInc., США) 10.0. Все данные представлены в виде средних значений с указанием среднего арифметического и ошибки средней ($M \pm m$). С помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова оценивали нормальность распределения. Достоверность различий средних величин в последующем оценивали с использованием t -критерия Стьюдента для независимых переменных. Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$. Наличие связи между количественными показателями определяли при помощи корреляционного критерия Пирсона (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Суммарный анализ между средними показателями ААТ к МР1А у пациентов с СД 1-го типа на двух этапах исследования показал, что максимальные значения были выявлены именно у детей на этапе декомпенсации заболевания. Так, у детей с СД 1-го типа в остром периоде, на фоне ДКА, было зафиксировано максимальное повышение средних значений ААТ к МР1А до $5,17 \pm 1,02$ ЕД/мл, что было достоверно выше ($p \leq 0,01$) по сравнению со значениями у детей их контрольной группы, где эти значения составили $0,96 \pm 0,13$ ЕД/мл. На этапе компенсации (спустя два месяца), у пациентов из группы исследования эти значения достоверно ($p \leq 0,05$) снизились и уже составили – $2,3 \pm 0,31$ ЕД/мл. Таким образом, диагностировано максимальное повышение ААТ к МР1А на этапе декомпенсации заболевания СД 1-го типа (на фоне ДКА), с постепенным снижением средних значений через два месяца, но отличных от нормальных показателей у детей из контрольной группы (рисунок 1).

При проведении корреляционного анализа среди пациентов I группы исследования по Пирсону выявлено, что на этапе декомпенсации (острый период), высокие показатели ААТ к МР1А ($5,17 \pm 1,02$ ЕД/мл) имели высокую корреляционную связь с показателями гипергликемии ($11,3 \pm 0,43$ ммоль/л) – $r = 0,841334$ и повышенными значениями HbA1c ($9,0 \pm 0,14\%$) – $r = 0,822948$. Спустя два месяца достоверная корреляционная связь была обнаружена только между средними высокими значениями ААТ к МР1А ($2,3 \pm 0,31$ ЕД/мл) и повышенным HbA1c ($6,46 \pm 0,12\%$), и эта связь уже была менее сильной – $r = 0,693144$.

Дополнительный анализ, направленный на изучение содержания ААТ к МР1А в зависимости от разделения основной группы исследования на две подгруппы (первая – дебют СД 1-го типа; вторая – хроническое течение СД 1-го типа), показал, что

максимальные значения ААТ к МРА1 выявлены у детей именно при хронической форме течения заболевания на фоне ДКА (рисунок 2). Так, у пациентов при хроническом течении СД 1-го типа на фоне ДКА (вторая подгруппа, $n=20$), средние значения ААТ к МРА1 были практически в 4 раза выше ($8,05 \pm 1,76$ ЕД/мл), по сравнению с восстановительным периодом ($2,11 \pm 0,39$ ЕД/мл; $p \leq 0,01$). Средние показатели ААТ к МРА1 у детей из первой подгруппы (дебют СД 1-го типа, $n=15$) в остром и восстановительном периодах были практически одинаковы и составили $2,23 \pm 0,15$ ЕД/мл и $2,4 \pm 0,58$ ЕД/мл соответственно, однако достоверность между значениями в данной подгруппе в разные периоды исследования – отсутствовала (рисунок 2).



Рисунок 1. Сравнительный анализ средних показателей ААТ к МРА1 (ЕД/мл) у пациентов с СД 1-го типа на этапе декомпенсации и компенсации заболевания: * – $p \leq 0,05$ между острым и восстановительным периодами; ** – $p \leq 0,01$ между острым и восстановительным периодами и условно здоровыми детьми

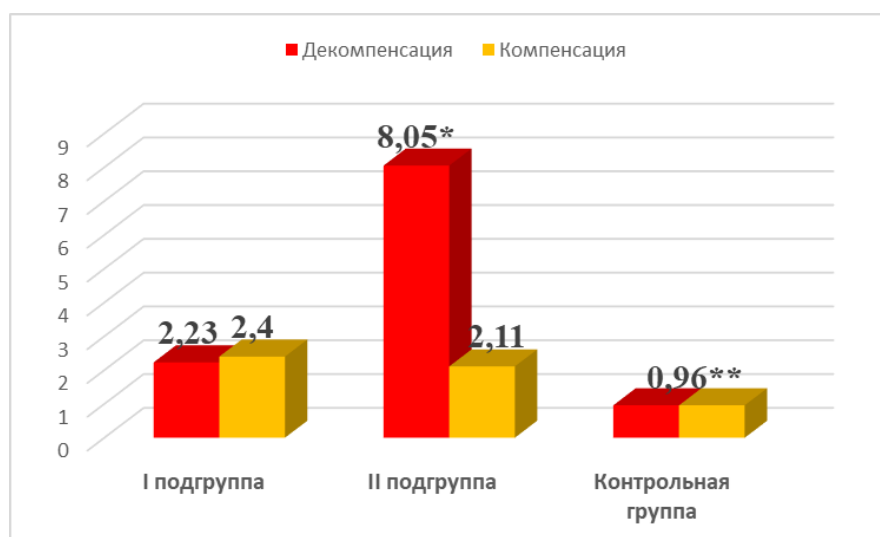


Рисунок 2. Сравнительный анализ средних показателей ААТ к МРА1 (ЕД/мл) у пациентов с дебютом и хроническим течением СД 1-го типа на этапе декомпенсации и компенсации заболевания: * – $p \leq 0,01$ между I и II подгруппами на этапе декомпенсации; ** – $p \leq 0,01$ между II подгруппой на этапе декомпенсации и условно здоровыми детьми

Коэффициент Пирсона также показал зависимость между изучаемыми признаками и высоким содержанием ААТ к МР1А у пациентов с хроническим течением СД 1-го типа. Например, выявлена достоверная корреляционная связь между высокими значениями ААТ к МР1А и длительностью заболевания ($r=0,739059$), количеством поступлений в анамнезе в экстренном порядке с проявлениями ДКА ($r=0,810200$), высокими показателями гликемии ($r=0,790002$) и HbA1c ($r=0,844727$) в восстановительном периоде. Если говорить об остром периоде (ДКА), то достоверный коэффициент Пирсона между повышенными показателями ААТ к МР1А был выявлен только к одному изучаемому признаку – HbA1c ($r=0,746263$).

Таким образом, можно заключить, что максимальные средние значения ААТ к МР1А были обнаружены в детей с хронической формой течения СД 1-го типа и именно на этапе декомпенсации заболевания на фоне ДКА. Выявленные повышенные показатели ААТ к МР1А коррелировали с длительностью заболевания и количеством обострений в анамнезе.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу того, что у детей с СД 1-го типа, на фоне хронического течения заболевания, могут быть нарушения в циркадной ритмике, за счёт повышения ААТ к МР1А. Не исключено, что высокие значения ААТ к МР1А блокируют рецепторы к мелатонину, что может сопровождаться снижением этого гормона у данных пациентов, что было отмечено другими авторами [9]. Аномальные уровни ААТ к МР1А могут служить проявлением циркадного десинхронизма, который имеет тенденцию к прогрессированию по ходу течения СД 1-го типа в детском возрасте. Возможно, что выявленные хронобиологические нарушения, являются одним из возможных механизмов запуска аутоиммунных процессов при данной патологии. Своевременная диагностика хронобиологических нарушений на максимально ранних этапах СД 1-го типа может иметь важное терапевтическое и профилактическое значение.

Список литературы

1. Pasi R., Ravi K. S. Type 1 diabetes mellitus in pediatric age group: A rising endemic // Journal of Family Medicine and Primary Care. 2022. 11(1). 27-31. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_975_21
2. Paschou S. A., Papadopoulou-Marketou N., Chrousos G. P., Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis // Endocrine Connections. 2018. 7(1). R38-R46. DOI: 1530/EC-17-0347
3. Lebailly B., Boitard C., Rogner U. C. Circadian rhythm-related genes: implication in autoimmunity and type 1 diabetes // Diabetes Obesity and Metabolism. 2015. 17(1). 134-148. DOI: 10.1111/dom.12525
4. Buxton O. M., Cain S. W., O'Connor S. P., Porter J. H., Duffy J. F., Wang W., Czeisler C. A., Shea S. A. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption // Science Translational Medicine. 2012. 4(129). 129ra43. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003200

5. Hardeland R., Cardinali D. P., Srinivasan V., Spence D. W., Brown G. M., Pandi-Perumal S. R. Melatonin-A pleiotropic, orchestrating regulator molecule // *Progress in Neurobiology*. 2011. 93(3). 350-384. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.12.004
6. Lardone P. J., Alvarez-Sanchez S. N., Guerrero J. M., Carrillo-Vico A. A. Melatonin and glucose metabolism: clinical relevance // *Current Pharmaceutical Design*. 2014. 20(30). 4841-4853. DOI: 10.2174/1381612819666131119101032
7. Peschke E., Frese T., Chankiewicz E., Peschke D., Preiss U., Schneyer U., Spessert R., Mühlbauer E. Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status // *Journal of Pineal Research*. 2006. 40(2). 135-143. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00287.x
8. Lima F. B., Machado U. F., Bartol I., Seraphim P. M., Sumida D. H., Moraes S. M., Hell N. S., Okamoto M. M., Saad M. J., Carvalho C. R., Cipolla-Neto J. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1998. 275(6). 934-941. DOI: 10.1152/ajpendo.1998.275.6.E934
9. Kor Y., Geyikli I., Keskin M., Akan M. Preliminary study: Evaluation of melatonin secretion in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014. 18(4). 565-568. DOI: 10.4103/2230-8210.137521
10. Батурин В. А., Быков Ю. В., Мамцева Г. И., Углова Т. И., Ягудина Р. И. Определение уровня антител к рецептору мелатонина 1А у детей с сахарным диабетом I типа на различных стадиях заболевания // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018. 13(4). 671-673. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13133
11. Нурбекова А. А. Сахарный диабет (диагностика, осложнения, лечение): учебное пособие. Алматы, 2011. 80 с.
12. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 10 (дополнительный). / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова; Научно-исследовательский центр эндокринологии. Москва, 2021. 236 с. DOI: 10.14341/DM12802. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/alg_book_10_final_.pdf (Дата обращения: 18.11.2022)

References

1. Pasi R., Ravi K. S. Type 1 diabetes mellitus in pediatric age group: A rising endemic // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022. 11(1). 27-31. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_975_21
2. Paschou S. A., Papadopoulou-Marketou N., Chrousos G. P., Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis // *Endocrine Connections*. 2018. 7(1). R38-R46. DOI: 1530/EC-17-0347
3. Lebailly B., Boitard C., Rogner U. C. Circadian rhythm-related genes: implication in autoimmunity and type 1 diabetes // *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2015. 17(1). 134-148. DOI: 10.1111/dom.12525
4. Buxton O. M., Cain S. W., O'Connor S. P., Porter J. H., Duffy J. F., Wang W., Czeisler C. A., Shea S. A. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption // *Science Translational Medicine*. 2012. 4(129). 129ra43. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003200
5. Hardeland R., Cardinali D. P., Srinivasan V., Spence D. W., Brown G. M., Pandi-Perumal S. R. Melatonin-A pleiotropic, orchestrating regulator molecule // *Progress in Neurobiology*. 2011. 93(3). 350-384. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.12.004

6. Lardone P. J., Alvarez-Sanchez S. N., Guerrero J. M., Carrillo-Vico A. A. Melatonin and glucose metabolism: clinical relevance // *Current Pharmaceutical Design*. 2014. 20(30). 4841-4853. DOI: 10.2174/1381612819666131119101032
7. Peschke E., Frese T., Chankiewicz E., Peschke D., Preiss U., Schneyer U., Spessert R., Mühlbauer E. Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status // *Journal of Pineal Research*. 2006. 40(2). 135-143. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00287.x
8. Lima F. B., Machado U. F., Bartol I., Seraphim P. M., Sumida D. H., Moraes S. M., Hell N. S., Okamoto M. M., Saad M. J., Carvalho C. R., Cipolla-Neto J. Pinelectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1998. 275(6). 934-941. DOI: 10.1152/ajpendo.1998.275.6.E934
9. Kor Y., Geyikli I., Keskin M., Akan M. Preliminary study: Evaluation of melatonin secretion in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014. 18(4). 565-568. DOI: 10.4103/2230-8210.137521
10. Baturin V. A., Bykov Yu. V., Mamtseva G. I., Uglova T. I., Yagudina R. I. Opređenje urovnja antitel k receptoru melatonina 1A u detej s saharnym diabetom I tipa na razlichnyh stadiyah zabojevaniya [Determination of the level of antibodies to the melatonin 1A receptor in children with type I diabetes mellitus at various stages of the disease] // *Medical News of The North Caucasus*. 2018. 13(4). 671-673. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13133
11. Nurbekova A. A. Saharnyj diabet (diagnostika, oslozhneniya, lechenie): uchebnoe posobie [Diabetes mellitus (diagnosis, complications, treatment): textbook]. Almaty, 2011. 80 p.
12. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharnym diabetom [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. Issue 10 (additional). Eds.: I. I. Dedov, M. V. Shestakova, A. Yu. Mayorov. Scientific Research Center of Endocrinology. Moscow, 2021. 236 p. DOI: 10.14341/DM12802. Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/alg_book_10_final_.pdf (Accessed: 18.11.2022).

Информация об авторах

Быков Юрий Витальевич – кандидат медицинских наук, ассистент, Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия), ORCID: 0000-0003-4705-3823, yubkov@gmail.com

Батурич Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия), ORCID: 0000-0002-6892-3552, prof.baturin@gmail.com

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616-006.04:616.6:616-092

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).242-249

ГРНТИ 76.29.49+76.29.43

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

ОПУХОЛЬ ВИЛЬМСА У РЕБЁНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ВОПРОСЫ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ

Ершевская А. Б., Исаева Д. С.

*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
(Великий Новгород, Россия)*

Аннотация В статье рассматриваются вопросы онкопатологии детского возраста. На основании данных литературы анализируется структура онкологических заболеваний у детей в Российской Федерации и в Новгородской области. Показано, что в виду редкости онкологических заболеваний в детском возрасте, выявляемость их на этапе амбулаторно-поликлинического звена требует активной проработки с педиатрами, за счёт повышения осведомленности персонала о данной группе заболеваний и формирования в рутинной работе навыка онконастороженности врача. В статье освещены механизмы патогенеза редкого злокачественного эмбрионального новообразования почки — нефробластомы (опухоли Вильмса), описана клиническая симптоматика. Приведено собственное наблюдение авторов ребёнка грудного возраста с диагнозом опухоль Вильмса. Получены выводы о течении заболевания у ребёнка, сроках манифестации клинической картины. Наблюдение демонстрирует актуальность своевременного проведения скринингового ультразвукового исследования брюшной полости и почек детям первого года жизни, необходимость повышения уровня знаний в вопросах детской онкологии педиатров амбулаторно-поликлинического звена, специалистов ультразвуковой диагностики, поскольку своевременная диагностика и раннее лечение значительно повышает вероятность достижения ремиссии злокачественных заболеваний у детей.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, нефробластома, дети, диагностика

Для цитирования: Ершевская А. Б., Исаева Д. С. Опухоль Вильмса у ребенка раннего возраста: патогенетические аспекты, вопросы своевременной диагностики // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 242-249. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).242-249

Research Article

WILMS TUMOR IN A CHILD AT AN EARLY AGE: PATHOGENETIC ASPECTS, ISSUES OF TIMELY DIAGNOSIS

Ershevskaya A. B., Isaeva D. S.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract: The article deals with the issues of childhood oncopathology. Based on the literature data, the structure of oncological diseases in children in the Russian Federation and in the Novgorod region has been analyzed. It is shown that due to the rarity of oncological diseases in childhood, their detectability in outpatients in clinics requires active study with pediatricians by increasing staff awareness of this group of diseases and developing doctors' oncological alertness skill in routine work. The article highlights the mechanisms of pathogenesis of a rare malignant embryonic neoplasm of the kidney — nephroblastoma (Wilms tumor), describes the clinical symptoms. The authors' own observation of an infant with a diagnosis of Wilms tumor is given. Conclusions were obtained about the course of the disease, the timing of the manifestation of the clinical picture. The observation demonstrates the relevance of timely screening ultrasound examination of the abdominal cavity and kidneys for children of the first year of life, the need to increase the level of knowledge in pediatric oncology of pediatricians of outpatient clinics, ultrasound

diagnostics specialists, since timely diagnosis and early treatment significantly increase the likelihood of achieving remission of malignant diseases in children.

Keywords: malignant neoplasms, nephroblastoma, children, diagnostics

For citation: Ershevskaya A. B., Isaeva D. S. Wilms tumor in a child at an early age: pathogenetic aspects, issues of timely diagnosis // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 242-249. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).242-249

Введение

Злокачественные новообразования у детей считаются редкой патологией. Ежегодно в России первичная диагностика рака составляет 13 на 100 тысяч детского населения в возрасте от 0 до 17 лет [1, 2]. При этом за период 2014–2016 годов уровень злокачественных образований в структуре детской смертности в Российской Федерации передвинулся с седьмого на пятое место [3]. Согласно статистическим отчётам, в Новгородской области онкологическая патология занимает третье место в структуре причин детской инвалидизации. В структуре причин смертности детей Великого Новгорода в 2021–2022 году злокачественные онкологические заболевания составляют 20%. Низкая частота встречаемости злокачественных заболеваний в педиатрической практике, рутинная работа медицинского персонала амбулаторно-поликлинического звена в условиях кадрового дефицита приводит к снижению онконастороженности врачей поликлиник, поздней диагностике, ошибочной тактике ведения и лечения таких детей. Все это определяет актуальность проблемы ранней диагностики злокачественных заболеваний в практике педиатра.

В структуре патологии онкопедиатрии эмбриональный генез развития регистрируется у 90% опухолей среди детей в возрасте до 1 года, у 25% – в возрасте от 1 года до 14 лет [4]. Эмбриональные опухоли образуются камбиальными (стволовыми) клетками эмбрионального типа. В основе формирования опухоли лежит нарушение дифференцировки и созревания эмбриональных клеток. К злокачественным эмбриональным опухолям относится нефробластома (опухоль Вильмса). На её долю приходится до 95% всех злокачественных новообразований почек. Её частота колеблется от 0,4 до 1 на 100000 детей [5, 6]. В 6–10% случаев происходит двустороннее поражение почек, в основном у детей до 2-х лет [7]. Ввиду редкости этого вида опухоли своевременная диагностика её вызывает определённые затруднения [8]. Данный вид новообразования является одной из наиболее злокачественных опухолей среди детского возраста, встречающейся в генетической цепи, но с 1–2 % случаев наследования [9].

Основная часть

Опухоль Вильмса подразделяют на 2 основных типа в зависимости от внешнего вида раковых клеток под микроскопом (их гистологии):

– Благоприятная гистология: раковые клетки в этих опухолях не выглядят полностью нормальными, но анаплазия отсутствует. Около 9 из 10 опухолей

Вильмса имеют благоприятную гистологию. Шанс излечения детей с этими опухолями очень высок.

– Анапластическая гистология: в этих опухолях внешний вид раковых клеток широко варьируется, а ядра клеток (средние части, содержащие ДНК) имеют тенденцию быть очень большими и деформированными. Это называется анаплазия. Как правило, опухоли, при которых анаплазия распространяется поперек опухоли (так называемая диффузная анаплазия), лечить труднее, чем опухоли, при которых анаплазия ограничена определенными частями опухоли (так называемая фокальная анаплазия).

Нефробластома представляет собой злокачественную опухоль крупных размеров, структурами которой является совокупность производных нефрогенной ткани различной степени дифференцировки [7]. Согласно двухударной теории канцерогенеза Альфреда Кнудсена провоцируют появление нефробластомы в детском возрасте гетерозиготные мутации рецессивных генов-супрессоров WT1, WT2 и p53, располагающихся в 11-й хромосоме, которые вызывают дефекты развития мочеполовой системы. Кроме этого, опухоль Вильмса может быть клиническим проявлением некоторых наследственных синдромов: синдром Беквита-Видемана, WAGR (опухоль Вильмса, аниридия, аномалии мочеполовых органов, задержка умственного развития), гемигипертрофия, синдром Denys-Drash (интерсексуальные расстройства, нефропатия, опухоль Вилмса), синдром Le-Fraumeni [10].

Клинически нефробластома может не проявляться длительное время, либо иметь неспецифические клинические симптомы, которые расцениваются педиатрами как проявления рахита, синдрома прорезывания зубов и другие. Первыми клиническими признаками является обнаружение образования при пальпаторном исследовании брюшной полости ребёнка, в 25% случаев – манифестация происходит в виде наличия макрогематурии или повышения артериального давления [11]. И лишь в стадии декомпенсации нефробластома Вильмса обнаруживается как асцит, и к этому моменту рак достигает больших размеров.

У нефробластомы есть тенденция к метастазированию. В таком случае выделяют 5 стадий опухоли:

1. Стадия – опухоль не выходит за пределы почки и полностью поддаётся резекции. Капсула органа интактна, опухоль полностью без нарушения целостности органа.

2. Стадия – опухоль распространяется за пределы почек, но полностью поддаётся резекции. Отмечается проникновение в периренальную мягкую или жировую ткань, инфильтрация сосудов вне органа или вовлечение парааортальных лимфатических узлов. Остаточная опухоль отсутствует.

3. Стадия – остаточная опухоль находится в пределах брюшной полости. До операции или во время неё произошёл разрыв опухоли или проводилась биопсия. Наряду с парааортальными поражены другие лимфатические узлы; опухоль удалена не полностью.

4. Стадия – отдалённые метастазы, распространяющиеся с током крови (обычно в лёгкие, печень, кости и/или головной мозг). Метастазирование в лимфатические узлы, расположенные вне брюшной полости.

5. Стадия – при обследовании обнаруживается билатеральная опухоль.

Приводим собственное наблюдение: ребёнок (девочка) в возрасте 1 год и 7 месяцев находилась под наблюдением с диагнозом: Опухоль Вильмса слева. Состояние после оперативного лечения (левосторонняя нефруретерэктомия). Метастатическое поражение лёгких и забрюшинных лимфатических узлов, локальная стадия III, T₃N₂M₁ группа высокого риска по SIOP, 7 недель неадекватной полихимиотерапии. Прогрессирование в лёгких, второй курс полихимиотерапии второй линии.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2 беременности, на фоне угрозы прерывания на сроке 6 недель. Роды 2 на сроке 40 недель, самостоятельные. Родилась с весом 2745 грамм, ростом 47 см. привита по возрасту. С рождения находится на смешанном вскармливании, прикормы введены в срок. Голову удерживает с 2,5 месяцев, переворачивается со спины на бочок с 4 месяцев, сидит с 6 месяцев, встаёт с 7 месяцев, ходит с поддержкой с 11 месяцев, самостоятельно с 1 года 4 месяцев. Из перенесённых заболеваний: острая респираторная вирусная инфекция в 9 месяцев, атопический дерматит. Наследственность отягощена: по линии отца – опухоль надпочечников. У отца атопический дерматит.

Анамнез заболевания: с возраста 9 месяцев отмечался периодический подъём температуры до 37,2 °С, что связывали с реакцией на прорезывание зубов. В 11 месяцев подъём температуры до 38 °С, продолжала лихорадить до двух недель, что было расценено, как симптом острой вирусной инфекции, получала симптоматическую терапию, без эффекта. В общем анализе крови выявлен лейкоцитоз 15x10⁹ л, нейтрофилез 69%, ускоренное СОЭ до 30 мм\час, анемия I степени (Hb 91г\л). Ввиду наличия воспалительных изменений в периферической крови начата антибактериальная терапия, без эффекта. В динамике, при объективном осмотре выявлена асимметрия передней брюшной стенки слева. Проведено ультразвуковое исследование брюшной полости и почек, диагностировано объёмное образование, опухоль Вильмса слева. Ребёнок в экстренном порядке госпитализирован в ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова. Выставлен диагноз: опухоль Вильмса с метастатическим поражением лёгких и забрюшинных лимфатических узлов. IV стадия, локальная стадия III, pT₃N₂M₁, группа высокого риска по SIOP. Гистологически нефробластома (опухоль Вильмса), бластемный тип, представлена на 80% бластемой, 15% стромальным

компонентом, 5% эпителиальным компонентом на фоне нефрогенных остатков и воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрации. Проведено оперативное лечение: левосторонняя нефроуретрэктомия. Начата лучевая терапия на брюшную полость. Далее согласно протоколу SIOP UMBRELLA RTSG-2016 семь недель адъювантной полихимиотерапии. На третьем месяце от начала лечения (в возрасте 1 год 2 месяца) отмечено прогрессирование процесса в лёгких, проведен второй курс полихимиотерапии второй линии.

При объективном осмотре больного в возрасте 1 год 4 месяца: состояние тяжёлое, ребёнок нормального телосложения, пониженного питания: рост 75,5 см, вес 8700 гр. Аппетит снижен. При осмотре контактна. Не ходит, самостоятельно не садится. Кожные покровы чистые, бледно-розовые. Слизистые бледные. Зев спокоен. В лёгких дыхание проводится, хрипов нет. ЧДД 34 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот увеличен в объёме, пальпаторно уплотнение слева, болезненность при пальпации. Печень +2,5 см от края правой реберной дуги. Селезёнка пальпируется. Мочеиспускание по мочевого катетеру 400 мл в сутки. Нарушение функции тазовых органов.

Данные лабораторных и инструментальных исследований: общий анализ крови Hb104г\л, Er 3,89x10⁹/л, ЦП 0,84, Гематокрит 32,9, Tr 245x10⁹/л, лейко7,6x10⁹/л, баз 1,4%, эоз 8,2%, с\я 70,9%, лимф 6,6%, мон 12,9%, СОЭ 10 мм\час. Общий анализ мочи: цвет — жёлтый, прозрачность полная, белок- 0,15 г\л, сахар – отрицательно, удельный вес 1025, рН 5,5, L 0-1 п\зр, Er 3-4 п\зр, эп. плоск 2-8 в п\зр, слизь+, оксалаты+, бактерии+, уробилин+. Биохимия крови: глюкоза 3,7 ммоль\л, общий белок 63 г\л, общий билирубин 17,6 мкмоль\л, креатинин 50 мкмоль\л, мочевины 3,72 ммоль\л, АСТ 30ед\л, АЛТ 25ед\л. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: печень – правая доля 9,0 см, левая доля 5,3 см, структура однородная. Селезёнка 9,1x3,6 см, структура неоднородная. Желчный пузырь правильной формы, сокращён. Поджелудочная железа не лоцируется (за газом). Почки: правая 6,3x2,7 см, чашечно-лоханочная система сомкнута, размеры, контуры, положение без особенностей. Левая почка удалена, на этом месте лоцируется гипэхогенное образование правильной формы, размером 6,3x3,0 см, с пониженным кровотоком, неопределенной структурой. В подвздошной области слева свободная жидкость 2,9x1,4x2,0 см. Мочевой пузырь пустой, катетер в полости, стенки тонкие, анэхогенные. Заключение: гепатоспленомегалия, объёмное образование в ложе удалённой почки, свободная жидкость в брюшной полости.

В возрасте 1 год 4 месяца отмечалось прогрессирование заболевания, выраженный болевой синдром, регресс статических функций, дисфункция тазовых органов. Диагностирован местный рецидив в ложе удалённой опухоли с метастатическим поражением лёгких, тел L5-S2 позвонков, остистого отростка L5 позвонка с интраканальным распространением в области L5-S4 позвонков. В возрасте 1 год 7 месяцев ребёнок скончался.

Выводы

Таким образом, у ребенка при наличии неспецифических симптомов онкопатологии с возраста 9 месяцев, диагностирована нефробластома на распространенной стадии, в возрасте 11 месяцев. Ранний возраст ребенка, отягощенная наследственность по онкологическому заболеванию по линии отца, позволяют предположить наличие генетической предрасположенности. Несмотря на проведенную терапию согласно клиническим протоколам, имело место прогрессирование опухолевого процесса за пределы почки: метастатическое поражение лёгких, забрюшинных лимфатических узлов, метастазы в ткань средостения, что явилось причиной развития интоксикационного синдрома и послужило причиной летального исхода.

Данное наблюдение демонстрирует актуальность своевременного проведения скринингового ультразвукового исследования брюшной полости и почек детям первого года жизни, необходимость повышения уровня знаний в вопросах детской онкологии педиатров амбулаторно-поликлинического звена, специалистов ультразвуковой диагностики, поскольку своевременная диагностика и раннее лечение значительно повышает вероятность достижения ремиссии злокачественных заболеваний у детей.

Список литературы

1. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей: основные показатели в 2011-2016 гг. / Под ред. М. Ю. Рыкова, В. Г. Полякова. Москва: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2017. 208 с.
2. Рыков М. Ю., Байбарина Е. Н., Чумакова О. В., Поляков В. Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных // Онкопедиатрия. 2017. 4(3). 159-176. DOI: 10.15690/onco.v4i3.1747
3. Рыков М. Ю., Севрюков Д. Д., Вилкова А. С. Злокачественные новообразования у детей: клинические проявления и диагностика // Вопросы современной педиатрии. 2017. 16(5). 370-382. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1801
4. Поповян О. П., Кит О. И., Кузнецов С. А., Юрченко Д. Ю., Куштова Л. Б., Беспалова А. И., Старжецкая М. В., Мкртчян Г. А. Эмбриональные опухоли детского возраста: состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2019. 6. 192. DOI: 10.17513/spno.29264
5. Van den Heuvel-Eibrink M. M., van Tinteren H., Bergeron C., Coulomb-L'Hermine A., de Camargo B., Leuschner I., Sandstedt B., Acha T., Godzinski J., Oldenburger F., Gooskens S. L., de Kraker J., Vujanic G. M., Pritchard-Jones K., Graf N. Outcome of localised blastemal type Wilms tumor patients treated according to intensified treatment in the SIOP WT 2001 protocol, a report of the SIOP renal tumor study group (SIOP-RTSG) // European Journal of Cancer. 2015. 51(4). 498-506. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.12.011
6. Kaste S. C., Dome J. S., Babyn P. S., Graf N. M., Grundy P., Godzinski J., Levitt G. A., Jenkinson H. Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects // Pediatric Radiology. 2008. 38(1). 1-17. DOI: 10.1007/s00247-007-0687-7

7. Dome J. S., Fernandez C. V., Mullen E. A., Kalapurakal J. A., Geller J. I., Huff V., Gratias E. J., Dix D. B., Ehrlich P. F., Khanna G., Malogolowkin M. H., Anderson J. R., Naranjo A., Perlman E. J. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: renal tumors // *Pediatric Blood & Cancer*. 2013. 60(6). 994-1000. DOI: 10.1002/pbc.24419
8. Бойченко Е. И., Казанцев А. П., Рубанский М. А., Керимов П. А., Рубанская М. В., Колкова О. А., Хижников А. В. Рак почки у детей // *Онкопедиатрия*. 2015. 2(3). 244-245.
9. Савва Н. Н., Зборовская А. А., Алейникова О. В. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь: анализ данных Детского канцер-субрегистра Республики Беларусь за период с 1989 по 2006 гг. Минск, РНМБ, 2008. 182 с.
10. Gupta R., Reyes-Gil M. 61 Understanding the Mechanism of Acquired von Willebrand Disease in Patients With Wilms Tumor // *American Journal of Clinical Pathology*. 2018. 149(1). 195-196. DOI: 10.1093/ajcp/afx149.430
11. Godzinski J. The current status of treatment of Wilms' tumor as per the SIOP trials // *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. 2015. 20(1). 16-20. DOI: 10.4103/0971-9261.145439.

References

1. Epidemiologiya zlokachestvennyh novoobrazovanij u detej: osnovnye pokazateli v 2011–2016 gg. [Epidemiology of malignant neoplasms in children: key indicators in 2011–2016. Eds M. Y. Rykov, V. G. Polyakov. Moscow, Sechenov University Publ., 2017. 208 p.
2. Rykov M. Yu., Baibarina E. N., Chumakova O. V., Polyakov V. G. Epidemiologiya zlokachestvennyh novoobrazovanij u detej v Rossijskoj Federacii: analiz osnovnyh pokazatelej i puti preodoleniya defektov statisticheskikh dannyh [Epidemiology of malignant neoplasms in children in the Russian Federation: analysis of the main indicators and ways to overcome defects in statistical data] // *Oncopediatry*. 2017. 4(3). 159-176. DOI: 10.15690/onco.v4i3.1747
3. Rykov M. Yu., Sevryukov D. D., Vilkova A. S. Zlokachestvennye novoobrazovaniya u detej: klinicheskie proyavleniya i diagnostika [Malignant neoplasms in children: clinical manifestations and diagnosis] // *Current Pediatrics*. 2017. 16(5). 370-382. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1801
4. Popovyan O. P., Kit O. I., Kuznetsov S. A., Yurchenko D. Yu., Kushtova L. B., Beshpalova A. I., Starzhetskaya M. V., Mkrtchan G. A. Embrional'nye opuholi detskogo vozrasta: sostoyanie problemy [Embryonic tumors of childhood: the state of the problem]. *Modern Problems of Science and Education*. 2019. 6. 192. DOI: 10.17513/spno.29264
5. Van den Heuvel-Eibrink M. M., van Tinteren H., Bergeron C., Coulomb-L'Hermine A., de Camargo B., Leuschner I., Sandstedt B., Acha T., Godzinski J., Oldenburger F., Gooskens S. L., de Kraker J., Vujanic G. M., Pritchard-Jones K., Graf N. Outcome of localised blastemal type Wilms tumor patients treated according to intensified treatment in the SIOP WT 2001 protocol, a report of the SIOP renal tumor study group (SIOP-RTSG) // *European Journal of Cancer*. 2015. 51(4). 498-506. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.12.011
6. Kaste S. C., Dome J. S., Babyn P. S., Graf N. M., Grundy P., Godzinski J., Levitt G. A., Jenkinson H. Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects // *Pediatric Radiology*. 2008. 38. 1. 1-17. DOI: 10.1007/s00247-007-0687-7
7. Dome J. S., Fernandez C. V., Mullen E. A., Kalapurakal J. A., Geller J. I., Huff V., Gratias E. J., Dix D. B., Ehrlich P. F., Khanna G., Malogolowkin M. H., Anderson J. R.,

Naranjo A., Perlman E. J. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: renal tumors // *Pediatric Blood & Cancer*. 2013. 60(6). 994-1000. DOI: 10.1002/pbc.24419

8. Boychenko E. I., Kazantsev A. P., Rubansky M. A., Kerimov P. A., Urbanskaya M.V., Kolkova O. A., Khizhnyakov A. V. Rak pochki u detej [Kidney cancer in children] // *Oncopediatrics*. 2015. 2(3). 244-245.

9. Savva N. N., Zborovskaya A. A., Aleynikova O. V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya u detej Respubliki Belarus' zabolevaemost', vyzhivaemost', smertnost', palliativnaya pomoshch': analiz dannyh Detskogo kancer-subregistra Respubliki Belarus' za period s 1989 po 2006 gg. [Malignant neoplasms in children of the Republic of Belarus morbidity, survival, mortality, palliative care: data analysis of the Children's Cancer Registry of the Republic of Belarus for the period from 1989 to 2006]. Minsk, Republican scientific medical library Publ., 2008. 182 p.

10. Gupta R., Reyes-Gil M. 61 Understanding the Mechanism of Acquired von Willebrand Disease in Patients with Wilms Tumor // *American Journal of Clinical Pathology*. 2018. 149(1). 195-196. DOI: 10.1093/ajcp/aqx149.430

11. Godzinski J. The current status of treatment of Wilms' tumor as per the SIOP trials // *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. 2015. 20(1). 16-20. DOI: 10.4103/0971-9261.145439

Информация об авторах

Ершевская Александра Болеславовна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0383-1331, aleksandra71@yandex.ru

Исаева Джавидан Симхан Кызы – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0449-4031, isaeva.dzhavidan@mail.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.33-002.1

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).250-258

ГРНТИ 76.29.34

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМЫ НЕЙРОПЕПТИДА ГРЕЛИНА В МЕХАНИЗМАХ АДАПТАЦИИ ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕССА

Нетеса М. А.^{1,2}, Бобков П. С.^{1,2}, Дробленков А. В.^{1,2}

¹Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия)

²Санкт-Петербургский медико-социальный институт (Санкт-Петербург, Россия)

Аннотация Работа посвящена анализу показателей реактивности грелиновой системы в модели психогенного стресса. В последние годы показано, что значение грелиновой системы головного мозга не ограничивается только регуляцией энергетического баланса и пищевого поведения. Установлено, что краткосрочное переживание стресса выражается эрозивным воспалением слизистой оболочки, гибелью многих слизистых клеток, а также увеличением степени мукоидно-клеточной дифференцировки экзокриноцитов. Наряду с другими пептидными регуляторными системами она играет важную роль в механизмах стресса, подкрепления и зависимости. Поэтому элементы данной системы целесообразно рассматривать, прежде всего, как молекулярные мишени фармакологического воздействия с целью коррекции состояний зависимости и постстрессорных расстройств. При помощи обзорного окрашивания гистологических срезов, иммуногистохимических и морфометрических методов устанавливали реактивные изменения грелин-продуцирующих эндокриноцитов желудка и гипоталамуса, а также элементов внутренней части слизистой оболочки желудка в модели психогенного стресса и после заместительной терапии. Краткосрочное переживание психогенного стресса в экспериментальной модели выражается устойчивыми дегенеративными изменениями ГПЭК (грелин-продуцирующие эндокринные клетки), эрозивным воспалением слизистой оболочки желудка, гибелью многих слизистых клеток, а также усилением в жизнеспособных эпителиальных клетках продукции слизи. В физиологические и фармакологические эксперименты по моделированию развития организма на разных уровнях его организации и ряда важнейших функциональных расстройств (памяти, насыщения, стресса, аддикции) всё чаще вовлекают нейропептидные регуляторные системы (грелина, кассептинов, орексинов, динорфина и других). Адаптивные изменения, наблюдаемые в слизистой оболочке желудка после стресса и заместительной терапии грелином, могут быть обусловлены модулирующим влиянием грелина на кортиколиберин-продуцирующие нейроны. Между тем, сведения об их функциональной морфологии ещё только начинают накапливаться.

Ключевые слова: грелин, эндокринные клетки, стресс, слизистая оболочка желудка, реактивные изменения

Для цитирования: Нетеса М. А., Бобков П. С., Дробленков А. В. Значение системы нейропептида грелина в механизмах адаптации после экспериментального стресса // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 250-258. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).250-258

Research Article

SIGNIFICANCE OF THE NEUROPEPTIDE GHRELIN SYSTEM IN MECHANISMS OF ADAPTATION AFTER EXPERIMENTAL STRESS

Netesa M. A.^{1,2}, Bobkov P. S.^{1,2}, Droblenkov A. V.^{1,2}

¹Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russia)

²Saint Petersburg Medical and Social Institute (Saint Petersburg, Russia)

Abstract The work is devoted to the analysis of indicators of the reactivity of the ghrelin system in the model of psychogenic stress. In recent years, it has been shown that the significance of the ghrelin system of the brain is not limited to the regulation of energy balance and eating behavior. It has been established that short-term stress

experience is expressed by erosive inflammation of the mucous membrane, the death of many mucous cells, as well as an increase in the degree of mucoid cell differentiation of exocrinocytes. Along with other peptide regulatory systems, it plays an important role in the mechanisms of stress, reinforcement and addiction. Therefore, it is advisable to consider the elements of this system, first of all, as molecular targets of pharmacological action in order to correct the states of addiction and post-stress disorders. Using histological, immunohistochemical and morphometric methods, reactive changes in ghrelin-producing endocrinocytes of the stomach and hypothalamus, as well as elements of the inner part of the gastric mucosa, were established in the model of psychogenic stress and after replacement therapy. The short-term experience of psychogenic stress in the experimental model is expressed by persistent degenerative changes in GPEC (ghrelin-producing endocrine cells), erosive inflammation of the gastric mucosa, the death of many mucous cells, and an increase in mucus production in viable epithelial cells. Neuropeptide regulatory systems (ghrelin, kisspeptins, orexins, dynorphin, and others) are increasingly involved in physiological and pharmacological experiments on modeling the development of an organism at different levels of its organization and a number of major functional disorders (memory, satiety, stress, addictions). The adaptive changes observed in the gastric mucosa after stress and ghrelin replacement therapy may be due to the modulating effect of ghrelin on corticoliberin-producing neurons. Meanwhile, information about their functional morphology is just beginning to accumulate.

Keywords: ghrelin, endocrine cells, stress, gastric mucosa, reactive changes

For citation: Netesa M. A., Bobkov P. S., Droblenkov A. V. Significance of the neuropeptide ghrelin system in mechanisms of adaptation after experimental stress // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 250-258. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).250-258

Введение

Выживание в чрезвычайных условиях часто сопровождается формированием пост-стрессорного расстройства (ПСР), как результата перенесенной острой психической травмы [1]. Последние часто рассматриваются как результат дисбаланса гормональных и пептидных систем, среди которых одна из ведущих – система грелина. Ранее было установлено, что антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP6 проявляет анксиолитическое действие и повышает содержание дезацилгрелина (ДАГ) после экспозиции крыс с питоном [2] и после их выращивания в условиях стресса социальной изоляции [3]. Данные подтверждают вовлечение системы грелина в регуляцию двигательного и эмоционального поведения при формировании ПСР [2]. Пептидный гормон грелин, открытый и описанный в 1999 г. [4], включает три изоформы: ацилированный грелин, неацилированный (дезацилгрелин) и обестатин [5]. Грелин преимущественно синтезируется эндокриноцитами слизистой оболочки кардиальной части желудка, в латеральной части аркуатного комплекса ядер гипоталамуса и поступает в кровоток [6]. Рецепторы к грелину располагаются во многих внутренних органах. В головном мозге рецепторы грелина представлены в гипоталамусе, гипофизе, зубчатой извилине, полях CA2 и CA3 гиппокампа, чёрной субстанции, вентральной тегментальной области, ядрах таламуса и дорсальном ядре шва [6, 7].

Введение грелина провоцировало потребление пищи и увеличивало массу тела [8]. Нокаутные мыши по гену рецептора грелина GHSR были не способны в той же степени реагировать на стресс, как интактные животные [14].

Реактивные изменения грелин-продуцирующих эндокринных клеток, а также тканей слизистой оболочки желудка, подверженной глубоким эрозивным пост-стрессорным нарушениям [10] в экспериментальных моделях ПСР ранее прицельно не

исследовались. Между тем, практика моделирования стресса для установления эффективности терапевтических воздействий предполагает целесообразность получения новых и информативных критериев оценки степени её нарушения и терапевтического эффекта.

Цель исследования – установить реактивные изменения ГПЭК желудка и гипоталамуса, а также элементов внутренней части слизистой оболочки желудка в модели психогенного стресса.

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на 22 самцах крыс Вистар массой 200–220 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария в стандартных пластмассовых клетках при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °С. В ходе опыта были соблюдены принципы гуманного отношения к лабораторным крысам в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ от 2003 г. № 267).

Моделировали психическую травму. Суть моделирования состояла в переживании животным обстоятельств гибели партнёра от действий хищника [1]. Группу крыс в количестве 12–15 животных помещали в террариум к тигровому питону. Одно животное погибало в результате его пищевых потребностей, остальные крысы переживали ситуацию гибели партнёра. После этого крыс забирали из террариума и исследовали.

Исследовали количество, площадь ГПЭК желудка и гипоталамуса, особенности тканевого строения поверхностной части слизистой оболочки желудка в её кардиальном отделе у 4 групп половозрелых самцов крыс (по 5 животных массой 200–220 г): интактных и после острого однократного стрессирования, однократного воздействия раствора грелина и антагониста рецепторов грелина, вводимые через 12 часов после стресса через нос.

На 4 сутки после стрессирования крыс декапитировали применением гильотины, извлекали желудки и головной мозг, которые фиксировали в 10% растворе формалина. В горизонтальных парафиновых срезах слизистой оболочки желудка, отступя 0,02 мм от области перехода пищевода в желудок, после окрашивания гематоксилином и эозином на площади 0,015 мм² отдельно подсчитывали высоту поверхностных и ямочных слизистых клеток (как обладающих разной степенью дифференцировки), высоту ямочной стромы, площади поверхностных, ямочных мукоцитов и стромы ямок, а также число погибших мукоцитов. Для уточнения дифференцировки эпителиальных клеток производили их окрашивание альциановым синим (Biovitrum, Russia).

Иммуно-гистохимическое выявление гранул грелина осуществляли в неокрашенных горизонтальных срезах слизистой оболочки кардиальной части желудка и фронтальных срезах медиального аркуатного ядра гипоталамуса (содержащего грелин-

продуцирующие нейроэндокринные клетки) на уровне bregma $-3,6$ mm, в каудальной части этого ядра, где ранее были обнаружены эндокриноциты [11]. Для идентификации гранул грелина были использованы моноклональные мышинные антитела к GrIRG, (Cloud-Clone Corp., Китай) в концентрации $500\mu\text{g/ml}$. Вторичные биотинилированные антитела применяли из набора VECTASTAIN ABC, США. Демаскировали антитела методом кипячения. Проявляли препараты при помощи раствора диаминобензида. Морфометрию проводили с помощью программы ImageScope (Электронный анализ, Россия).

При использовании пакета статистической программы GraphPad PRISM 6.0 (GraphPad Software, USA) было установлено, что распределение параметров каждого вариационного ряда было отличным от нормального. Поэтому для установления достоверности различий величин вычисляли их медиану, верхний и нижний квартили, которые сравнивали, используя непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение

Группы мелких гранул пептида грелина были выявлены в глубокой части слизистой оболочки желудка лишь у некоторой части мелких ГПЭК (рисунок 1а). Также некоторая небольшая часть тел нейронов периферической части аркуатного комплекса ядер гипоталамуса оказались грелин-позитивными (рисунок 1б). Иммунопозитивные гранулы пептида также были видны, преимущественно по-отдельности, между телами гипоталамических ГПЭК.

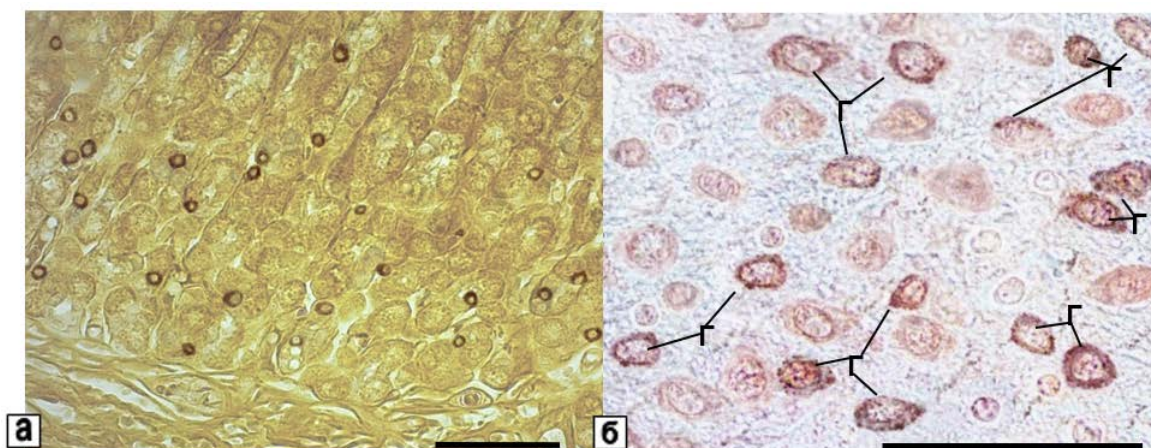


Рисунок 1. Количественная характеристика, особенности распределения и строения эндокриноцитов, продуцирующих грелин, в фундальных железах желудка (а) и в латеральной части медиального гипоталамического ядра (б). Иммуногистохимическое выявление гранул грелина. Препараты не окрашены. Г – грелин-продуцирующие нейроны. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$ (а), об. $\times 100$ (б)

У интактных крыс желудочные ямочки на протяжении среза, визуально, значительно не отличались по высоте и содержали узкий просвет. Ямочные мукоциты обладали признаками менее дифференцированных клеток, чем поверхностные, отличаясь между собой по высоте и площади ($p < 0,001$). Среди мукоцитов определялись

единичные погибшие элементы, содержащие гиперхромное сморщенное или фрагментированное ядро, измененное по типу апоптоза. Жизнеспособные клетки содержали крупное ядро с различным ядрышком и небольшую зону скопления слизи, расположенную вблизи поверхностной части хорошо развитой цитоплазмы (рисунок 2а). Над поверхностью эпителиального пласта возвышалась тонкая слизистая каёмка. В строме ямочек располагались фибробласты и капилляры.

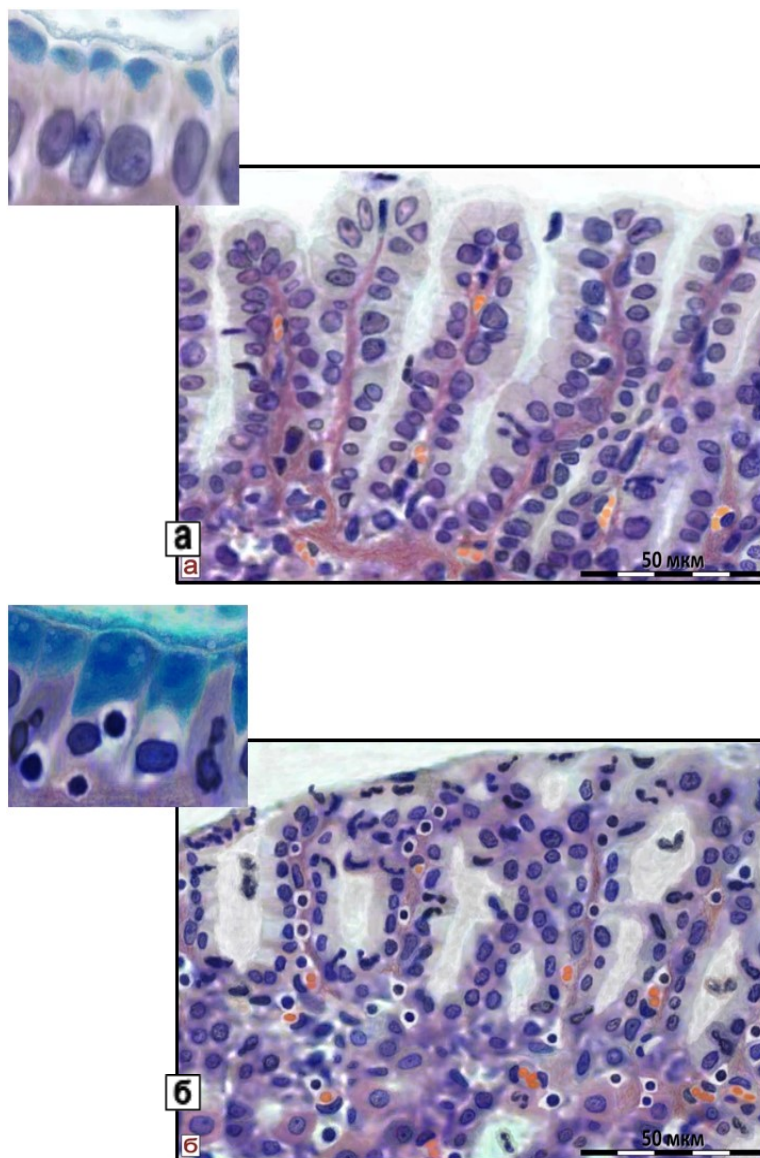


Рисунок 2. Строение слизистой оболочки желудка у интактной крысы (а) и после эмоционального стресса (б). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x10, об. x40. Вставка – фрагмент среза слизистой оболочки, окрашенного альциановым синим

В результате краткосрочного переживания психогенного стресса число жизнеспособных желудочных и гипоталамических ГПЭК значительно снизилось, а площадь их тел – уменьшилась (таблица 1). Фармакологические способы коррекции значимо не отразилось на данных параметрах ГПЭК.

Таблица 1. Количество и площадь грелин-продуцирующих эндокринных клеток в фундальных железах желудка и медиальном аркуатном ядре гипоталамуса при эксперименте у крыс (25%/Med/75%)

Параметры Способ воздействия	Количество		Площадь (мкм ²)	
	желудка	гипоталамуса	желудка	гипоталамуса
Нет (интактные крысы)	5,2 / 20,3 / 4,1	4,6/ 10,6 /3,4	2,5/ 35,4 /1,4	5,8/ 49,8 /6,5
Стресс	4,4 / 8,1 / 6,8*	1,5/ 2,8 /1,6*	4,1/ 21,5 /3,3*	4,4/ 32,7 /4,8*
Коррекция грелином	6,2 / 6,8 / 6,6*	3,7/ 5,0 /3,6*	5,0/ 26,1 /4,5*	4,9/ 38,1 /5,1*
[D-Lys3]-GHRP-6	4,8 / 8,7 / 5,2*	4,6/ 8,0 /4,4*	5,7/ 21,3 /6,1*	5,6/ 35,4 /5,7*

Примечания: число эндокриноцитов латеральной части ядер аркуатного комплекса подсчитано в площади 0,01 мм², фундальных желез желудка – в площади 0,015 мм²

Рельеф поверхности слизистой оболочки на протяжении продольного среза желудка становился неровным, просвет ямочек – более широким, а мукоциты – значительно меньшими по высоте и площади (рисунок 2б, таблицы 2 и 3).

Таблица 2. Линейные параметры элементов и число погибших мукоцитов в слизистой оболочке желудка в 0,015 мм² площади (25%/Med/75%) в эксперименте у крыс

Параметры Способ воздействия	Высота (мкм)			Число погибших мукоцитов
	поверхностных мукоцитов	ямочных мукоцитов	ямочной стромы	
Нет (интактные крысы)	9,5/ 11,7 /13,9	6,1/ 7,7 /9,3	60,2/ 72,6 /85,0	11,6/ 18,0 /24,4
Стресс	5,8/ 7,0 /8,2*	5,9/ 7,5 /8,6	23,8/ 41,9 /60,0*	28,3/ 49,4 /70,5*
Коррекция грелином	7,8/ 10,1 /12,0**	6,0/ 7,9 /9,5	52,4/ 64,1 /75,2**	24,1/ 45,1 /66,7
[D-Lys3]-GHRP-6	4,9/ 6,6 /8,6	4,5/ 7,2 /8,2	26,6/ 40,1 /58,6	29,0/ 50,1 /72,3

Примечание: * – различия с параметрами у интактных крыс значимы ($P_{value} < 0,001$); ** – различия с параметрами у крыс после стресса значимы ($P_{value} < 0,001$)

Таблица 3. Площадь элементов слизистой оболочки желудка (25%/Med/75%) в эксперименте у крыс

Параметры Способ воздействия	Площадь (мкм ²)		
	поверхностных мукоцитов	ямочных мукоцитов	ямочной стромы
Нет (интактные крысы)	48,3/ 69,7 /91,1	17,6/ 37,3 /56,9	109,9/ 148,9 /187,0
Стресс	25,1/ 35,8 /45,5*	23,3/ 31,7 /40,1	93,1/ 92,2 /101,3*
Коррекция грелином	42,3/ 60,1 /76,4**	22,6/ 38,0 /56,2	112,3/ 140,1 /169,0**
[D-Lys3]-GHRP-6	29,6/ 36,2 /44,8	20,1/ 33,5 /41,71	84,6/ 102,2 /130,2*

Примечание: * – различия с параметрами у интактных крыс значимы ($P_{value} < 0,001$); ** – различия с параметрами у крыс после стресса значимы ($P_{value} < 0,001$)

Наибольшую часть цитоплазмы мукоцитов занимали скопления слизистых включений; ширина слизистой каёмки увеличилась. Ядро слизистых клеток стало мельче и более окрашенным, чем в контроле. В эпителии резко возросло количество погибших клеток, часть которых, утратив связь с остальными клетками пласта, обнаруживалась на поверхности. Высота и площадь стромы ямочек значительно уменьшились. Строма слизистой оболочки (особенно) и эпителий (в меньшей степени) были диффузно инфильтрированы лимфоидными клетками.

Однократное использование грелина через 12 ч после стресса привело к значительному приближению исследованных морфометрических параметров эпителиальных клеток выстилки слизистой оболочки и соединительной ткани между ямками желудка к соответствующим параметрам у здоровых крыс (таблицы 2 и 3). Используемое в качестве вещества сравнения антагониста рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 существенно не изменило глубокой степени нарушения исследованных морфологических компонентов слизистой оболочки желудка, образовавшихся в результате стресса.

Выявленные дегенеративные изменения ГПЭК являются устойчивыми, в том числе к корригирующей фармакотерапии, и именно эти изменения обуславливают многократное снижение уровня ДАГ в гипоталамусе после стресса [2]. Адаптивные (компенсаторно-приспособительные) изменения, наблюдаемые в слизистой оболочке желудка после стресса и заместительной терапии грелином, могут быть обусловлены его способностью стимулировать выработку гормона роста.

Важная роль грелина в регуляции выработки гормона роста подтверждается наблюдением, что anomalies рецептора грелина сопровождаются с наследуемой карликовостью. Данная гипотеза основана на том, что как центральное, так и периферическое действие грелина сопровождается повышением мРНК кортиколиберина в гипоталамусе, вызывает гипертрофию и пролиферацию кортикотропных клеток [12], что указывает на его участие в механизмах адаптации и реакции приспособления на стресс. Следовательно, возможная роль пептида грелина заключается в модуляции кортиколиберин-продуцирующих нейронов.

Заключение

Краткосрочное переживание психогенного стресса в экспериментальной модели выражается устойчивыми дегенеративными изменениями ГПЭК, эрозивным воспалением слизистой оболочки желудка, гибелью многих слизистых клеток, а также усилением в жизнеспособных эпителиальных клетках продукции слизи. Адаптивные изменения, наблюдаемые в слизистой оболочке желудка после стресса и заместительной терапии грелином, могут быть обусловлены модулирующим влиянием грелина на кортиколиберин-продуцирующие нейроны.

Список литературы

1. Цикунов С. Г., Пшеничная А. Г., Ключева Н. Н., Виноградова Т. В., Денисенко А. Д. Витальный стресс вызывает длительные расстройства поведения и обмена липидов у самок крыс // *Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016. 4(14). 32-41. DOI: 10.17816/RCF14432-41
2. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Морозов В. И. Роль грелина в контроле эмоционального, исследовательского и двигательного поведения при экспериментальном посттравматическом стрессорном расстройстве // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2018. 1. 65-74. DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74
3. Шабанов П. Д., Виноградов П. М., Лебедев А. А., Роик Р. О., Морозов В. И.

Грелиновая система мозга участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности крыс, выращенных в условиях стресса социальной изоляции // Психическое здоровье. 2017. 15(3). 3-11.

4. Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // Nature. 1999. 402(6762). 656-660. DOI: 10.1038/45230

5. Chanoine J. P., Wong A. C. K. Ghrelin gene expression is markedly higher in fetal pancreas compared with fetal stomach: effect of maternal fasting // Endocrinology. 2004. 145(8). 3813-3820. DOI: 10.1210/en.2004-0053

6. Ueberberg B., Unger N., Saeger W., Mann K., Petersenn S. Expression of ghrelin and its receptor in human tissues // Hormone and Metabolic Research. 2009. 41(11). 814-821. DOI: 10.1055/s-0029-1233462

7. Zigman J. M., Jones J. E., Lee C. E., Saper C. B., Elmquist J. K. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain // The Journal of Comparative Neurology. 2006. 494(3). 528-458. DOI: 10.1002/cne.20823

8. Holsen L. M., Lawson E. A., Christensen K., Klibanski A., Goldstein J. M. Abnormal relationships between the neural response to high- and low-calorie foods and endogenous acylated ghrelin in women with active and weight-recovered anorexia nervosa // Psychiatry Research. 2014. 223(2). 94-103. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.04.015

9. Patterson Z. R., Ducharme R., Anisman H., Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice // European Journal of Neuroscience. 2010. 32(4). 632-639. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x

10. Батырова А. Н., Бердалина Г. С. Роль стресса и адаптации в развитии эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта (обзорная статья) // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2014. 2(1). 7-8.

11. Horvath L. T., Abizaid A., Dietrich O. M., Li Y., Takahashi J. S., Bass J. Ghrelin-immunopositive hypothalamic neurons tie the circadian clock and visual system to the lateral hypothalamic arousal center // Molecular Metabolism. 2012. 1. 79-85. DOI: 10.1016/j.molmet.2012.08.003

12. Jiang H., Betancourt L., Smith R. G. Ghrelin amplifies dopamine signaling by cross talk involving formation of growth hormone secretagogue receptor / dopamine receptor subtype 1 heterodimers // Molecular Endocrinology. 2006. 20(8). 1772-1785. DOI: 10.1210/me.2005-0084

References

1. Tsikunov S. G., Pshenichnaya A. G., Klyueva N. N., Vinogradova T. V., Denisenko A. D. Vital'nyj stress vyzyvaet dlitel'nye rasstrojstva povedeniya i obmena lipidov u samok krys [Vital stress causes long-term disorders of behavior and lipid metabolism in female rats] // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2016. 4(14). 32-41. DOI: 10.17816/RCF14432-41

2. Shabanov P. D., Lebedev A. A., Morozov V. I. Rol' grelina v kontrole emocional'nogo, issledovatel'skogo i dvigatel'nogo povedeniya pri eksperimental'nom posttravmaticheskom stressornom rasstrojstve [The role of ghrelin in the control of emotional, exploratory and motor behavior in experimental post-traumatic stress disorder] // Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2018. 1. 65-74. DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74

3. Shabanov P. D., Vinogradov P. M., Lebedev A. A., Roik R. O., Morozov V. I. Grelinovaya sistema mozga uchastvuet v kontrole emocional'no-issledovatel'skogo

povedeniya i dvigatel'noj aktivnosti kry's, vyrashchennyh v usloviyah stressa social'noj izolyacii [The ghrelin system of the brain is involved in the control of emotional-exploratory behavior and motor activity in rats raised under conditions of stress of social isolation] // Mental Health. 2017. 15(3). 3-11.

4. Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // Nature. 1999. 402(6762). 656-660. DOI: 10.1038/45230

5. Chanoine J. P., Wong A. C. K. Ghrelin gene expression is markedly higher in fetal pancreas compared with fetal stomach: effect of maternal fasting // Endocrinology. 2004. 145(8). 3813-3820. DOI: 10.1210/en.2004-0053

6. Ueberberg B., Unger N., Saeger W., Mann K., Petersenn S. Expression of ghrelin and its receptor in human tissues // Hormone and Metabolic Research. 2009. 41(11). 814-821. DOI: 10.1055/s-0029-1233462

7. Zigman J. M., Jones J. E., Lee C. E., Saper C. B., Elmquist J. K. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain // The Journal of Comparative Neurology. 2006. 494(3). 528-458. DOI: 10.1002/cne.20823

8. Holsen L. M., Lawson E. A., Christensen K., Klibanski A., Goldstein J. M. Abnormal relationships between the neural response to high- and low-calorie foods and endogenous acylated ghrelin in women with active and weight-recovered anorexia nervosa // Psychiatry Research. 2014. 223(2). 94-103. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.04.015

9. Patterson Z. R., Ducharme R., Anisman H., Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice // European Journal of Neuroscience. 2010. 32(4). 632-639. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x

10. Batyrova A. N., Berdalina G. S. Rol' stressa i adaptacii v razvitii erozivno-yazvennyh povrezhdenij zheludochno-kishechnogo trakta (obzornaya stat'ya) [The role of stress and adaptation in the development of erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract (review article)] // Vestnik KazNMU. 201. 2(1). 7-8.

11. Horvath L. T., Abizaid A., Dietrich O. M., Li Y., Takahashi J. S., Bass J. Ghrelin-immunopositive hypothalamic neurons tie the circadian clock and visual system to the lateral hypothalamic arousal center // Molecular Metabolism. 2012. 1. 79-85. DOI: 10.1016/j.molmet.2012.08.003

12. Jiang H., Betancourt L., Smith R. G. Smith Ghrelin amplifies dopamine signaling by cross talk involving formation of growth hormone secretagogue receptor / dopamine receptor subtype 1 heterodimers // Molecular Endocrinology. 2006. 20(8). 1772-1785. DOI: 10.1210/me.2005-0084

Информация об авторах

Нетеса Мария Александровна – аспирант, старший лаборант, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербургский медико-социальный институт (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0002-7353-1745, ignatovam.a@mail.ru

Бобков Павел Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербургский медико-социальный институт (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4858-6170, bobkov_pl@mail.ru

Дробленков Андрей Всеволодович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, ведущий научный сотрудник, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербургский медико-социальный институт (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5155-1484, droblenkov_a@mail.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.379-008.64:578.834.1:661.1: 615.036.8

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).259-267

ГРНТИ 76.03.41+76.29.30.+76.29.37

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ КОМОРБИДНОСТИ И СОПУТСТВУЮЩЕГО САХАРНОГО ДИАБЕТА НА БИОМАРКЕРЫ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Румянцев Е. Е., Картышева К. Ю., Мербах С. В., Искандарян А. К.

*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
(Великий Новгород, Россия)*

Аннотация В исследовании оценивалась тяжесть состояния у пациентов с основным диагнозом «новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, осложнённая развитием внебольничной двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонии среднетяжёлой степени» по лабораторным показателям в сыворотке крови (глюкоза, с-реактивный белок, общий белок, холестерин, креатинин). В исследование включены пациенты, у которых помимо COVID-19, были диагностированы сопутствующие патологии, такие как сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания, а также контрольная группа – без коморбидности. Также оценивалось наличие диагностированного ожирения у пациентов. Показаны изменения показателей сыворотки крови с момента поступления и на момент выписки пациентов, в зависимости от сопутствующей патологии. Наиболее выраженные изменения биомаркеров в крови наблюдались у пациентов с сочетанием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующего сахарного диабета. При сравнении групп с сердечно-сосудистой коморбидностью и сопутствующим сахарным диабетом между собой – отмечается большее влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на биомаркеры в крови у пациентов. Отдельно стоит отметить ожирение, как фактор, влияющий на патологическое повышение уровня глюкозы в крови пациентов после даже непродолжительного лечения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, сахарный диабет, сердечно-сосудистая коморбидность, ожирение, биомаркеры

Для цитирования: Румянцев Е. Е., Картышева К. Ю., Мербах С. В., Искандарян А. К. Влияние сердечно-сосудистой коморбидности и сопутствующего сахарного диабета на биомаркеры в крови пациентов с COVID-19 // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 259-267. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).259-267

Research Article

EFFECT OF CARDIOVASCULAR COMORBIDITY AND CONCOMITANT DIABETES MELLITUS ON BLOOD BIOMARKERS IN PATIENTS WITH COVID-19

Rumyantsev Ye. Ye., Kartysheva K. Yu., Merbakh S. V., Iskandaryan A. K.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract The severity of the condition in patients with the main diagnosis "new coronavirus infection caused by COVID-19 virus, complicated by the development of community-acquired bilateral multisegmental viral pneumonia of moderate severity" was assessed by laboratory parameters in the blood serum (glucose, c-reactive protein, total protein, cholesterol, creatinine). Patients diagnosed with comorbidities, such as type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases, in addition to COVID-19, and the control group of patients without comorbidity were included in the study. The presence of diagnosed obesity in the patients was also assessed. Changes in blood serum parameters from the moment of admission and at the time of discharge

of the patients, depending on the concomitant pathology, were measured. The most pronounced changes in blood biomarkers were observed in the patients with a combination of concomitant cardiovascular diseases and concomitant diabetes mellitus. When comparing the two groups, with only cardiovascular comorbidity and only concomitant diabetes mellitus, a greater effect of concomitant cardiovascular diseases on blood biomarkers in the patients was noted. Separately it is worth noting obesity as a factor affecting the pathological increase in blood glucose levels in the patients after even a short-term COVID-19 treatment.

Keywords: COVID-19, diabetes mellitus, cardiovascular comorbidity, obesity, biomarkers

For citation: Rumyantsev Ye. Ye., Kartysheva K. Yu., Merbakh S. V., Iskandaryan A. K. Effect of cardiovascular comorbidity and concomitant diabetes mellitus on blood biomarkers in patients with COVID-19 // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 259-267. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).259-267

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 оставила неизгладимый след в истории медицины. В 2019 году в перечень возбудителей, имеющих пандемический потенциал, вошел SARS-CoV-2. Распространение нового вируса было стремительным и 11 марта 2020 года число заболевших превысило миллион. Всемирная организация здравоохранения объявила глобальную пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19, охватившую 187 стран мира [1]. Течение болезни у больных различно, и часто в период заболевания серьезную роль играют осложнения сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, эндокринные патологии [2]. Более глубокое понимание связи COVID-19 с сердечно-сосудистыми осложнениями и нарушениями в организме при сахарном диабете (СД) 2-го типа необходимо для эффективного оказания комплексной медицинской помощи.

Сахарный диабет (СД) – это эндокринное заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, которая развивается в следствие абсолютной или относительной недостаточности инсулина. По оценкам ВОЗ, СД страдает около 6,4% (285 млн) жителей планеты. К 2030 г. ожидается увеличение количества больных до 7,7% (439 млн человек) [3]. Увеличение уровня глюкозы в крови сочетается с дисфункцией сердечно-сосудистой системы [4]. Ожирение и СД 2-го типа – две ассоциированные друг с другом неинфекционные пандемии. Ожирение является мощным самостоятельным фактором риска развития СД 2-го типа [5].

Сердечно-сосудистые заболевания на сегодняшний момент являются основной причиной смерти в развитых странах [6]. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания, как сопутствующие коморбидности COVID-19 рассматриваются в качестве факторов риска для неблагоприятного исхода болезни. Гипергликемия и другие отягощающие факторы такие как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность подразумевает тяжёлое течение инфекции [7].

Важную роль в патогенезе повреждения лёгких, а также синдрома системного воспалительного ответа, играет так называемый «цитокиновый шторм» [8]. Важность контроля иммунного повреждения отразилось во включении иммуносупрессивных средств (глюкокортикоидов и генно-инженерных биологических препаратов) в

рекомендации и протоколы лечения COVID-19 [8,9]. Показаниями к назначению дексаметазона при COVID-19 являются: 1. цитокиновый шторм; 2. прогрессирование синдрома активации макрофагов; 3. фаза консолидации пневмонии с сохраняющейся гипоксемией; 4. рефрактерный септический шок [10].

При наличии у пациента сопутствующих заболеваний с нарушениями обмена лечение дексаметазоном может приводить к так называемой «глюкокортикоидной гипергликемии», проявляющейся чаще всего при многомесячном введении препаратов даже в низких дозах (менее 5мг/сут в пересчёте на преднизолон) [11], однако есть наблюдения схожих эффектов при непродолжительном лечении COVID-19 [8,12,13,14, 15].

Цель исследования: изучить изменения биомаркеров в крови и их связь с показателями тяжести состояния у пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа.

Материалы и методы

Проанализированы 107 историй болезни пациентов в возрасте от 32 до 90 лет, госпитализированных в одно из медицинских учреждений Новгородской области с основным диагнозом «новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, осложнённая развитием внебольничной двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонии среднетяжёлой степени». Всем пациентам в качестве противовоспалительного средства вводился дексаметазон по стандартной схеме (пациенты, получавшие в качестве противовоспалительных генно-инженерные биологические препараты, в исследование не включались).

Пациенты были разделены на четыре группы. В 1 группу были включены пациенты с наличием сочетания сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа (22 человека). Во 2 группу были отнесены пациенты с наличием сопутствующего СД 2-го типа (29 человек). 3 группу составили пациенты с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (гипертоническая болезнь, ИБС, хроническая сердечная недостаточность – всего 27 человек). В группе контроля (4 группа) были пациенты без сопутствующей сердечно-сосудистой коморбидности и без диагноза сопутствующего СД (29 человек). Достоверных различий между группами по возрасту и полу не выявлено. Все пациенты всех групп были выписаны из стационара по достижении удовлетворительной положительной динамики.

Оценивалась количество койко-дней, проведённых в стационаре, показатели биохимического анализа крови (холестерин, общий белок, креатинин, глюкоза, с-реактивный белок) – при поступлении и при выписке. Отдельно отмечалось наличие или отсутствие диагностированного ожирения у пациента. Встречаемость диагностированного ожирения среди пациентов всех групп достоверно не отличалась.

Статистическая обработка производилась с использованием программного пакета StatSoft Statistica 10. Тест Колмогорова-Смирнова показал, что значения в выборках не подчинялись нормальному закону распределения, поэтому данные представлены в виде «медиана (межквартильный размах)» и использовались непараметрические критерии. Для сравнения показателей между группами использовался U критерий Манна-Уитни. Для сравнения показателей до и после лечения использовался критерий Вилкоксона. При проверке статистических гипотез о равенстве или различии групп за величину уровня статистической значимости принято значение 0,05.

Результаты и обсуждения

Количество койко-дней у пациентов первой группы в сравнении с пациентами второй и контрольной группы была достоверно больше. Количество койко-дней в третьей группе в сравнении с группой контроля также достоверно больше (таблица 1). Таким образом, наличие сердечно-сосудистой коморбидности сильнее повлияло на продолжительность лечения в стационаре, чем наличие сопутствующего СД 2-го типа.

Таблица 1. Показатели в группах: койко-дни, уровень СРБ при выписке, изменение СРБ от поступления до выписки, уровень глюкозы крови при выписке, изменение глюкозы крови от поступления до выписки

Группа	койко-дни	СРБ (выписка), мг/л	СРБ (изменение), мг/л	глюкоза (выписка), ммоль/л	глюкоза (изменение), ммоль/л
1 (СС+СД)	19(15–22) *	6,0(2,4–8,9) *, ***	-36,9(-106,2– -7,7) **	7,2(6,4–11,9) *, ***	-0,1(-3,3–+2,9)
2 (СД)	14(11–18)	2,3(1,0–9,6)	-37,6(-71,8– -9,2) **	7,6(5,7–10,0) *, ***	0,0(-2,4–+1,3)
3 (СС)	18(11–22) *	5,5(1,8–9,7) *, ***	-34,6(-87,7– -4,4) **	4,8(4,3–5,7)	0,0(-0,7–+1,4)
4 (контроль)	13(11–15)	3,5(0,9–5,5)	-36,1(-84,3– -19,1) **	4,5(4,2–5,4)	0,0(-1,3–+0,8)

Все значения = медианы (межквартильный размах), СС – сердечно-сосудистая коморбидность, СД – сахарный диабет, * – отличается от контроля ($p < 0,05$), ** – выписка отличается от поступления ($p < 0,05$), *** – значение при выписке отличается от нормальных значений

Медиана содержания СРБ в крови у пациентов всех групп уменьшалась, без достоверных различий между группами. Таким образом, независимо от наличия сопутствующих заболеваний, уровень СРБ при выписке снизился во всех группах одинаково, что является одним из критериев эффективного лечения COVID-19. Однако, следует отметить, что в группах 1 и 3 медиана содержания СРБ в крови пациентов не достигла нормальных значений, оставаясь на уровне 6,0 и 5,5 мг/л соответственно – и это у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью, у которых уровень СРБ выше 3 мг/л исследователи рассматривают как отдельный фактор риска острых сердечно-сосудистых осложнений [16].

Несмотря на лечение дексаметазоном, по результатам нашего исследования у пациентов всех четырёх групп содержание глюкозы в крови при выписке достоверно не отличалось от значений при поступлении, при этом уровень глюкозы при выписке был выше у группы 1 и 2, что объясняется наличием диагностированного СД у пациентов, и напрямую не зависит от наличия или отсутствия сердечно-сосудистой коморбидности.

Важно отметить, что среди пациентов всех групп отмечена зависимость увеличения уровня глюкозы в крови от наличия у пациента ожирения: у пациентов с наличием диагностированного ожирения уровень глюкозы за время лечения увеличился (+3,0(+1,8–+5,8) ммоль/л), тогда как у пациентов без ожирения содержание глюкозы не изменилось ($Z=-2,79475537$, $p=0,0052$). Таким образом, наиболее уязвимыми к «глюкокортикоидной гипергликемии» даже при коротком курсе лечения оказались не пациенты с диагностированным СД (они получают лечение в отношении гипергликемии), а пациенты с диагностированным ожирением, что является доказанным фактором риска развития СД 2-го типа. Патогенетическим факторами в данном случае могут быть лечение дексаметазоном, а также, вероятно, стрессовый уровень кортизола и другие механизмы [15].

Таблица 2. Изменения показателей биохимического анализа крови (поступление - выписка) в группах: общий белок, холестерин

Группа	общий белок (выписка) г/л	общий белок (изменение) г/л	общий холестерин (выписка) ммоль/л	общий холестерин (изменение) ммоль/л
1 (СС+СД)	59,8(56,1–65,9) *, ***	-8,2(-10,9– -5,1) **	6,3(5,1–7,7) *, ***	+2,4(+0,9–+3,9) **
2 (СД)	66,2(63,1–71,0)	+0,6(-3,9–+4,5)	5,0(4,1–5,9)	+1,3(+0,7–+2,4) **
3 (СС)	59,0(51,3–65,3) *, ***	-8,9(-15,0– -4,8) **	4,9(4,3–6,4)	+0,8(-0,1–+1,5) **
4 (контроль)	67,0(61,0–69,6)	-4,2(-10,2–+1,4)	5,0(4,5–5,7)	+2,0(+1,1–+2,8) **

Все значения = медианы (межквартильный размах), СС – сердечно-сосудистая коморбидность, СД – сахарный диабет, * – отличается от контроля ($p<0,05$), ** – выписка отличается от поступления ($p<0,05$), *** – значение при выписке отличается от нормальных значений

Медиана содержания общего белка в крови (таблица 2) у пациентов первой группы после лечения уменьшилась на 8,2 г/л и составила 59,8 г/л при выписке, второй группы – достоверно не изменилась и составляла 66,2 г/л, третьей группы – уменьшилось на 8,9 г/л и также понизилось за пределы нормы (59,0) г/л, четвёртой группы – не изменилась (67,0 г/л). Таким образом, уровень общего белка крови при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний уменьшился и вышел за нижнюю границу нормы, чего не наблюдалось у пациентов с сопутствующим СД и в контроле. Снижение содержания общего белка можно расценивать как показатель ухудшения состояния, кроме того, это может повлиять на транспортные свойства крови в отношении липидов и, в частности, холестерина.

Медиана содержания холестерина в крови у пациентов первой группы после лечения увеличилась на 2,4 ммоль/л и оказалась выше нормальных значений, второй группы – увеличилось на 1,3 ммоль/л, третьей группы – увеличилось на 0,8 ммоль/л, четвёртой группы – увеличилось на 2 ммоль/л. Таким образом, уровень холестерина увеличивался во всех группах, наиболее выражено это увеличение при наличии сердечно-сосудистых заболеваний и ещё больше – при сердечно-сосудистой коморбидности в комбинации с СД. Уровень общего холестерина крови рассматривается исследователями как биомаркер потенциально более тяжёлого течения COVID-19 [17].

Содержание креатинина в крови у пациентов первой группы после лечения уменьшилось на 4,65 мкмоль/л, второй группы – не изменилось, третьей группы – уменьшилось на 10 мкмоль/л, четвёртой группы – не изменилось. Медиана креатинина крови во всех группах при поступлении и выписке находилась в пределах нормы – серьёзных нарушений выделительной функции почек у пациентов в группах при поступлении не отмечено и в течении госпитализации не возникло.

Выводы

По результатам исследования, наиболее выраженные изменения биомаркеров в крови наблюдались у пациентов с сочетанием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. При сравнении групп с сердечно-сосудистой коморбидностью и сопутствующим сахарным диабетом между собой – отмечается большее влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на биомаркеры в крови у пациентов. Отдельно стоит отметить ожирение, как фактор, влияющий на патологическое повышение уровня глюкозы в крови пациентов после даже непродолжительного лечения COVID-19.

Список литературы

1. Шестакова М. В., Викулова О. К., Исаков М. А., Дедов И. И Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // Проблемы эндокринологии. 2020. 66(1). 35-46. DOI: 10.14341/probl12458.
2. Бондаренко А. Л., Аверина В. М., Гринишен А. П., Тиханушкина А. А. COVID-19 у больных сахарным диабетом II типа // Вятский медицинский вестник. 2022. 3(75). 4-8. DOI: 10.24412/2220-7880-2022-3-4-8
3. Гуревич М. А. Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы // Русский медицинский журнал. 2017. 25(20). 1490-1494.
4. Погорова М. Р., Беремукова М. А., Шаваева К. А., Жидков Р. С. Течение COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом // Вопросы науки и образования. 2022. 1(157). С. 22-25.
5. Шестакова М. В., Шестакова Е. А., Скляник И. А., Стафеев Ю. С. Ожирение и сахарный диабет – всегда ли вместе? // Терапевтический архив. 2022. 94(10). 1131-1135. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201880
6. Townsend N., Kazakiewicz D., Wright F.L., Timmis A., Huculeci R., Torbica A., Gale C.P., Achenbach S., Weidinger F., Vardas P. Epidemiology of cardiovascular disease

in Europe // *Nature Reviews Cardiology*. 2022. 19(2). 133-143. DOI: 10.1038/s41569-021-00607-3

7. Pepera G., Tribali M.-S., Batalik L., Petrov I., Papathanasiou J. Epidemiology, risk factors and prognosis of cardiovascular disease in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic era: A systematic review // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2022. 23(1). 28. DOI: 10.31083/j.rcm2301028

8. Zanza C., Romenskaya T., Chiara Manetti A., Franceschi F., La Russa R., Bertozzi G., Maiese A., Savioli G., Volonnino G., Longhitano Y. Cytokine storm in COVID-19: immunopathogenesis and therapy // *Medicina (Kaunas)*. 2022. 58(2). 144. DOI: 10.3390/medicina58020144

9. Толочко М. В., Лейдерман И. Н., Хохунов О. А., Мазурок В. А., Ржеутский Р. Е. Анализ клинической эффективности дексаметазона у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 // *Общая реаниматология*. 2022. 18(1). 11-16. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-11-16

10. Анциферов М. Б., Белевский А. С., Буланов А. Ю., Васильева Е. Ю., Журавлева М. В., Загребнева А. И., Зайратьянц О. В., Лысенко М. А., Мазус А. И., Морозов С. П., Петриков С. С., Плавунин Н. Ф., Попугаев К. А., Проценко Д. Н., Сметанина С. В., Токарев А. С., Тяжельников А. А., Урожаева Ю. В., Фомина Д. С., Цыганова Е. В., Цибин А. Н., Чурадзе Б. Т. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Москва, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. 28 с.

11. Джериева И. С., Волкова Н. И., Давыденко И. Ю., Решетников И. Б., Бровкина С. С., Авакова С. М., Тищенко Ю. В. Глюкокортикоидная терапия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Медицинский вестник Юга России*. 2022. 13(3). 93-106. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-3-93-106

12. Ваишнави К. Впервые выявленная гипергликемии при терапии пневмонии COVID-19 // *Молодежь, наука, медицина: тезисы 68-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием, 20-21 апреля 2022 г, Тверь. Тверь, Тверская государственная медицинская академия, 2022. 64-65.*

13. Урунова Ф. З., Шохидабону А. А., Базарова В. Р., Бахронова М. Б., Даминов А. Т. Осложнения глюкокортикоидной терапии при COVID-19 на фоне сахарного диабета 2-типа // *Science and Education*. 2023. 4(2). 520-529.

14. Биликтуева К. Д. Исследование нарушений углеводного обмена у пациентов с COVID-19 по материалам инфекционных моностационаров г. Читы // *Медицина завтрашнего дня: материалы XXI межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, 19-22 апреля 2022 г., г. Чита. – Чита, Читинская государственная медицинская академия, 2022. 30-31.*

15. Петров В. И., Шаталова О. В., Глазова Г. М. Механизмы развития гипергликемии и способы её коррекции при новой коронавирусной инфекции // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022. 37(4). 22-30. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-22-30

16. Han E., Fritzer-Szekeres M., Szekeres T., Gehrig T., Gyöngyösi M., Bergler-Klein J. Comparison of High-Sensitivity C-Reactive Protein vs C-reactive Protein for Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Cardiac Disease // *The Journal of Applied Laboratory Medicine*. 2022. 7(6). 1259-1271. DOI: 10.1093/jalm/jfac069

17. Tang Y., Hu L., Liu Y., Zhou B., Qin X., Ye J., Shen M., Wu Z., Zhang P. Possible mechanisms of cholesterol elevation aggravating COVID-19 // *International journal of medical sciences*. 2021. 18(15). 3533-3543. DOI: 10.7150/ijms.62021

References

1. Shestakova M. V., Vikulova O. K., Isakov M. A., Dedov I. I. Saharnyj diabet i COVID-19: analiz klinicheskikh iskhodov po dannym registra saharnogo diabeta Rossijskoj Federacii [Diabetes mellitus and COVID-19: analysis of clinical outcomes according to the data of the register of diabetes mellitus of the Russian Federation] // Problems of Endocrinology. 2020. 66(1). 35-46. DOI: 10.14341/probl12458
2. Bondarenko A. L., Averina V. M., Grishin A. P., Tihanushkina A. A. COVID-19 u bol'nyh saharnym diabetom II tipa [COVID-19 in patients with type II diabetes mellitus] // Medical Newsletter of Vyatka. 2022. 3(75). 4-8. DOI: 10.24412/2220-7880-2022-3-4-8
3. Gurevich M. A. Saharnyj diabet i zabolevaniya serdechno-sosudistoj sistemy [Diabetes mellitus and diseases of the cardiovascular system] // Russian Medical Journal. 2017. 25(20). 1490-1494.
4. Pogorova M. R., Beremukova M. A., Shavaeva K. A., Zhidkov R. S. Techenie COVID-19 u pacientov s saharnym diabetom [The course of COVID-19 in patients with diabetes mellitus] // Questions of science and education. 2022. 1(157). 22–25.
5. Shestakova M. V., Shestakova E. A., Sklyanik I. A., Stafeev Yu. S. Ozhirenie i saharnyj diabet – vseгда li vmeste? [Are obesity and diabetes always together?] // Therapeutic archive. 2022. 94(10). 1131–1135. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201880
6. Townsend N., Kazakiewicz D., Wright F.L., Timmis A., Huculeci R., Torbica A., Gale C.P., Achenbach S., Weidinger F., Vardas P. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe // Nature Reviews Cardiology. 2022. 19(2). 133-143. DOI: 10.1038/s41569-021-00607-3
7. Pepera G., Tribali M.-S., Batalik L., Petrov I., Papathanasiou J. Epidemiology, risk factors and prognosis of cardiovascular disease in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic era: A systematic review // Reviews in Cardiovascular Medicine. 2022. 23(1). 28. DOI: 10.31083/j.rcm2301028
8. Zanza C., Romenskaya T., Chiara Manetti A., Franceschi F., La Russa R., Bertozzi G., Maiese A., Savioli G., Volonnino G., Longhitano Y. Cytokine storm in COVID-19: immunopathogenesis and therapy // Medicina (Kaunas). 2022. 58(2). 144. DOI: 10.3390/medicina58020144
9. Tolochko M. V., Leiderman I. N., Khokhunov O. A., Mazurok V. A., Rzhetsky R. E. Analiz klinicheskoy effektivnosti deksametazona u pacientov so srednetyazhelym techeniem COVID-19 [Analysis of the clinical efficacy of dexamethasone in patients with moderate COVID-19] // General Reanimatology. 2022. 18(1). 11–16. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-11-16
10. Antsiferov M. B., Belevsky A. S., Bulanov A. Y., Vasilyev E. Y., Zhuravlev M. V., Zagrebnev A. I., Zairatyants O. V., Lysenko M. A., Mazus A. I., Morozov S. P., Petrikov S. S., Plavunov N. F., Popugaev K. A., Protsenko D. N., Smetanina S. V., Tokarev A. S., Tyazhelnikov A. A., Vinodaeva Yu. V., Fomina D. S., Tsyganova E. V., Tsibin A. N., Churadze B. T. Klinicheskij protokol lecheniya bol'nyh novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19, nahodyashchihsya na stacionarnom lechenii v medicinskih organizacijah gosudarstvennoj sistemy zdavoohraneniya goroda Moskvy [Clinical protocol for the treatment of patients with a new coronavirus infection COVID-19 who are on inpatient treatment in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow]. Ed. A.I. Khripun. Moscow, Research Institute NIIOZMM Publ., 2020. 28 p.
11. Djerieva I. S., Volkova N. I., Davydenko I. Y., Reshetnikov I. B., Brovkina S. S., Avakova S. M., Tishchenko Yu. V. Glyukokortikoidnaya terapiya – faktor riska serdechno-sosudistyh zabolevanij [Glucocorticoid therapy – a risk factor for cardiovascular diseases] // Medical Herald of the South of Russia. 2022. 13(3). 93-106. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-3-93-106

12. Vaishnavi K. Vpervye vyyavlenneya giperglikemii pri terapii pnevmonii COVID-19 [For the first time revealed hyperglycemia in the treatment of pneumonia COVID-19] // Youth, science, medicine: abstracts of the 68th All-Russian Interuniversity Student Scientific Conference with international participation, April 20–21, 2022. Tver, Tver State Medical Academy, 2022. P. 64-65.
13. Urunova F. Z., Shakhidabonu A. A., Bazarova V. R., Bakhronova M. B., Daminov A. T. Oslozhneniya glyukokortikoidnoj terapii pri COVID-19 na fone saharnogo diabeta 2-tipa [Complications of glucocorticoid therapy in COVID-19 on the background of type 2 diabetes mellitus] // Science and Education. 2023. 4(2). 520-529.
14. Biliktueva K. D. Issledovanie narushenij uglevodnogo obmena u pacientov s COVID-19 po materialam infekcionnyh monostacionarov g. Chity [Investigation of carbohydrate metabolism disorders in patients with COVID-19 based on the materials of infectious monostationaries of Chita] // Medicine of tomorrow: materials of the XXI interregional scientific and practical conference of students and young scientists with international participation, April 19–22, 2022, Chita. Ed. D.M. Serkin. Chita, Chita State Medical Academy, 2022. P. 30-31.
15. Petrov V. I., Shatalova O. V., Glazova G. M. Mekhanizmy razvitiya giperglikemii i sposoby eyo korrektsii pri novoj koronavirusnoj infekcii [Mechanisms of hyperglycemia development and ways of its correction in a new coronavirus infection] // The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2022. 37(4). 22-30. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-22-30
16. Han E., Fritzer-Szekeres M., Szekeres T., Gehrig T., Gyöngyösi M., Bergler-Klein J. Comparison of High-Sensitivity C-Reactive Protein vs C-reactive Protein for Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Cardiac Disease // The Journal of Applied Laboratory Medicine. 2022. 7(6). 1259-1271. DOI: 10.1093/jalm/jfac069
17. Tang Y., Hu L., Liu Y., Zhou B., Qin X., Ye J., Shen M., Wu Z., Zhang P. Possible mechanisms of cholesterol elevation aggravating COVID-19 // International journal of medical sciences. 2021. 18(15). 3533-3543. DOI: 10.7150/ijms.62021

Информация об авторах

Румянцев Егор Евгеньевич – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0000-0003-4350-5503, egor.rumyantsev@novsu.ru

Картышева Ксения Юрьевна – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0000-0002-2883-1653, kseniya.kartysheva@mail.ru

Мербах Светлана Валерьевна – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0000-0001-5164-7996, svetamerbax@yandex.ru

Искандарян Анна Константиновна – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0000-0002-8440-3303, ianna1300@mail.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616-073.756.8:616.24:612.014.46
DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).268-274

ГРНТИ 76.29.36+76.03.59+76.13.15
Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА МУЛЬТИСРЕЗОВОЙ СПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЛЁГКИХ У ЖИВОТНЫХ С МОДЕЛИРОВАННЫМ АНТРАКОЗОМ

Шумихина Г. В.¹, Прошина Л. Г.², Яковенко О. В.¹, Васильев Ю. Г.³,
Яковлев А. А.¹, Берестов Д. С.³

¹Ижевская государственная медицинская академия
Министерства здравоохранения РФ (Ижевск, Россия)

²Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
(Великий Новгород, Россия)

³Удмуртский Государственный аграрный университет (Ижевск, Россия)

Аннотация Профессиональные заболевания и вредные производственные факторы способствуют значительной инвалидизации трудоспособного населения. В данной статье рассмотрены некоторые морфологические аспекты изменений в лёгких экспериментальных животных после введения угольной взвеси в респираторные пути. Определены специфические и неспецифические варианты ответов лёгочной ткани на повреждение. В качестве объекта исследования были использованы белые беспородные крысы, сформированные по принципу пар-аналогов, с выделением экспериментальной и контрольной группы. На 10 сутки эксперимента животные выводились из эксперимента, с предварительным проведением мультиспиральной компьютерной томографии и последующей микроскопической оценкой организации лёгочной паренхимы. В результате при компьютерно-томографическом исследовании выявлена выраженная реакция с формированием эмфиземы в субплевральных отделах лёгких. При микроскопическом исследовании определены неспецифические виды ответов на введение угольной пыли с формированием лейкоцитарной инфильтрации в различных отделах лёгких, накопление слизи и угольной пыли в респираторных бронхиолах.

Ключевые слова: компьютерная томография, клеточные реакции, антракоз

Для цитирования: Шумихина Г. В., Прошина Л. Г., Яковенко О. В., Васильев Ю. Г., Яковлев А. А., Берестов Д. С. Применение метода мультисрезовой спиральной компьютерной томографии для оценки состояния лёгких у животных с моделированным антракозом // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 268-274. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).268-274

Research Article

APPLICATION OF THE METHOD OF MULTISLICE SPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY TO ASSESS THE STATE OF LUNGS IN ANIMALS WITH SIMULATED ANTHRACOSIS

Shumikhina G. V.¹, Proshina L. G.², Yakovenko O. V.¹, Vasiliev Yu. G.³,
Yakovlev A. A.¹, Berestov D. S.³

¹Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Izhevsk, Russia)

²Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

³Udmurt State Agricultural University (Izhevsk, Russia)

Abstract Occupational diseases and harmful production factors contribute to a significant disability of the working population. This article discusses some morphological aspects of changes in the lungs of experimental

animals after the introduction of coal suspension into the respiratory tract. Specific and non-specific responses of lung tissue to the damage were determined. The object of the study was white outbred rats, formed according to the principle of pairs of analogues, with the separation of the experimental and control groups. On the 10th day of the experiment, the animals were withdrawn from the experiment, with a preliminary multislice computed tomography and subsequent microscopic assessment of the organization of the lung parenchyma. As a result, computed tomography revealed a pronounced reaction with the formation of emphysema in the subpleural parts of the lungs. Microscopic examination revealed non-specific types of responses to the introduction of coal dust with the formation of leukocyte infiltration in various parts of the lungs, accumulation of mucus and coal dust in the respiratory bronchioles.

Keywords: computed tomography, cellular reactions, anthracosis

For citation: Shumikhina G. V., Proshina L. G., Yakovenko O. V., Vasiliev Yu. G., Yakovlev A. A. Berestov D. S. Application of the method of multislice spiral computed tomography to assess the state of lungs in animals with simulated anthracosis // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 268-274. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).268-274

Введение

Профессиональные заболевания играют значимую роль в инвалидизации трудоспособного населения, а многообразие клинической картины и повреждающих факторов затрудняют постановку диагноза. Одним из данных заболеваний является антракоз. Отложение угольной пыли в лёгочной ткани активирует процессы фиброза лёгких, развитие эмфиземы и дыхательной недостаточности. Однако недостаточная изученность интравитальных проявлений повреждения внутренних органов, особенно на ранних стадиях заболевания требует применения различных моделей и высокоточного оборудования.

Целью данной работы явилось сопоставление данных гистологического исследования, с КТ-картиной внутренних органов животного.

Материалы и методы

В качестве экспериментальных животных были взяты 5 беспородных половозрелых крыс массой от 300 до 400 г. В первой фазе эксперимента животные под телитаминовым наркозом (препарат «Телозол» фирмы «Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.», форма выпуска – порошок лиофилизированный для приготовления инъекций, 100 мг, (Carretera Camprodon s/n – La Riba, 17813-Valle de Bianya, Gerona, Испания)) подвергались компьютерной томографии в положении на животе, ориентированные согласно осям исследования на аппарате Siemens Somatom Go.UP по протоколу THORAX HR с толщиной среза 0,6 мм, с последующей обработкой в программном обеспечении Singo. Via.

Вторым этапом являлось интратрахеальное введение мелкодисперсной угольной пыли в количестве 50 мг [2].

На 10 сутки эксперимента наркотизированным животным повторно проводилось КТ-исследование, после чего животные выводились из эксперимента [1]. В качестве гистологического контроля использовано 5 беспородных половозрелых крыс массой от 300 до 400 г. Выведение их эксперимента также проводилось под телитаминным наркозом методом декапитации.

Плотностные характеристики лёгочной ткани, полученные при компьютерно-

томографическом исследовании в первой и второй фазе эксперимента, подвергались статистическому анализу в программе Statistica 6.0.

Образцы внутренних органов, для фиксации, помещали в нейтральный забуференный формалин, сразу после аутопсии.

После промывки материала и обезжизивания в батарее спиртов восходящей концентрации, производили заливку в парафиновую среду «Histomix». Изготовление микроанатомических срезов производили на ротационном микротоме (парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм) с дальнейшей окраской гематоксилином и эозином, заключением в акриловую монтирующую маловязкую среду «Витрогель» и микроскопическим анализом. Полученная картина описывалась и документировалась с помощью окуляр-видеокамеры.

Исследования выполнены исходя из «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая» (2012) [3] и «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 708н от 23.08.2010) [4]. Экспериментальная часть работы на животных проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986) [6] и Приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 [5].

Результаты и обсуждение

Принципиальными органами мишенями определены лёгкие, где были произведены изменения рентгеновской плотности в кортикальных и прикорневых зонах, в пределах верхушки, средних и базальных отделов обоих лёгких. Размер исследуемой области определялся площадью эллипса до 10 пикселей. Ориентирами для измерений служили ребра и позвонки.

В результате получены данные плотностных характеристик лёгочной ткани интактных животных, а также их качественные характеристики.

Форма лёгких приближается к конусовидной, базальные отделы наиболее выражено развиты, нижнедолевая артерия, нижнедолевой бронх прослеживаются вплоть до аваскулярной зоны (кортикальных отделов). Корень шириной до 4 мм, структуры его не дифференцируемы. Перфузия прикорневой зоны лёгких неоднородна, проявляется паттерном «матового стекла», что не является патологией. В расстоянии до 3 мм от костальной (париетальной) плевры, плачевидно, определяется аваскулярная зона, что визуализируется областью просветления. В целом, кортикальные участки лёгкого, характеризуясь меньшей рентгеновской плотностью, не являются полностью однородными. В частности, базальные отделы субплевральной зоны в дорсальных, и в меньшей степени в аксиальных участках наиболее просветлены, что может предполагать особенности их воздушности и кровенаполнения. Органы средостения имеют типичную рентгенологическую структуру, однако в связи с отсутствием

контрастного усиления достоверно различить их не представляется возможным (в связи близкими денситометрическими показателями).

На втором этапе исследования у этих же животных определена СКТ-картина и рентгеновская плотность в тех же отделах лёгких. У животных после введения угольной взвеси определяется расширение аваскулярной субплевральной (паракостальной) зоны до 4 мм. Умеренно расширена зона корня до 6 мм при сохранении близкой к контролю рентгеновской плотности. При статистической оценке полученных результатов при помощи критерия Манна-Уитни показано выраженное снижение рентгеновской плотности лёгочной ткани в субплевральных отделах обоих лёгких, с преимущественным развитием эмфиземы в базальных отделах лёгких. Наименее заметны изменения в зоне верхушки лёгкого и прикорневых зонах базальных отделов (таблица 1). Такая динамика, вероятно, обусловлена особенностями соединительнотканно-эластического каркаса и распределения механической нагрузки на него в процессе дыхания. В связи с малыми размерами исследуемых органов определить изменения в лимфатических узлах средостения, а также лимфоузлах грудной клетки и внутрилегочных групп не представляется возможным. Костная структура на малых сроках эксперимента не изменялась. Иных, не связанных с экспериментом, изменений в лёгочной ткани и прилежащих структурах не найдено.

Таблица 1. Плотностные характеристики легочной ткани по данным мультисрезовой компьютерной томографии (НУ)

		Верхушка	Средние отделы				Базальные отделы					
			Прикорневая зона		Паракостальная зона		Прикорневая зона			Паракостальная зона		
			Вентрально	Дорсально	Вентрально	Дорсально	Вентрально	Аксиально	Дорсально	Вентрально	Аксиально	Дорсально
Контроль	медиана	−642	−571,5	−571	−665,5	−652	−674	−672,5	−667	−694,5	−712,5	−731,5
	среднее	24,2	21,0	15,3	25,1	30,7	18,7	24,1	27,1	17,4	14,1	22,5
Антракоз	медиана	−645,5	−547,5	−569	−726	−728	−679	−666,5	−676	−740	−778	−794
	среднее	26,6	12,4	11,5	25,3	29,2	25,5	22,1	16,9	19,9	15,4	15,4

Общая организация лёгких у крыс типична для мелких млекопитающих. Субплевральные участки характеризуются преобладанием респираторных отделов, отличаясь большей воздушностью, по сравнению с прикорневыми зонами. Прикорневые зоны преимущественно представлены крупными и средними бронхами, а также сосудистыми образованиями. В экспериментальной группе животных с моделированным антракозом имелись проявления умеренной мононуклеарной инфильтрации и умеренного интерстициального отёка по ходу бронхов и бронхиол. Отмечается накопление угольной пыли в бронхиолах и повышенное содержание слизи (рисунок 1), с формированием пробок. Выявлялось неравномерное расширение альвеолярных ходов с проявлениями острой эмфиземы (рисунок 2). Наряду с этим обнаружено утолщение стенок альвеол с набуханием ядер альвеолоцитов I-го типа.

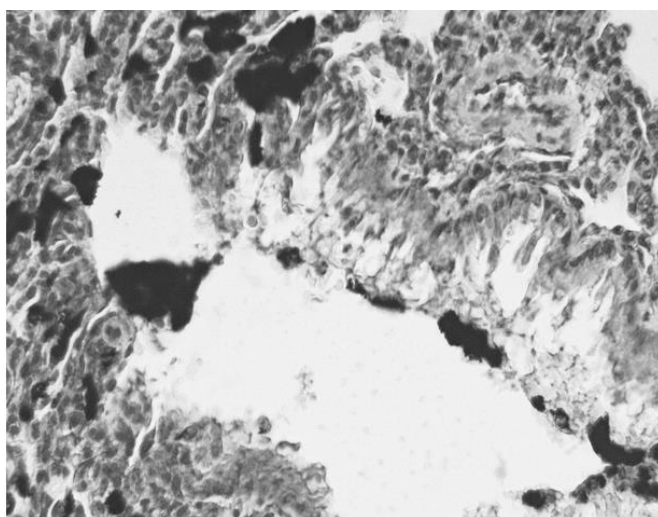


Рисунок 1. Накопление угольной взвеси и слизи в полости бронха малого калибра у животного с проявлениями антракоза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 400.

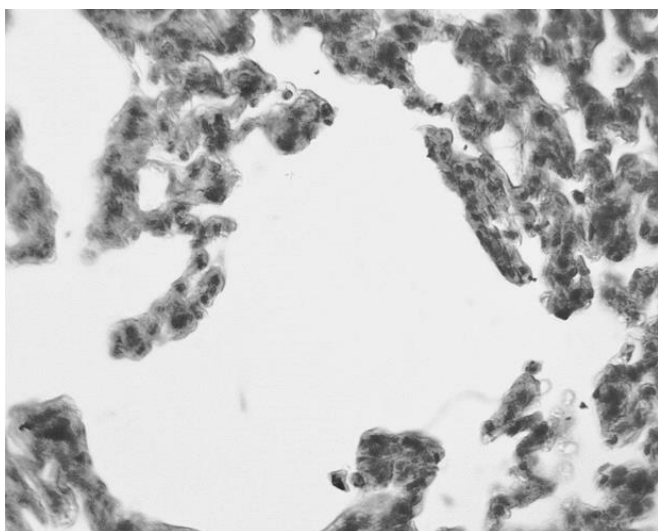


Рисунок 2. Признаки эмфиземы у животного с проявлениями антракоза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 400.

Заключение

Применение СКТ для оценки легочной паренхимы позволяет оценить не только макро-изменения внутренних органов, но и заподозрить основные

микроанатомические сдвиги. Степень выраженности изменений гистологической структуры лёгочной ткани сопровождается достоверно-значимым снижением рентгеновской плотности в сравнении с контрольными измерениями. Недостаточная изученность и отсутствие систематизированных данных по денситометрическим показателям требуют расширения применения данной методики.

Список литературы

1. Яковлев А. А., Берестов Д. С., Васильев Ю. Г., Шумихина Г. В. Денситометрические показатели высокоразрешающей компьютерной томографии различных анатомических структур у белых лабораторных мышей // Вестник НовГУ. 2022. 4(129). 7-10. DOI: 10.34680/2076-8052.2022.4(129).7-10
2. Ewer M. S., Benjamin R. S. Cardiotoxicity of chemotherapeutic Drugs // The Chemotherapy source book / Ed. by M. C. Perry. New York, 1997. P. 458-468.
3. Савинова Т. А., Григоренко А. А. Цитотоксическая и фиброгенная активность пыли бурого угля в эксперименте // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2000. 7. 36-39.
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. / Под ред. А. Н. Миронова. Москва, Гриф и К, 2012. 944 с. URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Zakon_RF/Mironov_Rukovodstvo_po_provedeniju_doklinicheskikh_issledovaniy_lekarstvennykh_sredstv.pdf (Дата обращения: 24.12.2022).
5. Правила лабораторной практики: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 708 н от 23.08.2010. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=165691> (Дата обращения: 14.11.2022).
6. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных: Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977. URL: https://primatologia.ru/images/NII/GLP/3_2_prikaz_minzdrawa_o_merakh_zhiwotnyh.pdf (Дата обращения: 14.11.2022).
7. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986. URL: <http://www.worldlii.org/int/other/treaties/COETSER/1986/1.html> (Дата обращения: 08.15.2022).

References

1. Yakovlev A. A., Berestov D. S., Vasiliev Yu. G., Shumikhina G. V. Densitometric indicators of high-resolution computed tomography of various anatomical structures in white laboratory mice [Densitometric indicators of high-resolution computed tomography of various anatomical structures in white laboratory mice]. Vestnik NovSU. 2022. 4(129). 7-10. DOI: 10.34680/2076-8052.2022.4(129).7-10
2. Ewer M. S., Benjamin R. S. Cardiotoxicity of chemotherapeutic Drugs. The Chemotherapy source book. Ed. M. C. Perry. New York, 1997. P. 458-468.
3. Savinova T. A., Grigorenko A. A. Citotoksicheskaya i fibrogennaya aktivnost' pyli burogo uglya v eksperimente [Cytotoxic and fibrogenic activity of brown coal dust in the experiment]. Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2000. 7. 36-39.
4. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' 1 [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part 1]. Ed. A. N. Mironov. Moscow, Grif i K Publ., 2012. 944 p. Available at: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Zakon_RF/Mironov_Rukovodstvo_po_provedeniju_doklinicheskikh_issledovaniy_lekarstvennykh_sredstv.pdf (Accessed: 24.12.2022).

5. Pravila laboratornoj praktiki: Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii № 708 n ot 23.08.2010 [Rules of laboratory practice: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 708 n dated 08/23/2010]. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=165691> (Accessed: 14.11.2022).

6. Pravila provedeniya rabot s ispol'zovaniem eksperimental'nyh zhivotnyh: Prikaz MZ SSSR № 755 ot 12.08.1977 [Rules for carrying out work using experimental animals: Order of the Ministry of Health of the USSR No. 755 of 12.08.1977]. Available at: https://primatologia.ru/images/NII/GLP/3_2_prikaz_minzdrawa_o_merah_zhiwotnyh.pdf (Accessed: 14.11.2022).

7. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986. Available at: <http://www.worldlii.org/int/other/treaties/COETSER/1986/1.html> (Accessed: 08.12.2022).

Информация об авторах

Шумихина Галина Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ижевск, Россия), ORCID: 0009-0006-6330-0432, shum18@rambler.ru

Прошина Лидия Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0000-0002-0791-4353, lidiya.prpshina@novsu.ru

Яковенко Ольга Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент, Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ижевск, Россия), ORCID: 0009-0004-0467-2637, jakowola@mail.ru

Васильев Юрий Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор, Удмуртский государственный аграрный университет (Ижевск, Россия), ORCID: 0000-0002-3417-7280, devugen@mail.ru

Яковлев Алексей Анатольевич – аспирант, и. о. ассистента, Ижевская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ижевск, Россия), ORCID: 0009-0009-1014-5995, al-an.iakowlew@yandex.ru

Берестов Дмитрий Сергеевич – кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой, Удмуртский государственный аграрный университет (Ижевск, Россия), ORCID: 0009-0000-6907-6546, berestovds@rambler.ru

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616.72-002:616-08-035:616-055:602.6
DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).275-281

ГРНТИ 76.29.31
Специальность ВАК 3.1.27; 3.3.6

Научная статья

ВЛИЯНИЕ ПОЛА НА РАЗВИТИЕ ВТОРИЧНОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У БИО-НАИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Денисенко А. С., Иванова А. В.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация В настоящее время проблема псориатического артрита является весьма актуальной и привлекает внимание исследователей с позиции изучения факторов, сопряженных со всеми аспектами этого заболевания, в том числе и с эффективностью проводимой терапии. Настоящее исследование имеет своей целью изучение возможности влияния пола на развитие вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных пациентов с псориатическим артритом. Согласно полученным результатам, среди пациентов, получающих генно-инженерную биологическую терапию, срок развития вторичной неэффективности генно-инженерного биологического препарата первой линии был выше у женщин. Выявленная закономерность отличается от результатов, получаемых при сравнении выживаемости генно-инженерной биологической терапии в целом у мужчин и женщин с псориатическим артритом, но соотносится с данными о гендерных различиях течения и проявлений заболевания. Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что влияние пола на развитие вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с псориатическим артритом, обуславливает необходимость дальнейших исследований в этом направлении, обладающих большей селективностью.

Ключевые слова: псориатический артрит, генно-инженерная биологическая терапия, вторичная неэффективность, пол, био-наивные пациенты

Для цитирования: Денисенко А. С., Иванова А. В. Влияние пола на развитие вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных пациентов с псориатическим артритом // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 275-281. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).275-281

Research Article

INFLUENCE OF SEX ON THE DEVELOPMENT OF SECONDARY FAILURE OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL DRUGS IN BIO-NAIVE PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Denisenko A. S., Ivanova A. V.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract Currently, the problem of psoriatic arthritis is very relevant and attracts the attention of researchers from the standpoint of studying the factors associated with all aspects of this disease, including the effectiveness of the therapy. The present study was aimed at studying the possibility of the influence of sex on the development of secondary failure of genetically engineered biological drugs in bio-naive patients with psoriatic arthritis. According to the results obtained, among patients receiving genetically engineered biological therapy, the period of development of secondary failure of the first-line genetically engineered biological drug was higher in women. The revealed pattern differs from the results obtained when comparing the survival of genetically engineered biological therapy in general in men and women with psoriatic arthritis but correlates with data on sex differences in the course and manifestations of the disease. Thus, the results of the study

suggest the influence of sex on the development of secondary failure of genetically engineered biological drugs in patients with psoriatic arthritis, which necessitates further research in this direction with greater selectivity.

Keywords: psoriatic arthritis, genetically engineered biological therapy, secondary failure, sex, bio-naive patients

For citation: Denisenko A. S., Ivanova A. V. Influence of sex on the development of secondary failure of genetically engineered biological drugs in bio-naive patients with psoriatic arthritis // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 275-282. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).275-282

Введение

Действующие клинические рекомендации определяют псориатический артрит как хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, возникающее у пациентов с псориазом [1, с. 6]. Псориатический артрит привлекает к себе внимание исследователей не только с точки зрения распространенности этого заболевания, но и с позиции недостаточной изученности, отражающейся в конечном итоге на своевременности диагностики (за счёт её затруднения) и эффективности лечения.

В настоящее время имеются сведения о том, что на развитие псориатического артрита влияют такие факторы, как травматические повреждения, инфекции, психоэмоциональные перегрузки, наличие наследственной предрасположенности, расстройства осуществления регуляторных функций цитокинов, курение, ожирение [2, с. 61]. Сведения о других факторах, в частности о влиянии пола на псориаз и псориатический артрит, достаточно противоречивы. Исследователи практически единодушны в мнении о том, что псориатический артрит поражает в равной степени мужчин и женщин, но имеются различия в развитии заболевания в зависимости от половой принадлежности [3, с. 159].

Указанные различия отмечены в выраженности аксиального поражения, смертности, в степени активности заболевания, которая измерялась по шкале активности заболевания в 28 суставах и индексу клинической активности заболевания для показателей псориатического артрита, которые включают сообщаемые пациентами результаты [3, с. 159]. Однако эти данные в разных исследованиях не всегда согласуются между собой ввиду различной селективности при формировании выборки.

В настоящее время растёт интерес к изучению влияния пола в контексте лечения псориатического артрита. Однако суть анализа клинических исследований в этом ключе сводится к оценке тех или иных показателей эффективности для конкретных генно-инженерных биологических препаратов в виде монотерапии или в сочетании с базисной терапией в зависимости от пола.

Нам представлялось важным выявить возможную зависимость в другом направлении – определении связи с полом развития вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов.

Цель настоящего исследования: изучить возможность влияния пола на развитие вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных пациентов с псориатическим артритом.

Задачами исследования стали:

1) сбор данных о частоте и сроке отмены генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных пациентов с псориатическим артритом разного пола, т.е. сроке отмены первой линии генно-инженерной биологической терапии, в связи с развитием вторичной неэффективности;

2) изучение литературных сведений о влиянии пола на различные аспекты псориатического артрита в целом и на эффективность и развитие вторичной неэффективности генно-инженерных препаратов в частности;

3) анализ полученных данных и решение вопроса о том, является ли пол фактором, имеющим влияние на риск и срок развития вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных пациентов с псориатическим артритом;

3) оценка результатов в аспекте научной и практической значимости.

Материалы и методы

Исследование проводилось ретроспективно на базе ревматологического отделения государственного областного бюджетного учреждения здравоохранения «Новгородская областная клиническая больница» с использованием медицинских карт стационарного больного. Согласие на обработку данных получено. Всего обследовано 45 пациентов с псориатическим артритом, получающих генно-инженерную биологическую терапию. Среди обследованных нами пациентов было 27 женщин и 18 мужчин. Возрастные характеристики пациентов мужского и женского пола сопоставимы: средний возраст обследованных мужчин составляет 46,17 года, женщин – 49,56 года. Были проанализированы следующие сведения: данные анамнеза жизни и заболевания, дневники наблюдений, листы назначений, выписные эпикризы. Статистическая обработка данных проводилась с применением непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных нами пациентов в качестве первого генно-инженерного биологического препарата применялись следующие: адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, наталиумаб, секукинумаб, иксекизумаб, устекинумаб. Данные о частоте применения тех или иных препаратов в исследуемой группе приведены в таблице 1.

Выборки по каждой группе препаратов, не говоря об отдельных препаратах, в нашем исследовании являются несопоставимыми по объёму, следовательно, нецелесообразно производить разделение полученных результатов в зависимости от группы препаратов в связи с невозможностью оценки их достоверности.

Таблица 1. Частота применения различных генно-инженерных биологических препаратов в исследуемой группе

Группа препаратов по механизму действия	Препарат	Количество пациентов, получавших препарат
Ингибиторы ФНО- α	инфликсимаб	2
	адалимумаб	9
	этанерцепт	3
	цертолизумаба пэгол	21
Ингибиторы ИЛ-12/ ИЛ23	устекинумаб	2
Ингибиторы ИЛ-17	нетакимаб	2
	секукинумаб	5
	иксекизумаб	1

Согласно результатам нашего исследования, 10 женщин и 11 мужчин продолжают получать первый назначенный им генно-инженерный биологический препарат, и данных за развитие вторичной неэффективности на настоящий момент нет. Достоверных различий между частотой развития вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов первой линии у мужчин и женщин нет ($p > 0,05$).

У 24 больных впервые назначенные генно-инженерные препараты были отменены. В сроках отмены первого генно-инженерного биологического препарата у мужчин и женщин были выявлены достоверные различия ($p < 0,05$). Средний срок отмены генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных женщин по причине вторичной неэффективности составил 4,43 года, у био-наивных мужчин – 3,15 года (таблица 2).

Таблица 2. Средний срок отмены генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных мужчин и женщин, страдающих псориатическим артритом, в связи с вторичной неэффективностью

Средний срок отмены, годы			
Женщины		Мужчины	
M $\pm$ m	Me	M $\pm$ m	Me
4,43 $\pm$ 0,58	4,00	3,15 $\pm$ 0,49	2,00

Напрямую сравнить полученный результат с данными мировых исследований не представляется возможным, поскольку в настоящее время вопрос связи вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов с полом изучен недостаточно. Однако в целом вопрос влияния пола на эффективность терапии псориатического артрита, в том числе и генно-инженерной биологической, является актуальным и привлекает к себе внимание исследователей. Результаты этих исследований, на первый взгляд, противоречат результатам настоящего исследования, но это явное противоречие в сочетании с другими данными о влиянии пола на течение и проявления псориаза в конечном итоге служит подтверждением полученного нами результата и в известной мере объясняет его.

Так, португальские исследователи проанализировали информацию о 180 пациентах с полиартикулярным псориатическим артритом, получавших блокаторы

фактора некроза опухолей-альфа и выяснили, что через 3 месяца терапии у женщин вероятность достичь хорошего или хотя бы умеренного ответа была меньше, чем у мужчин [4, с. 5].

В исследовании SEAM-PsA, сравнивающем монотерапию этанерцептом с монотерапией метотрексатом и комбинацией этанерцепта и метотрексата, было показано, что мужчины лучше отвечали на лечение лишь в группе комбинированной терапии [3, с. 160].

На этом этапе следует сделать два отступления. Первое состоит в том, что описанные исследования опирались на понятие выживаемости терапии – в данном случае, генно-инженерной биологической терапии. Это понятие включает в себя срок до отмены препарата, которая может произойти по трём основным причинам: недостаточная эффективность, нежелательные явления, низкая комплаентность пациентов [5, с. 340]. Сравнивая значение, вкладываемое в понятие выживаемости терапии, с условиями данного исследования, отметим, что, во-первых, в исследуемой группе не были отмечены нежелательные явления генно-инженерной биологической терапии, во-вторых, несмотря на то, что у пациентов были некоторые небольшие перерывы в генно-инженерной биологической терапии, они были вынужденными и обоснованными (то есть не были связаны с низкой комплаентностью) и не привели к выраженному снижению эффективности терапии. Последнее доказывается достижением у пациентов низкой степени активности заболевания и стойким сохранением этого результата на протяжении некоторого времени. Следовательно, данное исследование предполагает изучение сроков отмены генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных пациентов с псориатическим артритом исключительно в связи с развитием вторичной неэффективности.

Второе отступление связано с направлением исследований, посвященным влиянию пола не на результаты терапии, а на течение и проявления псориатического артрита. Отмечено, что у мужчин достоверно чаще определяется аксиальное поражение, а также более серьёзные повреждения периферических суставов. Эти особенности объективно подтверждаются рентгенологическими методами. Среди женщин отмечаются более серьёзные функциональные ограничения и худшее качество жизни, чем у мужчин, – то есть показатели, характеризующиеся большей субъективностью [3, с. 159].

В другом исследовании было выявлено более высокое среднее число опухших суставов у мужчин, хотя в основном был поражён только один сустав. Основные различия были именно в оцениваемых пациентами показателях. Как выяснилось, женщины сообщали о худшем качестве жизни (оно оценивалось с помощью 5-мерного опросника EuroQol), более высоком уровне инвалидности (согласно результатам опросника оценки состояния здоровья (HAQ)) и более высоком влиянии псориатического артрита на показатели заболевания, из которых наибольшие значения (и наибольшая разница по сравнению с мужчинами) принадлежали боли и усталости. В регрессионных моделях, которые контролировали ряд переменных, сохранялись

только оценки HAQ и меньшее ухудшение активности [3, с. 160]. Эта информация важна, поскольку она демонстрирует, что существуют различия в воздействии заболевания на мужчин и женщин.

Таким образом, выявленная в зарубежных исследованиях меньшая эффективность и выживаемость генно-инженерной биологической терапии у женщин [6] может быть связана именно с большим влиянием заболевания на признаки, оцениваемые пациентками, такими как боль, усталость и др., соответственно, такое различие в большей степени связано с низкой комплаентностью как причиной отмены генно-модифицированной биологической терапии.

Учитывая результат настоящего исследования, посвящённого отмене генно-инженерного биологического препарата в связи с вторичной неэффективностью и влиянию пола на сроки такой отмены у био-наивных пациентов с псориатическим артритом, можно предположить, что в имеющихся исследованиях, посвящённых выживаемости генно-инженерной терапии, взаимосвязь пола и вторичной неэффективности генно-инженерного биологического препарата может быть замаскирована наличием другого рода гендерной взаимосвязи с иными причинами снижения выживаемости терапии, в частности, с низкой комплаентностью пациентов.

Исходя из этого, логично предположить, что для дальнейшего подтверждения и практического использования выявленного влияния пола на развитие вторичной неэффективности генно-инженерных биологических препаратов необходимы более масштабные и более селективные исследования с позиций выделения групп применяемых препаратов и даже отдельных препаратов, а также их применения в составе монотерапии или комбинированной терапии (с применением базисной терапии).

Выводы

Таким образом, настоящее исследование выявило, что средние сроки отмены генно-инженерных биологических препаратов у био-наивных пациентов с псориатическим артритом у женщин выше, чем у мужчин. Эти данные находят обоснование в гендерных различиях в течение и проявлениях (как объективных, так и субъективных) псориатического артрита, установленных ранее, и в определенной степени противоречат результатам исследований, посвящённых выживаемости генно-инженерной биологической терапии в целом. Полученный результат обуславливает необходимость дальнейших исследований факторов вторичной неэффективности с большей селективностью.

Список литературы

1. Псориаз артропатический. Псориатический артрит: клинические рекомендации // MedTmnt: официальный сайт. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/псориатический-артрит-псориаз-артропатический-кп-рф-2021/16995> (Дата обращения: 24.10.2022).

2. Коротаева Т. В., Корсакова Ю. Л. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение // Научно-практическая ревматология. 2018. 56(1). 60-69. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-60-69

3. Gladman D. D. Sex Effect in Psoriatic Arthritis // The Journal of Rheumatology. 2023. 50(2). 159-160. DOI: 10.3899/jrheum.220948
4. Luigi Bragazzi N., Bridgwood C., Watad A., Damiani G., McGonagle D. Sex-Based Medicine Meets Psoriatic Arthritis: Lessons Learned and to Learn // Frontiers in Immunology. 2022. 13. 849560. DOI: 10.3389/fimmu.2022.849560
5. Carretero G., Puig L., Carrascosa J. M., Ferrándiz L., Ruiz-Villaverde R., de la Cueva P., Belinchon I., Vilarrasa E., Del Rio R., Sánchez-Carazo J. L., López-Ferrer A., Peral F., Armesto S., Eiris N., Mitxelena J., Vilar-Alejo J., Martin M. A., Soria C. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy // Journal of Dermatological Treatment. 2018. 29(4). 334-346. DOI : 10.1080/09546634.2017.1395794.
6. Van Kuijk A. W. R., Nurmohamed M. T., Siebert S., Bergmans P., de Vlam K., Gremese E., Joven-Ibáñez B., Korotaeva T. V., Lavie F., Sharaf M., Wim Noël, Theander E., Smolen J. S., Gossec L., van der Horst-Bruinsma I. E. Gender-specific differences in patients with psoriatic arthritis receiving ustekinumab or tumour necrosis factor inhibitor: real-world data // Rheumatology (Oxford). 2023. Kead089. DOI: 10.1093/rheumatology/kead089.

References

1. Psoriaz artropaticheskij. Psoriaticheskij artrit: klinicheskie rekomendacii:odobreno nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF [Arthropathic psoriasis. Psoriatic arthritis: clinical guidelines]. Moscow, 2021. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/псориаз-артрит-псориаз-артропатический-кп-пф-2021/16995> (Accessed: 24.10.2022).
2. Korotaeva T. V., Korsakova Y. L. Psoriaticheskij artrit: klassifikaciya, klinicheskaya kartina, diagnostika, lechenie [Psoriatic arthritis: classification, clinical picture, diagnosis, treatment]. Rheumatology Science and Practice. 2018. 56(1). 60-69. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
3. Gladman D. D. Sex Effect in Psoriatic Arthritis // The Journal of Rheumatology. 2023. 50(2). 159-160. DOI: 10.3899/jrheum.220948
4. Luigi Bragazzi N., Bridgwood C., Watad A., Damiani G., McGonagle D. Sex-Based Medicine Meets Psoriatic Arthritis: Lessons Learned and to Learn // Frontiers in Immunology. 2022. 13. 849560. DOI: 10.3389/fimmu.2022.849560
5. Carretero G., Puig L., Carrascosa J. M., Ferrándiz L., Ruiz-Villaverde R., de la Cueva P., Belinchon I., Vilarrasa E., Del Rio R., Sánchez-Carazo J. L., López-Ferrer A., Peral F., Armesto S., Eiris N., Mitxelena J., Vilar-Alejo J., Martin M. A., Soria C. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy // Journal of Dermatological Treatment. 2018. 29(4). 334-346. DOI : 10.1080/09546634.2017.1395794.
6. Van Kuijk A. W. R., Nurmohamed M. T., Siebert S., Bergmans P., de Vlam K., Gremese E., Joven-Ibáñez B., Korotaeva T. V., Lavie F., Sharaf M., Wim Noël, Theander E., Smolen J. S., Gossec L., van der Horst-Bruinsma I. E. Gender-specific differences in patients with psoriatic arthritis receiving ustekinumab or tumour necrosis factor inhibitor: real-world data // Rheumatology (Oxford). 2023. Kead089. DOI: 10.1093/rheumatology/kead089

Информация об авторах

Денисенко Анастасия Сергеевна – ассистент, врач-ординатор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0003-4663-4730, dsstasy-98@yandex.ru

Иванова Алла Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-3447-7507, grcvn@yandex.ru

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 617.7:591.413(048.8)

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).282-291

ГРНТИ 76.29.56

Специальность ВАК 3.3.6

Научная статья

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕМЕЙСТВА ФАКТОРОВ РОСТА СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И ЕГО РОЛЬ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Оконенко Т. И., Новикова А. П., Антропова Г. А.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация В данном литературном обзоре отражены современные данные о роли фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в физиологии и патологии, и его применении в офтальмологии. Описаны основные физиологические свойства факторов семейства VEGF, роль их рецепторов в развитии и регуляции ангиогенеза. Уточнение механизмов сосудистого роста в физиологических условиях необходимо для понимания процессов формирования новых сосудов, так как их нарушение лежит в основе развития многих заболеваний, в том числе и в офтальмологии. Представлены используемые в офтальмологии препараты, ингибирующие VEGF-опосредованный ангиогенез. В ряде сообщений описаны признаки повреждения сетчатки при проведении анти-VEGF-терапии. На сегодняшний день не ясно, возникает ли ретиальная токсичность от нейтрализации VEGF-A из-за нарушения прямой VEGF-A-опосредованной цитопротекции или из-за косвенного эффекта, такого как нарушение VEGF-A-опосредованной сосудистой перфузии. Поэтому дальнейшее изучение физиологической роли фактора роста эндотелия сосудов позволит разработать новые препараты для лечения и профилактики глазных заболеваний.

Ключевые слова: физиологический ангиогенез, факторы сосудистого роста (VEGF), рецептор, глазные болезни

Для цитирования: Оконенко Т. И., Новикова А. П., Антропова Г. А. Физиологическое значение семейства факторов роста сосудистого эндотелия и его роль в офтальмологии // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 282-291. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).282-291

Research Article

PHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF THE FAMILY OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTORS AND ITS ROLE IN OPHTHALMOLOGY

Okonenko T. I., Novikova A. P., Antropova G. A.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract This literature review presents current data on the role of the vascular endothelial growth factor (VEGF) in physiology and pathology and its application in ophthalmology. The main physiological properties of the VEGF family factors and the role of their receptors in the development and regulation of angiogenesis are described. Clarification of the mechanisms of vascular growth in physiological conditions is necessary to understand the processes of formation of new vessels, since their violation underlies the development of many diseases, including in ophthalmology. Medicines used in ophthalmology that inhibit VEGF-mediated angiogenesis are presented in this review. A number of reports describe signs of retinal damage during anti-VEGF therapy. It is currently unclear whether retinal toxicity from VEGF-A neutralization arises from impaired direct VEGF-A-mediated cytoprotection or from an indirect effect such as impaired VEGF-A-mediated vascular perfusion. Therefore, the further study of the physiological role of the vascular endothelial growth factor will allow the development of new medicines for the treatment and prevention of eye diseases.

Keywords: physiological angiogenesis, vascular endothelial growth factor (VEGF), receptor, eye diseases

For citation: Okonenko T. I., Novikova A. P., Antropova G. A. Physiological significance of the family of vascular endothelial growth factors and its role in ophthalmology // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 282-291. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).282-291

Введение

Васкулогенез – рост сосудов у эмбриона с дифференцировкой ангиобластов в эндотелиоциты.

В постнатальном периоде развитие сосудистой системы происходит путём ангиогенеза – комплексного процесса роста сосудов из уже имеющейся сосудистой сети. Развивающаяся разветвленная сосудистая сеть неоднократно ремоделируется до полного формирования. Этот путь образования сосудов может приводить как к формированию нормального сосудистого русла, так и к образованию патологических новообразованных сосудов, нарушающих структуру и жизнедеятельность тканей. Ангиогенез регулируется несколькими молекулярными системами. Одним из наиболее мощных является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и система его рецепторов (VEGFR). Фактор роста эндотелия сосудов – это гликолизированный, стресс-индуцированный белок, представитель цитокинов, являющийся митогеном для эндотелиальных клеток [1]. VEGF стимулируют поверхностные рецепторы эндотелиальных клеток, которые секретируют протеазы, что приводит к локальной релаксации сосуда, повреждению базальной мембраны выходу эндотелиальных клеток из сосудистой стенки [2]. VEGF активирует экспрессию оксида азота, простагличина, что приводит к расширению сосудов, стимулирует синтез металлопротеаз, разрушающих связи между эндотелиальными клетками и внеклеточным матриксом [3]. Эндотелиальные клетки пролиферируют в окружающем матриксе с формированием просвета новых кровеносных сосудов.

Инвагинация – «разделение» сосудистой стенки и образованием рядом лежащих сосудов, таким образом, новые сосуды формируются независимо от существующих [3]. Перициты и миофибробласты покрывают образовавшийся полый транскапиллярный цилиндр, разделяя капилляр на два сосуда [4].

Сосудистая сеть в организме человека физиологически всегда расширяется в ответ на гипоксию (ишемию) [5].

Цель. Рассмотреть механизмы ангиогенеза с участием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в физиологических условиях и патологических состояниях в офтальмологии.

Материалы и методы

Поиск данных проводился в электронных базах PubMed, Scopus, Web of Science и eLibrary.

VEGF продуцируется различными типами клеток включая скелетные миоциты, хондроциты, остеобласты, нейтрофилы и макрофаги крови,

кератиноциты, адипоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты и гладкомышечные клетки сосудов. Экспрессия VEGF в этих клетках индуцируется гипоксией и некоторыми цитокинами, такими как IL-1, IL-6, IL-8 [1; 6].

VEGF имеет много изоформ таких как VEGF-A, -B, -C, -D, VEGF-E, а также фактор роста плаценты (PLGF). Каждый белок действует как димер и может воздействовать на два семейства рецепторов, семейства VEGFR и нейропилины. Рецептор 1 VEGF (VEGFR1) также называется fms-подобной тирозинкиназой (flt-1), VEGFR2 также известен как киназа печени плода у мышей или рецептор, содержащий домен киназы (KDR) у человека, и рецептор 3 VEGF (VEGFR3) также известен как flt-4. Существуют две молекулы нейропилина, нейропинин 1 и нейропинин 2, которые могут связывать как VEGF, так и белки семейства семафоринов. В то время как VEGFRs имеют обширные сигнальные домены и активность тирозинкиназы, нейропилины имеют очень короткие внутриклеточные домены, которые способны рекрутировать сигнальные молекулы, но их способность передавать сигналы менее хорошо описана. Однако они играют критическую роль в передаче сигналов VEGF благодаря своей способности контролировать активность VEGFR, и поэтому их часто называют корецепторами. Как и большинство пептидных факторов роста, VEGF связывается с рецепторами (VEGFR-1 и 2) на клеточной поверхности своих мишеней. Под влиянием различных индукторов ангиогенеза рецепторы экспрессируются, активируя внутриклеточные сигнальные каскады, запускающих ангиогенез.

Из всех изоформ VEGF-A является преобладающим фактором в регуляции ангиогенеза и роста эндотелиальных клеток. VEGF A – ключевой регулятор как физиологического, так и патологического ангиогенеза [7]. Это первый идентифицированный ангиогенный фактор, имеет решающее значение для физиологических ангиогенных процессов, таких как эмбриональное развитие сосудов, морфогенез и рост скелета, постнатальный ангиогенез, а также восстановление тканей и репродуктивные функции у взрослых. Уровень VEGF-A повышен в тех тканях, где активно протекает ангиогенез, а рецепторы экспрессируются преимущественно на эндотелиоцитах. Он также повышает проницаемость сосудов, имеет большое значение в миграции и пролиферации эндотелиальных клеток [8].

Известно, как минимум 9 вариантов VEGF-A. мРНК подвергается активному сплайсингу, образуя VEGF-A из 121, 145, 165, 189 и 206 аминокислотных остатков. Важная роль в ангиогенезе принадлежит изоформе VEGF-A165 (vascular permeability factor) [9]. Она действует путём связывания как с VEGFR-1, так и с VEGFR-2 и индуцирует ангиогенез, миграцию клеток и сосудистую проницаемость. VEGF-A121 способствует пролиферации эндотелиальных клеток, VEGF-A189 способен индуцировать пролиферацию фибробластов. VEGF-189 и VEGF-206 секвестрируются преимущественно во внеклеточном матриксе благодаря наличию

гепарин-связывающего домена [10]. В эндотелиальных клетках кровеносных сосудов передача сигналов VEGF-A в основном опосредуется активацией VEGFR-2. Из-за своей относительно слабой киназной активности VEGFR-1 первоначально считался ингибирующим рецептором VEGF-A. Однако позже было обнаружено, что сигнальный путь VEGF-A/VEGFR-1 ответственен за образование новых сосудов, связанных с различными патологиями, включая рак.

Клетки пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) образуют монослой эпителиальных клеток на внешней поверхности сетчатки, расположенных на мембране Бруха, и обеспечивают избирательно проницаемый барьер для ионов, липидов и жидкости между наружной частью сетчатки и хориокапиллярами (ХК). Являясь жизненно важным компонентом зрительного цикла, апикальная поверхность ПЭС содержит ворсинчатые структуры, которые находятся в тесном контакте с внешними сегментами палочек и колбочек для фагоцитоза дисков наружных сегментов фоторецепторов и для транспорта витамина А.

В отличие от сосудистой сети сетчатки сосудистое сплетение имеет фенестрацию, что обеспечивает как обмен жидкости, так и диффузию питательных веществ, таких как глюкоза и жирные кислоты, из большого круга кровообращения в ПЭС, который, в свою очередь, транспортирует их к внешней части сетчатки. Это трансцеллюлярное движение также используется для переноса продуктов жизнедеятельности внешней сетчатки обратно в сосудистое кровообращение. ПЭС секретирует VEGF-A среди многих других факторов роста, и VEGF-A играет аутокринную и паракринную роль в ПЭС и ХК соответственно.

VEGF-A участвует в поддержании эндотелия хориоидеи и стабилизации хориоидальных окон. Эта регуляция тесно связана, поскольку ХК предпочтительно экспрессирует VEGFR2 на стороне, обращенной к ПЭС. Поддержание как герметичности слоя ПЭС, так и фенестраций зависит от экспрессии антиангиогенной изоформы VEGF-A165b, который обнаруживается в нормальных клетках, но отсутствует в опухолевых клетках. Структуры VEGF 165 b и VEGF 165 различаются тем, что вместо цистеина в 160 положении (VEGF 165) расположен серин (VEGF 165 b), вследствие чего последний не связывается с нейрофилином и обладает слабой аффиностью к гепарину.

Имеются данные о том, что в нормальных условиях эндогенные антиангиогенные сплайс-варианты VEGF-A (VEGF-A_{xxx}b) преобладают над каноническими ангиогенными сплайс-вариантами (VEGF-A_{xxx}), и переключение в пользу ангиогенных вариантов может лежать в основе патологического ангиогенеза сетчатки.

Клетки ПЭС экспрессируют VEGF-A165 и VEGF-A165b. Известно, что VEGF-A165 увеличивает проницаемость клеточных слоев РПЭ, последний противодействует этому, приводя к образованию плотного соединительного барьера, который разрушается в моделях диабета и при гипергликемии. VEGF-A165b также способен оказывать

защитное действие как на сами клетки ПЭС, где он действует как цитопротекторный агент, снижая действие активных форм кислорода и окисленного холестерина [11].

Клетки ПЭС экспрессируют другие изоформы семейства VEGF, VEGF-B, C, D и PlGF, их соответствующая роль в глазном патологическом ангиогенезе находится в стадии изучения, хотя возможная роль в цитопротекции ПЭС не ясна и требует дальнейших исследований.

PlGF, второй открытый член семейства VEGF. PlGF, как и другие члены семейства VEGF, индуцирует ангиогенез, увеличивает проницаемость сосудов и воспаление. Он действует как проангиогенный фактор, в том числе за счёт усиления активности VEGF-A [12]. Действие сигнального пути PlGF/VEGFR-1 аналогично действию пути VEGF-A/VEGFR-1. PlGF связываются исключительно с VEGFR-1.

VEGF-B был открыт давно. Однако, в отличие от VEGF-A, функция которого широко изучена, функция VEGF-B и задействованные механизмы всё ещё остаются плохо изученными. Тем не менее, препараты, ингибирующие VEGF-B и другие члены семейства VEGF, использовались для лечения пациентов с неоваскулярными заболеваниями. VEGF-B повышает экспрессию ключевых антиоксидантных ферментов, т. е. является мощным антиоксидантом [13]. VEGF-B активирует ключевые антиоксидантные гены, в частности, Gpx1. Потеря активности Gpx1 в значительной степени снижает антиоксидантный эффект VEGF-B. Кроме того, антиоксидантная функция VEGF-B в основном опосредована VEGFR1 [14]. Потеря Vegf-b в результате делеции гена приводит к дегенерации сетчатки у мышей, а лечение VEGF-B защищает клетки сетчатки от гибели в модели пигментного ретинита.

Место VEGF-B в регуляции ангиогенеза незначительно, но его роль в поддержании нормальной функции сердечной мышцы и системы коронарных артерий не подлежит сомнению [15].

VEGF-B имеют важную роль в деградации внеклеточного матрикса, обеспечении барьерной функции эндотелия, в воспалительном ангиогенезе.

VEGF-C и VEGF-D обладают очень слабым сродством к VEGFR-2, но действуют преимущественно через рецептор VEGFR-3 (Flt4). Их роль в ангиогенезе не значительна, однако, они являются критическими регуляторами лимфангиогенеза, поскольку VEGFR-3 экспрессируется на лимфатических эндотелиальных клетках [Pożarowska D, Pożarowski P. 2016]. VEGF-C и его рецептор – VEGFR3 – необходимы для развития шлеммова канала [16].

В отличие от VEGF-A и VEGF-B, для которых несколько изоформ продуцируются посредством альтернативного сплайсинга мРНК, различные формы VEGF-C и VEGF-D образуются в результате протеолитического расщепления их предшественников. VEGF-C высоко экспрессируется во время эмбрионального развития в областях формирования лимфатических сосудов и снижается с возрастом в большинстве тканей, кроме лимфатических узлов.

Fukuhara J. с соавторами показали, что плотность лимфатических сосудов в птеригиуме выше, чем в нормальной конъюнктиве. Вестерн-блоттинг (высокочувствительный аналитический метод, используемый для определения в образце специфичных белков с помощью антител), продемонстрировал высокий уровень экспрессии VEGF-C и VEGFR-3 в птеригиуме по сравнению с нормальной конъюнктивой [17]. Более поздние исследования подтвердили этот факт, однако, экспрессия VEGF-165 также была значительно выше в птеригиуме, чем в нормальной конъюнктиве. Иммуногистохимическими методами показано большее присутствие VEGF-A по сравнению с VEGF-C в птеригиуме [18].

Эти результаты выявляют потенциальную роль VEGF-C в патогенезе птеригиума, а сигнальный путь VEGF-C/VEGFR-3 возможен для рассмотрения в качестве новой терапевтической мишени при наличии птеригиума у человека. Сигналы VEGF-C/D-VEGFR3 могут быть вовлечены в патогенез метастазирования опухоли в лимфатические узлы.

VEGF-D в основном экспрессируется в лёгких и коже во время эмбриогенеза и играет роль в ангиогенезе, а также в лимфангиогенезе. В опухолях VEGF-D способствует росту лимфатических сосудов и лимфатическому метастазированию.

VEGF-E кодируется вирусным геном orf-вируса. Этот парапоксвирус поражает коз, овец, а иногда и человека и индуцирует ангиогенез в местах кожной инфекции. Было обнаружено, что VEGF-E прочно связывается и очень специфически активирует VEGFR-2.

Имеются обширные данные, свидетельствующие о том, что VEGF также является нейропротекторным фактором, играющим важную роль как в развитии нервной системы, так и в поддержании структурно-функционального фенотипа зрелых нейронов.

Внеглазные мотонейроны отвечают за генерацию движений глаз, а экстраокулярные мышцы содержат VEGF, поэтому VEGF может действовать как целевой нейротрофический фактор для экстраокулярных мотонейронов. Установлено, что при амиотрофическом латеральном склерозе в экстраокулярных мотонейронах есть признаки дегенеративного процесса, у пациентов есть симптомы нарушения функции глазодвигательных мышц [19]. В целом предполагается, что VEGF играет существенную роль в выживании и поддержании физиологических свойств мотонейронов.

В настоящее время при многих патологических состояниях применяют анти-VEGF-терапию. Такие препараты, как бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт и пегаптаниб, демонстрируют положительную динамику при лечении таких заболеваний как возрастная дегенерация жёлтого пятна, отёк жёлтого пятна, пролиферативные ретинопатии и неоваскуляризация радужной оболочки. Её назначают при патологиях роговицы и глаукоме. При неоваскулярной (влажной или экссудативной) форме макулодистрофии хориоидальные сосуды проникают и

нарушают сетчатку и зрение пациентов, а панингибирование белка VEGF-A трансформирует терапию заболевания.

Заключение

Нейтрализация VEGF-A устраняет опосредованную VEGF-A положительную обратную связь на экспрессию VEGF-A и рецептора VEGF. Таким образом, вполне вероятно, что анти-VEGF-терапия отрицательно скажется на любом цитопротекторном действии других VEGF, которые передают сигналы через VEGFR1 и 2. Действительно, в ряде сообщений описаны признаки повреждения сетчатки. На сегодняшний день не ясно, возникает ли ретиальная токсичность от нейтрализации VEGF-A из-за нарушения прямой VEGF-A-опосредованной цитопротекции или из-за косвенного эффекта, такого как нарушение VEGF-A-опосредованной сосудистой перфузии. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что длительная нейтрализация пан-VEGF-A при ангиогенном заболевании глаз будет иметь пагубное влияние на функцию сетчатки, тогда как более избирательные подходы, например, с помощью специфического антитела, либо применяя фармакологические ингибиторы, либо изменяя баланс вариантов сплайсинга VEGF-A могут оказывать желаемое антиангиогенное действие без возникновения в долгосрочной перспективе цитотоксичности.

Список литературы

1. Фомин Н. Е., Куроедов А. В. Маркеры сосудистой ауторегуляции при первичной открытоугольной глаукоме // Клиническая офтальмология. 2019. 19(4). 218-223. DOI: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-218-223
2. Wacker A., Gerhardt H. Endothelial development taking shape. Current opinion in cell biology. 2011. 23(6). 676-685. DOI: 10.1016/j.ceb.2011.10.002
3. Васильев И. С., Васильев С. А., Абушкин И. А., Денис А. Г., Судейкина О. А., Лапин В. О., Романова О. А., Васильев Ю. С., Васильев В. С., Карпов И. А. Ангиогенез (литературный обзор) // Человек. Спорт. Медицина. 2017. 17(1). 36-45. DOI: 10.14529/hsm170104
4. Makanya A. N., Hlushchuk R., Djonov V. G. Intussusceptive angiogenesis and its role in vascular morphogenesis, patterning, and remodeling // Angiogenesis. 2009. 12(2). 113-123. DOI: 10.1007/s10456-009-9129-5
5. Черток В. М., Захарчук Н. В., Черток А. Г. Клеточно-молекулярные механизмы регуляции ангиогенеза в головном мозге // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2017. 117(8-2). 43-55. DOI: 10.17116/jnevro20171178243-55
6. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis // Cell. 2011. 146(6). 873-887. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.039
7. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis // American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2001. 280(6). 1358-1366. DOI: 10.1152/ajpcell.2001.280.6.C1358
8. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor as a target for anticancer therapy // Oncologist. 2004. 9(1). 2-10. DOI: 10.1634/theoncologist.9-suppl_1-2

9. Арутюнян И. В., Кананыхина Е. Ю., Макаров А. В. Роль рецепторов VEGF-A165 в ангиогенезе // *Гены и Клетки*. 2013. 8(1). 12-18.
10. Pożarowska D., Pożarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy // *Central-European Journal of Immunology*. 2016. 41(3). 311-316. DOI: 10.5114/ceji.2016.63132
11. Bates D. O., Beazley-Long N., Benest A. V., Ye Xi, Ved N., Hulse R. P., Barratt S., Machado M. J., Donaldson L. F., Harper S. J., Peiris-Pages M., Tortorese D. J., Oltean S., Foster R. R. Physiological Role of Vascular Endothelial Growth Factors as Homeostatic Regulators // *Comprehensive Physiology*. 2018. 8(3). 955-979. DOI: 10.1002/cphy.c170015
12. Chen S., Zhou M., Wang W., Wu H., Yu X., Huang W., Gao X., Wang J., Li X., Du S., Ding X., Zhang X. Levels of angiogenesis-related vascular endothelial growth factor family in neovascular glaucoma eyes // *Acta Ophthalmologica*. 2015. 93(7). e556-e560. DOI: 10.1111/aos.1262493
13. Chen R., Lee C., Lin X., Zhao C., Li X. Novel function of VEGF-B as an antioxidant and therapeutic implications // *Pharmacological research*. 2019. 143. 33-39. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.03.002
14. Arjunan P., Lin X., Tang Z., Du Y., Kumar A., Liu L., Yin X., Huang L., Chen W., Chen Q., Ye Z., Wang S., Kuang H., Zhou L., Xu K., Chen X., Zeng H., Lu W., Cao Y., Liu Y., Zhao C., Li X. VEGF-B is a potent antioxidant // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018. 115(41). 10351-10356. DOI: 10.1073/pnas.1801379115
15. Shibuya M. VEGF-VEGFR signals in health and disease // *Biomolecules and Therapeutics (Seoul)*. 2014. 22(1). 1-9. DOI: 10.4062/biomolther.2013.113
16. Aspelund A., Tammela T., Anttila S., Nurmi H., Leppänen V.-M., Zarkada G., Stanczuk L., Francois M., Mäkinen T., Saharinen P., Immonen I., Alitalo K. The Schlemm's canal is a VEGF-C/VEGFR-3-responsive lymphatic-like vessel // *Journal of Clinical Investigation*. 2014. 124(9). 3975-3986. DOI: 10.1172/JCI75395
17. Fukuhara J., Kase S., Ohashi T., Ando R., Dong Z., Noda K., Ohguchi T., Kanda A., Ishida S. Expression of vascular endothelial growth factor C in human pterygium // *Histochemistry and cell biology*. 2013. 139(2). 381-389. DOI: 10.1007/s00418-012-1019-z
18. Martín-López J., Pérez-Rico C., García-Honduvilla N., Buján J., Pascual G. Elevated blood/lymphatic vessel ratio in pterygium and its relationship with vascular endothelial growth factor (VEGF) distribution // *Histology and histopathology*. 2019. 34(8). 917-929. DOI: 10.14670/HH-18-095
19. Tjust A. E., Danielsson A., Andersen P. M., Brännström T., Domellöf F. P. Impact of Amyotrophic Lateral Sclerosis on Slow Tonic Myofiber Composition in Human Extraocular Muscles // *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017. 58(9). 3708-3715. DOI: 10.1167/iov.17-22098

References

1. Fomin N.E., Kuroedov A.V. Markery sosudistoj autoregulyacii pri pervichnoj otkrytougol'noj glaukome [Markers of vessel autoregulation in primary open-angle glaucoma] // *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019. 19(4). 218-223. DOI: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-218-223
2. Wacker A., Gerhardt H. Endothelial development taking shape. Current opinion in cell biology. 2011. 23(6). 676-685. DOI: 10.1016/j.ceb.2011.10.002
3. Vasiliev I. S., Vasiliev S. A., Abushkin I. A., Denis A. G., Sudeikina O. A., Lapin V. O., Romanova O. A., Vasiliev Yu. S., Vasiliev V. S., Karpov I. A. Angiogenesis (literary review) // *Man. Sport. Medicine*. 2017. 17(1). 36-45. DOI: 10.14529/hsm170104

4. Makanya A. N., Hlushchuk R., Djonov V. G. Intussusceptive angiogenesis and its role in vascular morphogenesis, patterning, and remodeling // *Angiogenesis*. 2009. 12(2). 113-123. DOI: 10.1007/s10456-009-9129-5
5. Chertok V. M., Zakharchuk N. V., Chertov A. G. Kletочно-molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii angiogeneza v golovnom mozge [Cellular-molecular mechanisms of regulation of angiogenesis in the brain] // *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017. 117(8–2). 43-55. DOI: 10.17116/jnevro20171178243-55
6. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis // *Cell*. 2011. 146(6). 873-887. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.039
7. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2001. 280(6). 1358-1366. DOI: 10.1152/ajpcell.2001.280.6.C1358
8. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor as a target for anticancer therapy // *Oncologist*. 2004. 9(1). 2-10. DOI: 10.1634/theoncologist.9-suppl_1-2
9. Harutyunyan I. V., Konanykhina E. Yu., Makarov A. V. Rol' receptorov VEGF-A165 v angiogeneze [The role of VEGF-A165 receptors in angiogenesis] // *Genes & Cells*. 2013. 8(1). 12-18.
10. Pożarowska D., Pożarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy // *Central-European Journal of Immunology*. 2016. 41(3). 311-316. DOI: 10.5114/ceji.2016.63132
11. Bates D. O., Beazley-Long N., Benest A. V., Ye Xi, Ved N., Hulse R. P., Barratt S., Machado M. J., Donaldson L. F., Harper S. J., Peiris-Pages M., Tortorella D. J., Oltean S., Foster R. R. Physiological Role of Vascular Endothelial Growth Factors as Homeostatic Regulators // *Comprehensive Physiology*. 2018. 8(3). 955-979. DOI: 10.1002/cphy.c170015
12. Chen S., Zhou M., Wang W., Wu H., Yu X., Huang W., Gao X., Wang J., Li X., Du S., Ding X., Zhang X. Levels of angiogenesis-related vascular endothelial growth factor family in neovascular glaucoma eyes // *Acta Ophthalmologica*. 2015. 93(7). e556-e560. DOI: 10.1111/aos.1262493
13. Chen R., Lee C., Lin X., Zhao C., Li X. Novel function of VEGF-B as an antioxidant and therapeutic implications // *Pharmacological research*. 2019. 143. 33-39. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.03.002
14. Arjunan P., Lin X., Tang Z., Du Y., Kumar A., Liu L., Yin X., Huang L., Chen W., Chen Q., Ye Z., Wang S., Kuang H., Zhou L., Xu K., Chen X., Zeng H., Lu W., Cao Y., Liu Y., Zhao C., Li X. VEGF-B is a potent antioxidant // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018. 115(41). 10351-10356. DOI: 10.1073/pnas.1801379115
15. Shibuya M. VEGF-VEGFR signals in health and disease // *Biomolecules and Therapeutics (Seoul)*. 2014. 22(1). 1-9. DOI: 10.4062/biomolther.2013.113
16. Aspelund A., Tammela T., Anttila S., Nurmi H., Leppänen V.-M., Zarkada G., Stanczuk L., Francois M., Mäkinen T., Saharinen P., Immonen I., Alitalo K. The Schlemm's canal is a VEGF-C/VEGFR-3-responsive lymphatic-like vessel // *Journal of Clinical Investigation*. 2014. 124(9). 3975-3986. DOI: 10.1172/JCI75395
17. Fukuhara J., Kase S., Ohashi T., Ando R., Dong Z., Noda K., Ohguchi T., Kanda A., Ishida S. Expression of vascular endothelial growth factor C in human pterygium // *Histochemistry and cell biology*. 2013. 139(2). 381-389. DOI: 10.1007/s00418-012-1019-z
18. Martín-López J., Pérez-Rico C., García-Hondurilla N., Buján J., Pascual G. Elevated blood/lymphatic vessel ratio in pterygium and its relationship with vascular endothelial growth factor (VEGF) distribution // *Histology and histopathology*. 2019. 34(8). 917-929. DOI: 10.14670/HH-18-095

19. Tjust A. E., Danielsson A., Andersen P. M., Brännström T., Domellöf F. P. Impact of Amyotrophic Lateral Sclerosis on Slow Tonic Myofiber Composition in Human Extraocular Muscles // Investigative ophthalmology & visual science. 2017. 58(9). 3708-3715. DOI: 10.1167/iovs.17-22098

Информация об авторах

Оконенко Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-7431-3777, Tatyana.Okonenko@novsu.ru

Новикова Анастасия Павловна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0003-2939-4103, Anastasiya.Novikova@novsu.ru

Антропова Галина Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-1317-7513, Galina.Antropova@novsu.ru

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА. СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 578.834.1:369.223.225

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).292-301

ГРНТИ 76.29.50+76.35.35

Специальность ВАК 3.1.33

Научная статья

ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММЫ РЕСПИРАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

Афанасьева В. В., Потапчук А. А.

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Санкт-Петербург, Россия)*

Аннотация В статье изложены компоненты программы респираторной реабилитации пациентов, перенёвших COVID-19. Выбраны домены из категорий МКФ, сформированные в краткую таблицу МКФ с добавлением МКФ – определителя для удобства оценки проводимой реабилитации пациентов, перенёвших новую коронавирусную инфекцию. Проведена оценка эффективности реабилитации у обеих групп на основании ГОСТа Р 57960–2017 «Оценка результатов реабилитационных услуг».

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, респираторная реабилитация, Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

Для цитирования: Афанасьева В. В., Потапчук А. А. Особенности программы респираторной реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 292-301. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).292-301

Research Article

FEATURES OF THE RESPIRATORY REHABILITATION PROGRAM FOR PATIENTS WHO HAVE SUFFERED A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

Afanasyyeva V. V., Potapchuk A. A.

Pavlov University (Saint Petersburg, Russia)

Abstract The article describes the components of the respiratory rehabilitation program for patients who have undergone COVID-19. Domains from the ICF categories were selected, formed into a short ICF table with the addition of an ICF determinant for the convenience of assessing the ongoing rehabilitation of patients who have undergone the new coronavirus infection. The effectiveness of rehabilitation in both groups was assessed on the basis of GOST R 57960–2017 "Evaluation of Rehabilitation Services Outcomes".

Keywords: new coronavirus infection (COVID-19), respiratory rehabilitation, International Classification of Functioning, Disability and Health

For citation: Afanasyyeva V. V., Potapchuk A. A. Features of the respiratory rehabilitation program for patients who have suffered a new coronavirus infection (COVID-19) // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 292-301. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).292-301

Введение

Актуальность исследования. Пандемия, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19) является серьёзным вызовом для мировой медицинской науки и практического здравоохранения [1, 2, 3]. Несмотря на отсутствие значительного опыта в медицинской реабилитации пациентов непосредственно с COVID-19, современная медицина имеет богатый опыт в медицинской реабилитации и санаторно-курортном лечении пациентов с болезнями органов дыхания и другими соматическими заболеваниями [4, 5].

Вопросы респираторной реабилитации пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию, вызывают интерес специалистов различных медицинских специальностей во многих странах. Подходы и методики респираторной реабилитации различны, но все учёные склоняются к её необходимости, при этом лёгочная реабилитация пациентов с COVID-19 должна быть междисциплинарной.

Медицинская реабилитация пациентов, перенёсших COVID-19 имеет стратегическое значение для современного здравоохранения и направлена не только на максимальное уменьшение или полную ликвидацию последствий заболевания, но также на повышение качества жизни пациентов [6].

Цель исследования – разработать программу респираторной реабилитации для пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию, и определить её эффективность с позиций Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья.

Задачи исследования:

1. Оценить состояние пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию в среднетяжёлой и тяжёлой формах, с точки зрения степени выраженности нарушений структур, функций, активности и участия.
2. Разработать программу респираторной реабилитации для пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию.
3. Оценить эффективность программы респираторной реабилитации для пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию.

Методология и методы исследования

Исследование проведено проводилось на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации с сентября 2020 г. по май 2021 г. Через 2-3 месяца после выписки из стационара были госпитализированы пациенты, перенёсшие новую коронавирусную инфекцию в среднетяжёлой и тяжёлой степени для проведения курса респираторной реабилитации.

Изучены истории болезни 130 пациентов, из них по критериям включения и исключения для исследования были отобраны 59 пациентов. Средний возраст

пациентов составил 56,5 лет, из них – 26 мужчин (средний возраст $59 \pm 11,2$ лет) и 33 женщин (средний возраст $54,6 \pm 14,3$ года).

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины или женщины, в возрасте от 25 до 85 лет.
2. Пациенты, перенёвшие новую коронавирусную инфекцию, в среднетяжёлой и тяжёлой степени.

Критерии исключения:

1. Мужчины или женщины, младше 25 лет и старше 85 лет;
2. Пациенты в стадии обострения хронических заболеваний.

Все пациенты, перенёвшие новую коронавирусную инфекцию, были разделены на 2 группы: основную и группу сравнения. В основную группу вошли 38 пациентов: 12 мужчин $58,8 \pm 13,0$ лет и 26 женщины $53 \pm 14,1$ лет. В группу сравнения – 21 пациент: 14 мужчин $59,2 \pm 10,05$ лет и 7 женщин $60,4 \pm 17,7$ лет. Проанализированы данные включённых в исследование пациентов, перенёвших новую коронавирусную инфекцию. Всем пациентам были проведены ПЦР на коронавирус, КТ лёгких, клинический и биохимический анализ крови, спирометрия, респираторный мониторинг, ЭХО сердца; функциональные пробы – тест с 6- минутной ходьбой, проба Штанге, анкетирование по шкале Ренкин, шкале MMSE, SF36, MRS одышка, CAT тест.

Разработана программа респираторной реабилитации пациентов, перенёвших COVID-19. Общая характеристика пациентов по возрасту и степени поражения лёгких представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов по возрасту и степени поражения лёгких

Группа	Пол	Возраст (годы)	Степень поражения легких				Всего	
			0-1-2		3-4			
			абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Основная группа	м	58,8±13	7	30,4	5	33,3	12	31,5
	ж	53±14,1	16	69,5	10	66,6	26	68,4
	итого	54,8±13,8	23	60,5	15	39,4	38	100
Группа сравнения	м	59,2±10,05	8	61,5	6	75	14	66,6
	ж	60,4±17,7	5	38,4	2	25	7	33,3
	итого	59,6±11.4	13	61.9	8	28.09	21	100

Пациенты основной группы получали медикаментозную терапию, выполняли дыхательные упражнения, общеукрепляющие, специальные физические упражнения силовой направленности, скандинавскую ходьбу и физиотерапевтические процедуры. Пациенты группы сравнения получали медикаментозную терапию.

Наличие сопутствующей патологии определялось в результате опроса больных и анализа медицинской документации (медицинские карты, выписки, заключения специалистов) с результатами проведения плановых рутинных методов обследования.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft

Corporation, США). Обработку и анализ полученных данных выполняли стандартными методами вариационной статистики.

На основании изучения литературных источников, обобщения полученных данных функциональных, инструментальных и лабораторных исследований нами была разработана программа респираторной реабилитации пациентов после COVID-19, которая соответствует общепринятым в мире подходам к реабилитации для пациентов, перенёсших COVID-19, в том числе Временным методическим рекомендациям «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (covid-19)» версия 2 (31.07.2020) утвержденными Минздравом России [7].

Особенности программы респираторной реабилитации

Для реализации программы респираторной реабилитации была сформирована мультидисциплинарная команда специалистов в составе: врач пульмонолог, врач функциональной диагностики, врач по лечебной физкультуре, врач-физиотерапевт, врач-рентгенолог, врач-терапевт, психолог, медицинская сестра по физиотерапии, инструктор ЛФК. После лабораторного, инструментального обследования и осмотра пациентов врачами специалистами, врач по лечебной физкультуре определял двигательный режим.

Программа респираторной реабилитации включала следующие компоненты:

1. Лечебная гимнастика:
 - дыхательные упражнения;
 - общеукрепляющие физические упражнения;
 - специальные физические упражнения силовой направленности.
2. Скандинавская ходьба.
3. ФТЛ по показаниям.

Разработанная нами программа (представлена на схеме, рисунок 1) была реализована в течение 2-х недель стационарного пребывания пациентов по следующей схеме:

- дыхательные упражнения ежедневно в течение 20-30 минут;
- занятия общеукрепляющими и специальными физическими упражнениями силовой направленности через день в течение 45-50 минут;
- занятия скандинавской ходьбой через день в течение 20-60 минут;
- физиотерапевтические процедуры ежедневно по показаниям.

Дыхательные упражнения назначались пациентам с целью уменьшения симптомов одышки, улучшения вентиляции и эластичности легочной ткани, восстановления тонуса дыхательных мышц, их силы и выносливости.

Общеукрепляющие физические упражнения назначались пациентам с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам и улучшения физического состояния. Специальные физические упражнения применялись с целью укрепления мускулатуры туловища, верхних и нижних конечностей, при этом физические упражнения сочетались с дыхательными.

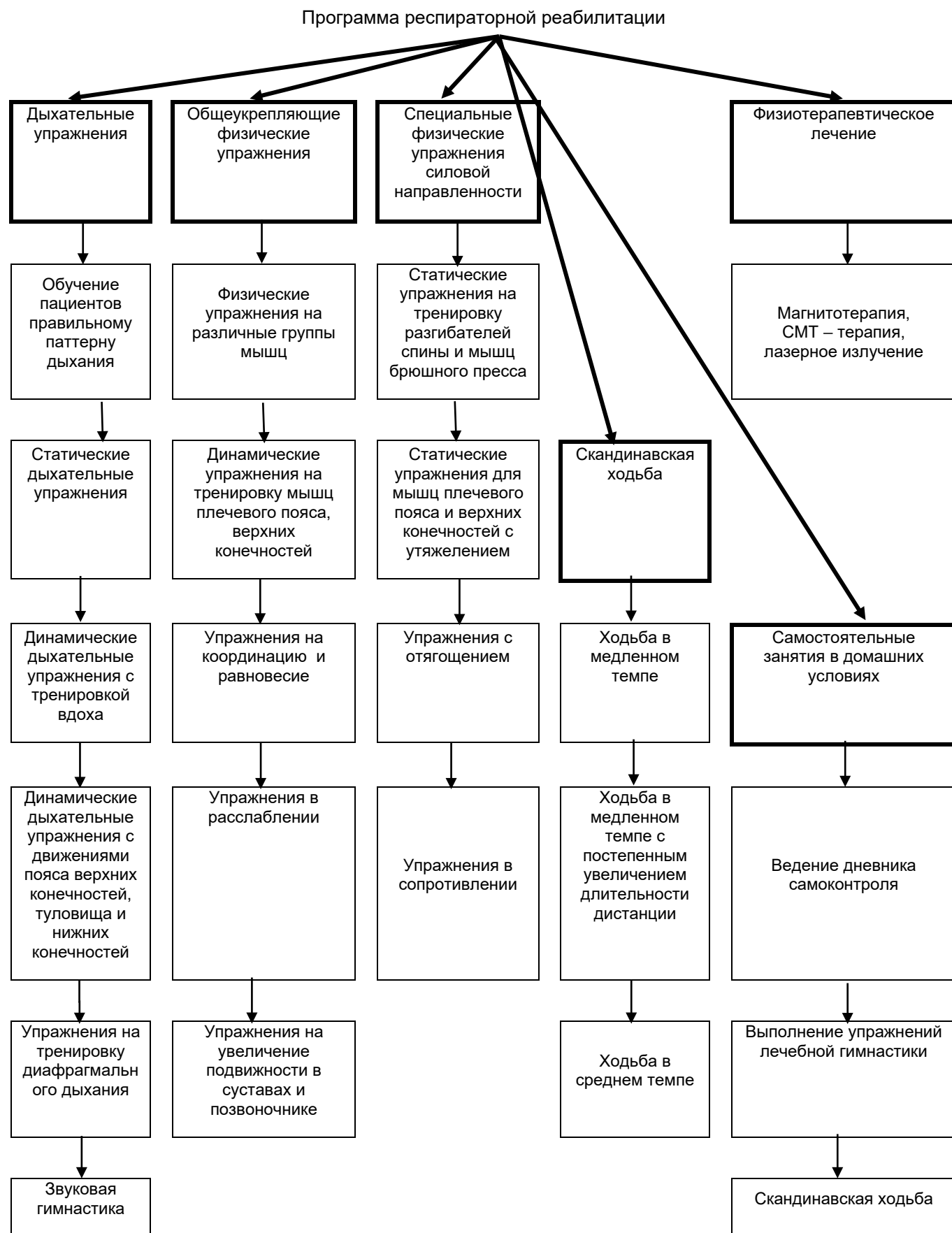


Рисунок 1. Программа респираторной реабилитации (схема)

Скандинавская ходьба выполнялась с целью повышения выносливости и толерантности к физическим нагрузкам.

Физиотерапевтическое лечение применялось по назначению врача физиотерапевта индивидуально в зависимости от имеющихся клинических проявлений и имело патогенетическое воздействие. Использовались преимущественно низкочастотная магнитотерапия, высокочастотная импульсная магнитотерапия, СМТ-терапия и лазерное облучение.

Для достижения длительного положительного эффекта респираторной реабилитации и сохранения полученного результата было рекомендовано пациентам продолжать самостоятельные занятия в домашних условиях: вести дневник самоконтроля, выполнять освоенные упражнения лечебной гимнастики и по возможности заниматься скандинавской ходьбой.

Обсуждение результатов исследования

Для оценки эффективности предложенной программы респираторной реабилитации был составлен категориальный профиль МКФ по разделам: функции (b), структуры (s), активность и участие (d) пациентов, перенёвших новую коронавирусную инфекцию, до и после респираторной реабилитации.

Выбраны домены из категорий МКФ [8], сформированные в краткую таблицу МКФ с добавлением МКФ – определителя для удобства оценки проводимой реабилитации пациентов, перенёвших новую коронавирусную инфекцию.

Краткий набор категорий Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья и методы оценки функционального статуса больных, перенёвших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, представлен в таблице 2.

Таблица 2. Краткий набор категорий Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья и методы оценки функционального статуса больных, перенёвших новую коронавирусную инфекцию COVID-19

Код по МКФ	Категория МКФ	Методы оценки
b130	Волевые и побудительные функции	SF 36
b134	Функция сна	CAT тест
b152	Функции эмоций	(шкала MMSE)
b280	Ощущение боли	Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)
b420	Функция артериального давления	Измерение САД, ДАД
b440	Функция дыхания	проба Штанге индекс А/Г (апноэ гипопноэ сна)
b455	Функция толерантности к физической нагрузке	Шкала выраженности одышки Medical Research Council Dyspnoea Scale (MRC)
s410	Структура сердечно-сосудистой системы	ЭХО КГ (ДД в ЛА)
s430	Структура дыхательной системы	Компьютерная томография
d230	Выполнение отдельных задач	Шкала Рэнкин
d 450	Ходьба	Двигательная проба (6МШТ)

Нарушение структуры дыхательной системы (s430) выявлено у 100% пациентов, функции толерантности к физической нагрузке (b455) – у 98,3%, функции ходьбы (d 450) – у 95,0%, функции дыхания (b440) – у 86,5%. Нарушение выполнения отдельных задач (d230) обнаружено у 86,4% пациентов, волевых и побудительных функций (b130) – у 78,0%, ощущение боли (b280) – у 78,0%, структуры сердечно-сосудистой системы (s410) – у 73,0%, функции сна (b134) – у 69,5%, функции артериального давления (b420) – у 12,0% пациентов.

У пациентов основной группы исходно выявлены нарушения волевых и побудительных функций, функции боли, функции дыхания и функции толерантности к физической нагрузке. Нарушения функции сна и функции АД выявлены незначительно. В категории «структуры организма» у пациентов основной группы наиболее значительные изменения отмечаются в структуре дыхательной системы. Нарушения структуры сердечно-сосудистой системы выявлены незначительно. Отмечается нарушение уровня собственной активности и ходьбы.

При контрольном обследовании основной группы значимые улучшения наблюдаются в домене b440 – функция дыхания, в домене b455 – функция толерантности к физической нагрузке и в домене d450 – ходьба.

В остальных доменах значимых изменений динамики показателей не выявлено.

У пациентов группы сравнения исходно выявлены нарушения волевых и побудительных функций, функции сна, функции АД, функции толерантности к физической нагрузке, функции дыхания. В категории «структуры организма» у пациентов группы сравнения наиболее значительные изменения отмечаются в структуре дыхательной системы. Нарушения структуры сердечно-сосудистой системы выявлены незначительно. Отмечается нарушение уровня собственной активности и ходьбы. При контрольном обследовании группы сравнения значимые изменения в категориях МКФ выявлены в домене b455 – функция толерантности к физической нагрузке. В остальных доменах значимых изменений динамики показателей не выявлено.

Оценка достижения целевых показателей реабилитации у пациентов основной группы и группы сравнения рассчитывалась как средний балл от суммы индивидуальных показателей пациентов обеих групп. Оценка достижения целевых показателей пациентов обеих групп представлена в таблице 3.

Таблица 3. Оценка достижений целевых показателей пациентов обеих групп

Основная группа	Группа сравнения
Сумма индивидуальных показателей 38 пациентов	Сумма индивидуальных показателей 21 пациента
84,7	25,4
Средний балл – 2,2	Средний балл – 1,2

Нами была проведена оценка эффективности реабилитации у обеих групп на основании ГОСТа Р 57960–2017 «Оценка результатов реабилитационных услуг». Сумма индивидуальных показателей у пациентов основной группы составила 84,7 баллов, средний балл – 2,2. Сумма индивидуальных показателей у пациентов группы сравнения – 25,4 балла, средний балл – 1,2. Таким образом, эффективность респираторной реабилитации пациентов основной группы согласно ГОСТу – отличная, у пациентов группы сравнения – удовлетворительная.

Выводы

1. Выбраны домены из категорий МКФ, сформированные в краткую таблицу МКФ с добавлением МКФ – определителя для удобства оценки проводимой реабилитации пациентов, перенёвших новую коронавирусную инфекцию. Нарушение структуры дыхательной системы (s430) выявлено у 100% пациентов, функции толерантности к физической нагрузке (b455) – у 98,3%, функции ходьбы (d 450) – у 95,0%, функции дыхания (b440) – у 86,5%. Нарушение выполнения отдельных задач (d230) обнаружено у 86,4% пациентов, волевых и побудительных функций (b130) – у 78,0%, ощущение боли (b280) – у 78,0%, структуры сердечно-сосудистой системы (s410) – у 73,0%, функции сна (b134) – у 69,5%, функции артериального давления (b420) – у 12,0% пациентов.

2. Разработана программа респираторной реабилитации, которая включала занятия дыхательными упражнениями, общеукрепляющие физические упражнения, специальные физические упражнения силовой направленности, скандинавскую ходьбу, физиотерапевтические процедуры. Такие составляющие, классифицируемые в МКФ как функции организма (волевые и побудительные b130, функция сна b134, функции эмоций b152, ощущение боли b280, функция артериального давления b420, дыхания b440, толерантности к физической нагрузке b455), структуры организма (сердечно-сосудистой системы s410, дыхательной системы s430), активность и участие (выполнение отдельных задач d230 и ходьбы d450) измерялись с помощью единой шкалы МКФ.

3. Эффективность респираторной реабилитации пациентов основной группы можно признать отличной, тогда как у пациентов группы сравнения – удовлетворительной. Оценка проведена на основании ГОСТа Р 57960–2017 «Оценка результатов реабилитационных услуг». Сумма индивидуальных показателей у пациентов основной группы составила 84,7 балла, у пациентов группы сравнения – 25,4 балла; по целевым показателям средний балл у пациентов основной группы равен 2,2, у пациентов группы сравнения – 1,2.

Список литературы

1. Багненко С. Ф., Беляков Н. А., Рассохин В. В., Трофимова Т. Н., Самарина А. В., Симаненков В. И., Симбирцев А. С., Ястребова Е. Б., Боева Е. В., Лукина О. В., Строкова Л. А., Бакулина Н. В., Бакулин И. Г., Ковеленов А. Ю.,

Тотолян А. А. Начало эпидемии COVID-19: монография. Санкт-Петербург, Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 359 с.

2. Risk assessment: Outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): increased transmission beyond China – fourth update // European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm, 2020. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/outbreak-severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2-sars-cov-2-increased> (Дата обращения: 26.02.2023).

3. Wade D. T. Rehabilitation after COVID-19: an evidence-based approach // Clinical medicine. 2020. 20(4). 359–365. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0353

4. Фесюн А. Д., Лобанов А. А., Рачин А. П., Яковлев М. Ю., Андронов С. В., Кончугова Т. В., Гильмутдинова И. Р., Барашков Г. Н., Митрошкина Е. Е., Богданова Е. Н., Лебедев Я. О., Никитина А. М. Вызовы и подходы к медицинской реабилитации пациентов, перенесших осложнения Covid-19 // Вестник восстановительной медицины. 2020. 97(3). 3-13. DOI: 10.38025/ 2078-1962-2020-97-3-3-13.

5. Беляков Н. А., Багненко С. Ф., Рассохин В. В., Трофимова Т. Н., Колбин А. С., Лукина О. В., Симбирцев А. С., Трофимов В. И., Емельянов О. В., Кабанов М. Ю., Незнанов Н. Г., Рыбакова М. Г., Исаева Е. Р., Дидур М. Д., Тотолян А. А. Эволюция пандемии COVID-19: монография. Санкт-Петербург, Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с.

6. Смычѣк В. Б., Казакевич Д. С., Козлова С. В. Медицинская реабилитация пациентов с пневмонией, вызванной инфекцией COVID-19, в Республике Беларусь // Физическая и реабилитационная медицина. 2020. 2(3). 17-26. DOI: 10.26211/2658-4522-2020-2-3-17-26

7. Временные методические рекомендации: медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (covid-19). Версия 2 (31.07.2020). Москва, Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 151 с. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=367585> (Дата обращения: 22.11.2022).

8. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Женева. ВОЗ, 2001. 346 с. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85389/924454542X.pdf?sequence=1> (Дата обращения: 18.01.2023).

References

1. Bagnenko S. F., Belyakov N. A., Rassohin V. V., Trofimova T. N., Samarina A. V., Simanenkova V. I., Simbircev A. S., Yastrebova E. B., Boeva E. V., Lukina O. V., Strokova L. A., Bakulina N. V., Bakulin I. G., Kovelonov A. Yu., Totolyan A. A. Nachalo epidemii COVID-19: monografiya [The beginning of the COVID-19 epidemic: monograph]. Eds. S. F. Bagnenko, N. A. Belyakov. St. Petersburg, Baltic Medical Educational Center Publ., 2020. 359 p.

2. Risk assessment: Outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): increased transmission beyond China – fourth update // European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm, 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/outbreak-severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2-sars-cov-2-increased> (Accessed: 26.02.2023).

3. Wade D. T. Rehabilitation after COVID-19: an evidence-based approach // Clinical medicine. 2020. 20(4). 359–365. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0353

4. Fesyun A. D., Lobanov A. A., Rachin A. P., Yakovlev M. Yu., Andronov S. V., Konchugova T. V., Gilmudtinova I. R., Barashkov G. N., Mitroshkina E. E.,

Bogdanova E. N., Lebedev Ya. O., Nikitina A. M. Vyzovy i podhody k medicinskoj reabilitacii pacientov, perenesshih oslozhneniya Covid-19 [Challenges and approaches to medical rehabilitation of patients who have suffered complications of Covid-19] // Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2020. 97(3). 3-13. DOI: 10.38025/ 2078-1962-2020-97-3-3-13

5. Belyakov N. A., Bagnenko S. F., Rassohin V. V., Trofimova T. N., Kolbin A. S., Lukina O. V., Simbircev A. S., Trofimov V. I., Emel'yanov O. V., Kabanov M. Yu., Neznakov N. G., Rybakova M. G., Isaeva E. R., Didur M. D., Totolyan A. A. Evolyuciya pandemii COVID-19: monografiya [The evolution of the COVID-19 pandemic: monograph]. St. Petersburg, Baltic Medical Educational Center Publ., 2021. 410 p.

6. Smychek V. B., Kazakevich D. S., Kozlova S. V. Medicinskaya reabilitaciya pacientov s pnevmoniej, vyzvannoj infekciej COVID-19, v Respublike Belarus' [Medical rehabilitation of patients with pneumonia caused by COVID-19 infection in the Republic of Belarus] // Physical and Rehabilitation Medicine. 2020. 2(3). 17-26. DOI: 10.26211/2658-4522-2020-2-3-17-26

7. Vremennye metodicheskie rekomendacii: medicinskaya reabilitaciya pri novoj koronavirusnoj infekcii (covid-19). Versiya 2 (31.07.2020) [Temporary guidelines: medical rehabilitation for new coronavirus infection (covid-19). Version 2 (31.07.2020)]. Moscow, Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. 151 p. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=367585> (Accessed: 22.11.2022).

8. Mezhdunarodnaya klassifikaciya funkcionirovaniya, ogranichenij zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya [International classification of functioning, disability and health] // Geneva, WHO, 2001. 346 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85389/924454542X.pdf?sequence=1> (Accessed: 18.01.2023).

Информация об авторах

Афанасьева Виктория Владимировна — руководитель отделения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4225-1356, Vika.akdo@mail.ru

Потапчук Алла Аскольдовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6943-8949, apotapchuk@mail.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.36-008.5-07-08

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).302-311

ГРНТИ 76.29.50

Специальность ВАК 3.3.8

Научная статья

ЗНАЧЕНИЕ ЛИМФОДРЕНИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕОПУХОЛЕВЫХ МЕХАНИЧЕСКИХ ЖЕЛТУХ

Вебер В. Р.¹, Кашаева М. Д.¹, Прошин А. В.^{1,2}, Швецов Д. А.¹, Дубовая Т. К.³,
Буйкин С. В.^{1,4}, Бочкарева А. Н.¹

¹Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
(Великий Новгород, Россия)

²Городская клиническая больница имени В. В. Вересаева (Москва, Россия)

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова
Министерства здравоохранения РФ (Москва, Россия)

⁴Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения РФ (Москва, Россия)

Аннотация Проведён анализ результатов лечения 118 больных с механической желтухой неопухолевой этиологии. В зависимости от последовательности компонентов и содержания лечебных методов, а также элементов оперативного вмешательства пациенты распределены на контрольную и основную группы. В состав контрольной группы вошли 30 больных с проведенной стандартной подготовкой, холеци-стэктомией и билиарной декомпрессией. Базовую группу составили 88 пациентов, которым выполнялись двух- или трёхэтапные хирургические вмешательства на билиарном тракте и лимфатической системе, которые включали наружное дренирование грудного протока, эндоскопическую папиллосфинктеротомию и лимфовенозный анастомоз. Уровень смертности в контрольной группе достигал 23,2%, в том числе до 8% больных с длительностью желтухи 10 дней, до 45% пациентов с длительностью желтухи 14 дней. В базовой группе общая летальность составила 5,5%, что в 4,2 раза ниже чем в контрольной. Из них с длительностью холестаза до 10 дней летальности не было, у пациентов при длительности билиарной окклюзии до 14 дней она составила 7% и при длительности до 3-6 недель – 15%. Лимфовенозный анастомоз по показаниям наложен 39 больным, летальности среди данных пациентов не было. В процессе исследования подтверждено, что лимфодренирующие операции в сочетании с эндоскопической билиарной декомпрессией способствуют снижению порто-лимфатического давления, санации желчных путей, уменьшению эндогенной интоксикации и улучшению результатов лечения.

Ключевые слова: механическая желтуха, лимфодренирующие операции, этапность и результаты лечения

Для цитирования: Вебер В. Р., Кашаева М. Д., Прошин А. В., Швецов Д. А., Дубовая Т. К., Буйкин С. В., Бочкарева А. Н. Значение лимфодренирующих операций в комплексном лечении неопухолевых механических желтух // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 302-311. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).302-311

Research Article

SIGNIFICANCE OF LYMPHODRAINING OPERATIONS IN COMPLEX TREATMENT OF NON-TUMOR OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Veber V. R.¹, Kashaeva M. D.¹, Proshin A. V.^{1,2}, Shvetsov D. A.¹, Dubovaya T. K.³,
Buikin S. V.^{1,4}, Bochkareva A. N.¹

¹Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

²City Clinical Hospital named after V.V. Veresaev (Moscow, Russia)

³Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry
of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Abstract The results of treatment of 118 patients with obstructive jaundice of non-tumor etiology have been analyzed. All patients were divided into control and main groups according to the volume of preoperative preparation and stages of surgical treatment. The control group consisted of 30 patients who were operated after a

short-term standard preparation including cholecystectomy and biliary decompression. The main group consisted of 88 patients who underwent two- or three-stage surgical interventions on the biliary tract and lymphatic system, which included external drainage of the thoracic duct, endoscopic papillosphincterotomy and lymphovenous anastomosis. The mortality rate in the control group was 23.2%, of which 8% of patients with jaundice duration up to 10 days, 45% — with jaundice duration up to 14 days. In the main group, the overall mortality was 5.5%, which is 4.2 times lower than in the control group. Of those with a duration of cholestasis up to 10 days, there was no mortality, in patients with a duration of biliary occlusion up to 14 days, it was 7% and in patients with a duration of up to 3–6 weeks — 15%. According to the indications, lymphovenous anastomosis was performed in 39 patients; there was no mortality cases among these patients. During the study, it was confirmed that lymphatic drainage operations in combination with endoscopic biliary decompression help to reduce porto-lymphatic pressure, sanitize the biliary tract, reduce endogenous intoxication and improve treatment outcomes.

Keywords: obstructive jaundice, lymphatic drainage operations, stages and results of treatment

For citation: Veber V. R., Kashaeva M. D., Proshin A. V., Shvetsov D. A., Dubovaya T. K., Buikin S. V., Bochkareva A. N. Significance of lymphodrainage operations in complex treatment of non-tumor obstructive jaundice // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 302-311. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).302-311

Введение

Тяжесть состояния больных с механической желтухой, течение послеоперационного периода, частота осложнений и высокая летальность – от 8 до 68% определяются длительностью холестаза и степенью билирубинемии [1].

Основным распределителем лимфы в организме является печень, её лимфатическая система состоит из поверхностных и глубоких лимфатических сосудов, которые имеют близкие взаимосвязи друг с другом. Печёночные лимфатические сосуды анастомозируют и формируют нисходящий и восходящий протоки для отведения лимфы, идущие вдоль воротной вены и печёночных вен. Лимфатические коллекторы проходят через региональные группы лимфатических узлов и вливаются в абдоминальный отдел грудного протока (ГП), образуя его расширение или цистерну [1, 2].

Дренаж межклеточного пространства и обратное всасывание белков в кровеносные сосуды являются важнейшими функциями лимфатической системы печени. Переход белков из плазмы через печёночные капилляры и синусоиды в межклеточное пространство Диссе, приводит к изменению коллоидно-осмотического баланса и способствует перемещению плазмы по лимфатическому руслу [2, 3].

Первоисточником выработки лимфы в организме является печень, осуществляющая фильтрацию венозной крови. В стандартных условиях в сутки по лимфатической системе циркулирует около 1500-2000 мл лимфы. При этом в норме имеется уравновешенность между выработкой лимфы в печени и её соответствующим оттоком из органа. В случае развития морфологических и функциональных расстройств в печени этот баланс нарушается, что стимулирует увеличение лимфообразования, застойные явления, в результате развивается лимфатический отёк печёночной паренхимы. Различные патологические процессы, вызывающие нарушение передвижения крови из синусоида в притоки нижней полой вены приводит к существенному повышению продукции лимфы в печени, её суточный объём может достигать 3-6 и более литров. В активной фазе заболевания при отёке ткани печени и накоплении межклеточной жидкости усиливается её

поступление в лимфатическое русло, в дальнейшем происходит нарушение микроциркуляции печени и запускается порочный круг [3, 4].

Длительные холестазы приводят к значительному повышению объема притекающей лимфы и увеличению ширины грудного протока. Диаметр протока может колебаться от 6,2 – 7,2 мм до 20 мм. Количество протекающей лимфы может возрасти до 15 мл/мин, а давление в дистальной части грудного протока составляет 600 мм водного столба [4].

Дистальный участок протока в месте впадения в венозный угол из-за морфологических и функциональных особенностей не имеет возможности расширяться с учётом повышения объема лимфы. Поэтому снижается пропускная способность ГП, что способствует сравнительному сужению лимфовенозного анастомоза. Существенное расширение межклапанного пространства приводит к ограниченной клапанной недостаточности и уменьшению притягивающей функции лимфангионов ГП [4, 5]

Большое значение для движения лимфы имеет разница давления между ГП и венозной системой. Прогрессирующее течение патологического процесса в печени вызывает развитие нарастающей недостаточности лимфообращения, что проявляется отёком ткани печени, ухудшающим её функциональное состояние и способствующим дальнейшему повышению портального давления [5].

Такие изменения лимфодинамики обусловлены тем, что лимфовенозное соустье, обладая стабильным фиксированным диаметром просвета, устойчивым мышечным замыкательным аппаратом, ограничивает достаточный отток увеличенного количества лимфы. В результате развивается усиление активности и сфинктера и стенки протока за счёт избыточного формирования мышечных структур. На начальных стадиях патологического процесса такие изменения структуры компенсируют увеличение объема притекающей лимфы. В дальнейшем функциональные возможности мышечного слоя стенки протока снижаются, при этом прогрессирует ригидность сфинктера, что связано с развитием фиброза в околопротоковой клетчатке и атрофией мышц. Подобные структурные перестройки снижают способность ГП к сокращению, перемещению лимфы по нему, что подтверждено данными морфологических исследований [3, 5, 6].

Прогрессирование структурных изменений терминального отдела ГП при механической желтухе приводит к уменьшению диаметра протока в области устья, увеличению изогнутости, утолщению слизистой оболочки, деформированию клапана и становится причиной функциональной несостоятельности протока. Нарушения сократительной и дренажной функции протока усугубляют порто-лимфатическую гипертензию, вызывают расстройства белкового и водно-минерального обмена. Одним из патогенетических методов лечения в таком случае является коррекция лимфооттока в системе печень – грудной проток, поскольку нарушение в системе

венозного дренажа и лимфообращения занимает значительное место в патогенезе холестазов [6,7].

Ведущими оперативными методами устранения портальной и лимфатической гипертензии являются операции улучшающие дренирование лимфы, к ним относят наружное дренирование грудного протока (НДГП), внутреннее дренирование – лимфовенозный анастомоз (ЛВА), дуктолиз (ДГП) или их сочетание, но до сих пор существуют разногласия в показаниях к этим вмешательствам. Например, в 25% случаев наложение лимфовенозного анастомоза между терминальным отделом грудного протока и венозной системой не удаётся из-за «рассыпного» типа строения терминального отдела грудного протока. Тогда приходится выполнять дуктолиз протока, что позволяет устранить ограниченный стеноз его конечного отдела, обусловленный длительным натяжением листков IV фасции шеи расширенным грудным протоком [7].

Таким образом, возрастание риска развития печёночной недостаточности при холестазах неопухолевого этиологии, различие мнений относительно показаний к лимфодренирующим операциям и их эффективности при данной патологии определили актуальность данного исследования.

Цель работы – дать оценку эффективности различных лимфодренирующих вмешательств на грудном протоке в комплексном лечении механических желтух неопухолевого этиологии; разработать оптимальную последовательность применения лимфодренирующих и малоинвазивных вмешательств у больных с механической желтухой в зависимости от длительности холестаза и определить показания к различным видам лимфодренирующих операций.

Материалы и методы

Исследование основано на анализе результатов лечения 118 больных, госпитализированных в хирургические отделения Новгородской областной клинической больницы, Новгородской центральной городской клинической больницы клинической академии последипломного образования г. Санкт-Петербурга по поводу механической желтухи неопухолевого этиологии в период с 2017 по 2022 год.

Показатели возраста больных колебались от 20 до 82 лет, из них 77 (65%) пациентов были старше 60 лет, мужчин было – 26 (22%), женщин – 92 (78%)

Различной тяжести сопутствующие заболевания (ИБС, ГБ, сахарный диабет, атеросклероз, пневмосклероз, хронический пиелонефрит) были у 51 (43%) больных.

По длительности холестаза все больные были разделены на три категории:

Длительностью до 10 дней – 40 (34%),

Сроком до 2 недель – 45 (38%),

Длительностью до 3 – 6 недель – 33 (28%).

По результатам дооперационных и интраоперационных исследований у 54 (46%) пациентов выявлены хронические изменения в печени, у 47 (40%) больных отмечен хронический холестатический гепатит, у 8 (7%) – цирроз печени. У остальных больных хронических изменений со стороны печени не было выявлено.

Больные с холестазами чаще всего предъявляли жалобы на боли в верхних отделах живота, желтушность кожных покровов, слабость, утомляемость, вялость, плохой аппетит, тошноту, рвоту, неустойчивый стул, кожный зуд, а при присоединении инфекционных осложнений – озноб и повышение температуры тела.

Для диагностики и оценки динамики болезни, результатов комплексного лечения использовались клиническо-лабораторные, биохимические, эндоскопические, морфологические, радиоизотопные, ультразвуковые, компьютерно-томографические, рентгенологические, ангиографические, ультрасонографические, эндоскопические и рентгеноэндобилиарные исследования.

Показатели давления в ГП и венозной системе измеряли с помощью флеботонометра Вальдмана, давление в протоке определялось в условиях сохранения обычного лимфотока. Параметры изменения давления определялись по разности между протоковым функциональным и венозным давлениями.

При проведении дренирующих операций на грудном протоке в случаях, где имел место мономагистральный тип строения со значительной дилатацией его и высоким лимфатическим давлением, в нашей клинике разработан вариант сочетанного наружновнутреннего дренирования. Техника операции заключается в следующем: при выполнении наружного дренирования, дренажная трубка проводится через просвет вены проколом её через обе стенки косо сверху вниз. Четырьмя швами по периметру стенка протока и вены сшивается вокруг дренажа, так чтобы они тесно соприкасались. На передней стенке дренажная трубка крепится к вене кисетным швом и выводится через контрапертуру наружу. По окончании наружного дренирования дренаж удалялся, истечения лимфы не наблюдалось, так как уже сформировался канал между протоком и веной по ходу дренажной трубки, через который лимфа оттекала в вену. С целью профилактики сброса большого объема лимфы при диаметре грудного протока 10 мм нами разработаны 2 варианта наложения ЛВА с диаметром анастомоза не более 8 мм. Один из вариантов предполагал наложение косопоперечный и поперечный по отношению к грудному протоку анастомоза. Данный способ препятствовал ранению протока в продольном направлении при наложении швов и большому лимфосбросу из-за щелевидного соустья. Другой вариант использовался при сильно истонченной и расширенной стенке. В данном случае накладывали двухрядные швы на заднюю губу анастомоза в поперечном направлении для формирования «полулунного» клапана из стенки грудного протока. Такой вариант уменьшал истечение лимфы, появляющееся при однорядном шве на фоне высокого лимфатического давления.

Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке методами вариационной статистики по Фишер-Стьюденту и определения плотности показателей по Гауссу, по критерию Фридмана, конкордации Кэндалла.

Результаты исследования и обсуждение

Находившиеся на лечении 118 пациентов с учётом различной последовательности выполнения операций, их этапов и объёма подготовки перед оперативным вмешательством разделены на контрольную и основную группы. Контрольная группа включала 30 больных, которые были оперированы после кратковременной стандартной подготовки, им проведена холецистэктомия и билиарная декомпрессия (наружное дренирование холедоха), 15 пациентам выполнили холедохолитотомию с наружным дренированием холедоха. По длительности холестаза пациенты распределились следующим образом: 20 больных были с длительностью желтухи до 10 дней, 10 – до 2 недель.

Основная группа 88 пациентов, которым выполнялись двух- или трёхэтапные хирургические вмешательства на билиарном тракте и лимфатической системе. В неё вошли 76 пациентов, которым произведены сочетанные операции на билиарном тракте и грудном протоке и 12 пациентов, у которых лимфодренирующие и малоинвазивные эндобилиарные вмешательства стали завершающими.

Показатель летальности в контрольной группе был на уровне 23,2%, при этом с длительностью желтухи до 10 дней он был в пределах 8%, с длительностью желтухи до 14 дней – 45%.

В основной группе общая летальность составила 5,5%, по сравнению с контрольной, она оказалась ниже в 4,2 раза. Следует отметить, что у пациентов с длительностью холестаза до 10 дней летальности не было. Показатель летальности при длительности билиарной окклюзии до 14 дней равен 7%, а при длительности до 3-6 недель он составил 15%.

В основной группе по поводу острой печёночной недостаточности 31 больному произведено наружное дренирование грудного протока (НДГП). Оно было выполнено перед билиодекомпрессивными операциями у 20 пациентов в течение 2-4 часов после поступления и у 11 – на 3-5 сутки после внутрибрюшных вмешательств. НДГП способствовало стабилизации показателей агрегатного состояния крови, улучшению биохимических показателей (таблица 1). Эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) произведена 29 пациентам. Из них 17 больным в сочетании с НДГП: у 8 – она предшествовала НДГП, у 9 – выполнялась после него. Интервал между вмешательствами составлял 18-24 часа.

При ЭПСТ удалены конкременты у 14 пациентов, назовилиарное дренирование произведено 6 больным ввиду наличия гнойного холангита. После НДГП и ЭПСТ с удалением камней благодаря хорошей санации желчных путей и коррекции нарушений гомеостаза у 8 больных эти операции стали окончательными.

Таблица 1. Изменение параметров гомеостаза до и после наружного дренирования ГП больных острой печёночной недостаточностью

Показатели			Исходные данные	После операции		Норма
				3–4 недели	5–6 недель	
Билирубин (мкмоль/л)	общий		77,6 5,8	21,2* 3,8	17,0* 2,6	8,55 20,5
	прямой		40,2 3,3	—	—	25%
Ферменты	Трансаминазы (мкмоль/л)	АЛТ	0,80 0,06	0,66 0,04	0,40* 0,04	0,10 0,68
		АСТ	0,80 0,07	0,43* 0,05	0,29* 0,03	0,10 0,45
	ЩФ (ед/л)		107,0 8,8	60,0* 8,6	53,0* 5,8	10,0 60,0
Остаточный азот (ммоль/л)			28,0 2,7	20,5* 2,0	17,2* 1,8	14,3 20,0
Липиды	холестерин (ммоль/л)		5,620 0,56	5,02 0,38	4,08* 0,18	3,1 6,5
	лецитин (ммоль/л)		3,36 0,55	2,00* 0,15	1,23* 0,15	1,1 2,0
	β-липопротеиды (г/л)		22,3 2,8	14,2* 2,5	10,5* 2,5	1,3 7,3
МСМ (ед.)			630,0 42,3	280,0* 12,2	232,3* 11,8	200,0 220,0

Примечание: * – различие с исходными показателями достоверно

Таблица 2. Изменение параметров гомеостаза до и после лимфовенозного анастомоза

Показатели			исход- ные данные	Сроки послеоперационного исследования					Норма	
				непосредственно			4-5 недель	2-3 месяца		6-12 месяце в
				3 сутки	7 сутки	2-3 недели				
Билирубин (мкмоль /л)	общий		35,6 2,1	32,5 2,7	30,5 5,1	23,6* 2,1	17,3* 1,8	21,9* 2,3	32,4 2,7	8,55 20,55
	прямой		23,6 2,8	21,8 2,2	20,8 3,8	10,2 1,8	—	—	12,5 2,3	25%
Фер- менты	транс- аминазы (мкмоль /л)	АЛТ	0,70 0,09	0,64 0,18	0,37* 0,14	0,39* 0,08	0,32* 0,06	0,38* 0,02	0,72 0,03	0,10 0,68
		АСТ	0,62 0,08	0,74 0,16	0,40* 0,05	0,37* 0,05	0,28* 0,02	0,36* 0,08	0,43 0,09	0,10 0,45
	ЩФ (ед/л)		75,8 3,8	74,9 2,8	68,8 3,6	60,0* 3,2	42,0* 2,6	50,0* 3,8	58,6 4,5	10,0 60,0
	Остаточный азот (ммоль/л)			26,9 1,3	23,2 1,8	20,0* 1,6	15,3* 1,3	16,0* 1,2	17,5* 2,2	20,8* 2,6
Мочевина (ммоль/л)			5,66 0,27	6,93 0,82	6,19 0,56	5,03 0,38	4,72* 0,26	4,75* 0,04	6,98 0,48	3,8 5,8
Креатинин (ммоль/л)			0,077 0,006	0,067 0,008	0,059* 0,002	0,046* 0,008	0,052* 0,006	0,059* 0,005	0,102 0,008	0,044 0,102
Липиды	Холестерин (ммоль/л)		3,82 0,60	5,12 0,50	4,80 0,62	3,60 0,52	3,80 0,48	3,28 0,52	5,82 0,56	3,1 6,5
	Лецитин (ммоль/л)		4,98 0,40	4,00* 0,20	3,36* 0,35	1,68* 0,42	1,12* 0,28	1,50* 0,55	3,20* 0,35	1,1 2,0
	β-липопротеиды (г/л)		19,0 2,6	19,8 2,8	16,0 3,2	10,8* 3,0	7,8* 0,9	8,2* 0,8	12,8* 0,8	1,3 7,3
МСМ (ед.)			303,0 25.2	302,3 22.2	252,0 23.4	230,0* 23.4	212,0* 18.0	218,2* 20.2	287,0 17.8	200 220

Примечание: * - различие с исходными показателями достоверно

Лимфовенозный анастомоз (ЛВА) наложен 39 больным, из них 7 – перед другими вмешательствами, 12 пациентам – после ЭПСТ, еще 20 – после внутрибрюшных вмешательств. Улучшились показатели гомеостаза (таблица 2). Умерших не было.

Следует обратить внимание на то, что первичные одно-, двух- и трёхэтапные вмешательства в 46,4% случаев производились уже на фоне хронической патологии печени. Причем, у 20% больных с длительностью желтухи до 2 недель и у 40-56% пациентов с длительностью до 3-6 недель при выписке сохранялись нарушения гомеостаза, что не может не стать причиной прогрессирования хронических патологических процессов в печени и билиарном тракте. Поэтому эти больные нуждаются в динамическом наблюдении, обследовании и превентивном амбулаторном или стационарном лечении, лучше в условиях дневного или вечернего стационаров по разработанной нами методике. Нормализация показателей гомеостаза у этих больных наступает к 4-6 неделям после операции, но уже к 3-6 месяцам, реже через 1-2 года могут вновь нарастать нарушения гомеостаза, повторные приступы желтухи. Поэтому больные, перенесшие операции по поводу длительной механической желтухи, должны обследоваться через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции, а затем в течение 3 лет – 1-2 раза ежегодно для решения вопроса о консервативном, а по показаниям и хирургическом лечении, направленном, чаще всего, на купирование активного процесса в печени. Так, из 20 больных, которым после вмешательств на билиарном тракте наложен ЛВА ввиду наличия субактивного процесса в печени, 3 пациентам он повторно выполнен через 1 год.

Таким образом, исходы хирургического лечения больных с механическими желтухами находятся в прямой зависимости от длительности заболевания. Результаты улучшаются при проведении комплексной многокомпонентной терапии. При печёночной коме следует превентивно прибегать к наружному дренированию грудного протока с последующей (через 18-24 часа) миниинвазивной билиарной декомпрессией. Сочетание лимфодренирующих и билиодекомпрессивных вмешательств улучшает исходы хирургических вмешательств на билиарном тракте.

Выводы

1. Лимфовенозный анастомоз необходимо применять перед радикальными операциями на желчных протоках уже при 10-дневном сроке билиарной окклюзии для улучшения исходов лечения, так как лимфодренирующие вмешательства, улучшая отток лимфы через грудной проток, способствуют снижению интерстициального отёка печени и создают благоприятные условия для функционирования гепатоцитов.

2. Лимфодренирующие операции в сочетании с эндоскопической билиарной декомпрессией способствуют снижению порто-лимфатического давления, санации желчных путей, уменьшению эндогенной интоксикации, благодаря чему улучшается

функция гепатоцитов и создаются условия для последующих радикальных вмешательств на билиарной системе.

3. При длительной механической желтухе с развившейся печёночной комой лечение следует начинать с наружного дренирования грудного протока, которое снижает эндогенную интоксикацию и портолимфатическую гипертензию. Наибольший клинический эффект достигается при сочетании лимфодренирования с последующей (через 18-24 часа) малоинвазивной эндобилиарной декомпрессией желчных путей, при этом летальность снижается в 2 раза в сравнении с операциями без предоперационной подготовки.

Список литературы

1. Малков И. С., Шаймарданов Р. Ш., Коробков В. Н., Филиппов В. А. Методы интенсивной терапии в лечении печеночной недостаточности при механической желтухе // Механическая желтуха – актуальная проблема абдоминальной хирургии: материалы Республиканской научно-практической конференции. Казань, Казанская государственная медицинская академия; ИД МеДДок, 2014. С. 23-28.
2. Гальперин Э. И. Механическая желтуха: состояние «мнимой стабильности», последствия «второго удара», принципы лечения // Анналы хирургической гепатологии. 2011. 16(3). 16-25.
3. Давлатов С. С., Жураева Ф. Ф., Юсупалиева К. Б. Эффективность миниинвазивных методов хирургического лечения больных с острым деструктивным холециститом // Academy. 2017. 7(22). 92-94.
4. Глушков Н. И., Мосягин В. Б., Верховский В. С., Сафин М. Г., Скородумов А. В., Гурина А. В. Миниинвазивные вмешательства в лечении желчнокаменной болезни у больных пожилого и старческого возраста // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. 2010. 10. 53-58.
5. Охотников О. И., Григорьев С. Н., Яковлева М. В. Антеградные эндобилиарные вмешательства при синдроме механической желтухи // Анналы хирургической гепатологии. 2011. 16(3). 44-49.
6. Михайличенко В. Ю., Кисляков В. В., Резниченко А. М., Самарин С. А. Современные аспекты хирургического лечения синдрома механической желтухи // Современные проблемы науки и образования. 2019. 3. 178.
7. Szulman C., Giménez M., Sierre S. Antegrade papillary balloon dilation for extrahepatic bile duct stone clearance: lessons learned from treating 300 patients // Journal of vascular and interventional radiology. 2011. 22(3). 346-353. DOI: 10.1016/j.jvir.2010.11.015

References

1. Malkov I. S., Shaimardanov R. S., Korobkov V. N., Filippov V. A. Metody intensivnoj terapii v lechenii pechenochnoj nedostatochnosti pri mekhanicheskoj zheltuhe [Methods of intensive therapy in the treatment of liver failure with mechanical jaundice]. Mechanical jaundice – an actual problem of abdominal surgery: materials of the Republican scientific and practical conference. Kazan State Medical Academy; MeDDok Publ., 2014. P. 23-28.
2. Galperin E. I. Mekhanicheskaya zheltuha: sostoyanie «mnimoy stabil'nosti», posledstviya «vtorogo udara», principy lecheniya [Mechanical jaundice: the state of

"imaginary stability", the consequences of the "second blow", principles of treatment] // Annals of HPB Surgery. 2011. 16(3). 16-25.

3. Dovlatov S. S. Zhuraeva F. F., Yusupalieva K. B. Effektivnost' miniinvazivnyh metodov hirurgicheskogo lecheniya bol'nyh s ostrym destruktivnym holecistitom [The effectiveness of minimally invasive methods of surgical treatment of patients with acute destructive cholecystitis] // Academy. 2017. 7(22). 92-94.

4. Glushkov N. I., Mosyagin V. B., Verkhovsky V. S., Safin M. G., Skorodumov A. V., Gurina A. V. Miniinvazivnye vmeshatel'stva v lechenii zhelchnokamennoj bolezni u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Minimally invasive interventions in the treatment of cholelithiasis in elderly and senile patients] // Pirogov Russian Journal of Surgery. 2010. 10. 53-58.

5. Okhotnikov O. I., Grigoriev S. N., Yakovleva M. V. Antegradnye endobiliarnye vmeshatel'stva pri sindrome mekhanicheskoy zheltuhi [Antegrade endobiliary interventions in the syndrome of mechanical jaundice] // Annals of HPB Surgery. 2011. 16(3). 44-49.

6. Mikhailichenko V. Yu., Kislyakov V. V., Reznichenko A. M., Samarin S. A. Sovremennye aspekty hirurgicheskogo lecheniya sindroma mekhanicheskoy zheltuhi [Modern aspects of surgical treatment of mechanical jaundice syndrome] // Modern problems of science and education. 2019. 3. 178.

7. Szulman C., Giménez M., Sierre S. Antegrade papillary balloon dilation for extrahepatic bile duct stone clearance: lessons learned from treating 300 patients // Journal of vascular and interventional radiology. 2011. 22(3). 346-353. DOI: 10.1016/j.jvir.2010.11.015

Информация об авторах

Вебер Виктор Робертович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Института медицинского образования, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0001-7854-0849, Viktor.Veber@novsu.ru

Кашаева Марина Дмитриевна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0003-2152-2860, kashaevamrd@mail.ru

Прошин Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, хирург, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ (Москва, Россия), ORCID: 0009-0000-6387-9436, net_proshin@mail.ru

Швецов Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0008-5053-7611, Dmitry.Shvetsov@novsu.ru

Дубовая Татьяна Клеониковна – доктор медицинских наук, профессор, профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-7936-180X

Буйкин Степан Вячеславович – директор центра омиксных технологий, кандидат медицинских наук, доцент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ (Москва, Россия), Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-2648-3245, Stepan.Buikin@novsu.ru

Бочкарева Алина Николаевна – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0004-7476-9995, alinagoltz@yandex.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.155.194:616.8:616-053.2

ГРНТИ 76.29.33+76.29.36+76.29.47

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).312-321

Специальность ВАК 3.3.8

Научная статья

В12-ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ В СОЧЕТАНИИ С АКТИВНОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У РЕБЁНКА ОДНОГО ГОДА

Ларина Н. Г.¹, Павлова К. Н.^{1,2}, Наумова Е. В.^{1,2}, Балашова А. Д.¹

¹Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
(Великий Новгород, Россия)

²ГБОУЗ «Областная детская клиническая больница» (Великий Новгород, Россия)

Аннотация В статье представлен клинический случай В₁₂-дефицитной анемии в сочетании с активной цитомегаловирусной инфекцией у годовалого ребенка. Данный вид анемии в детском возрасте встречается крайне редко, при стечении определённых обстоятельств, в том числе увлечении матерей юных пациентов строгими ограничительными диетами. В описанном случае мегалобластная макроцитарная анемия тяжёлой степени сочеталась с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией, что отягощало течение и прогноз заболевания. Сочетанная патология привела к поражению центральной нервной системы с развитием темпового неврологического дефицита, а также белково-энергетической недостаточности. Комплексная терапия включала в себя гемотрансфузию эритроцитарной массы, введение антицитомегаловирусного иммуноглобулина, цианокобаламина. На фоне проведенного лечения общее состояние ребёнка улучшилось, отмечалось восстановление ранее утраченных навыков, значительная положительная лабораторная динамика.

Ключевые слова: В₁₂-дефицитная анемия, цитомегаловирусная инфекция, дети, нарушения неврологического развития

Для цитирования: Ларина Н. Г., Павлова К. Н., Наумова Е. В., Балашова А. Д. В12-дефицитная анемия в сочетании с активной цитомегаловирусной инфекцией у ребенка одного года // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 312-321. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).312-321

Research Article

B12-DEFICIENCY ANEMIA COMBINED WITH ACTIVE CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN A ONE-YEAR-OLD CHILD

Larina N. G.¹, Pavlova K. N.^{1,2}, Naumova E. V.^{1,2}, Balashova A. D.¹

¹Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

²Regional Children's Clinical Hospital (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract The article presents a clinical case of B₁₂-deficiency anemia in combination with active cytomegalovirus infection in a one-year-old child. This type of anemia is extremely rare in childhood, under certain circumstances, including the enthusiasm for restrictive diets among young patients' mothers. In the described case, severe megaloblastic macrocytic anemia was combined with generalized cytomegalovirus infection, which aggravated the course and prognosis of the disease. These pathologies led to damage of the central nervous system with a tempo neurological deficit, as well as the development of protein-energy insufficiency. Complex therapy included hemotransfusion of erythrocyte mass, injections of anticytomegalovirus immunoglobulin and cyanocobalamin. The general condition of the child improved, recovery of previously lost skills and significant positive laboratory dynamics were noted after the therapy.

Keywords: B₁₂-deficiency anemia, cytomegalovirus infection, pediatric population/children, disorders of nervous system development

For citation: Larina N. G., Pavlova K. N., Naumova E. V., Balashova A. D. B₁₂-deficiency anemia combined with active cytomegalovirus infection in a one-year-old child // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 312-321. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).312-321

Введение

Витамин В₁₂ – собирательное название четырёх биологически активных соединений, имеющих в своём составе кобальт. Наиболее часто витамин В₁₂ поступает в организм в форме цианокобаламина, реже – гидроксокобаламина. Данный витамин является важным и незаменимым компонентом метаболизма, он поступает в организм только алиментарным путем: В₁₂ содержится в мясных и молочных продуктах, рыбе, яйцах. К плоду во время беременности витамин В₁₂ поступает трансплацентарно и накапливается в печени. Полученных во внутриутробном периоде запасов новорожденному может хватить на несколько месяцев жизни, однако при определённых обстоятельствах может развиваться его дефицит [1, 2]. В группе риска по дефициту витамина В₁₂ относятся дети, рождённые от матерей с анемией, а также матерей на строгой вегетарианской диете, с генетическими заболеваниями, гельминтозами [3]. К основным причинам В₁₂-дефицита относят следующие: недостаточное поступление витамина с пищей, снижение его всасывания в подвздошной кишке (мальабсорбция различного генеза, резекция подвздошной кишки), нарушения транспорта и метаболизма витамина В₁₂ (атрофический гастрит, гастрэктомия), повышенное потребление витамина В₁₂ (гельминтозы). Показана также роль наследственной предрасположенности к развитию дефицита витамина В₁₂ в результате снижения секреции фактора Кастла (врождённые нарушения метаболизма, включая врождённую оротатацидурию, синдром Леша-Нихена и тиаминзависимую мегалобластную анемию). Витамин В₁₂ участвует в синтезе нуклеиновых кислот гемопоэтических клеток, что обеспечивает нормальное созревание клеток крови в красном костном мозге. Также он является коферментом в реакции превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, который в свою очередь необходим для жирового и белкового обмена, синтеза гемоглобина, миелинизации нервных волокон [1, 4]. Патологии, развивающиеся при дефиците витамина В₁₂, затрагивают практически все органы и системы, а их характер и тяжесть зависят не только от длительности и степени выраженности дефицита, но и от наличия дополнительных факторов [5]. Клинические проявления дефицита В₁₂ различной этиологии в целом сходны и включают в себя мегалобластную анемию, поражение желудочно-кишечного тракта (как следствие, нарушения питания и дистрофию) и нервной системы. Мегалобластная анемия является редкой патологией в детском возрасте, а статистические данные о её распространённости отсутствуют. К характерным признакам этой анемии относят – наличие телец Жолли и колец Кебота в мазке крови и гиперхромия эритроцитов [1, 6]. Среди неврологических проявлений у детей описаны апатия, атаксия, сонливость, судороги, утрата ранее приобретённых

навыков, у детей раннего возраста – задержка психомоторного развития [4, 7]. В некоторых исследованиях отмечено, что поздние диагностика и начало терапии дефицита витамина В₁₂ могут привести к необратимым неврологическим изменениям [2, 8].

Описание клинического случая

Мальчик в возрасте 1 года поступил в 3 педиатрическое отделение ГБУЗ «Областная детская клиническая больница» («ОДКБ») города Великий Новгород 29.07.2022 г. с жалобами: вялость, снижение аппетита, бледность кожных покровов, задержку в психомоторном развитии.

Из анамнеза жизни: ребенок от 6-й по счёту беременности, протекавшей на фоне анемии в течение всего срока, препараты железа не получала. У матери в анамнезе 2 медицинских аборта. Роды 4-е, срочные, самостоятельные. Вес ребёнка при рождении – 3620 г, длина тела – 53 см. В периоде новорожденности – кефалогематома правой теменной области. Ребёнок на естественном вскармливании с рождения, со слов матери прикорм вводился с 6 месяцев: каши, овощные и фруктовые пюре, мясо. При введении прикорма поначалу ребенок ел охотно, со временем – отказ от пищи (выплевывал или длительно удерживал еду во рту). Последний месяц до настоящей госпитализации находился исключительно на грудном вскармливании. Весовые прибавки до 9 месяцев удовлетворительные, далее ребёнок в весе убавлял. Психомоторное развитие: голову удерживает с 3-х месяцев, переворачивается с 4-х, сидит с 7-ми месяцев, ползает с 9-ти, с 10-ти месяцев ходил вдоль опоры, в настоящее время не ходит. Проводилась профилактика рахита колекациферолом по 500 международных единиц ежедневно. Аллергических реакций в анамнезе не отмечалось. Наследственность, со слов матери, неотягощена. В 6 месяцев ребёнок упал с кровати вниз головой, по утверждению матери, был осмотрен педиатром, дополнительное обследование не проводилось. В начале июля 2022 года у ребёнка отмечалась гиперемия и отёк в области мошонки и полового члена. С подозрением на фимоз ребёнок был направлен в Областную детскую клиническую больницу. В ходе обследования фимоз исключён, а имеющиеся изменения мягких тканей были расценены как грибковая инфекция. Была проведена пробная терапия клотримазолом местно, отёк и гиперемия купированы. Ребёнок вакцинирован от туберкулеза в родильном доме, вирусного гепатита В трёхкратно, от кори, дифтерии, столбняка и полиомиелита – трёхкратно, от пневмококковой и гемофильной инфекции дважды. Контакты ребёнка с инфекционными больными не выявлены.

Настоящее заболевание развивалось постепенно. Известно, что 23.06.2022 в выполненном амбулаторно клиническом анализе крови была выявлена нормохромная анемия легкой степени: уровень гемоглобина – 108 г/л, эритроциты – $2,79 \times 10^{12}$ клеток/л. Лечения не получал. В конце июля 2022 года у ребенка отмечалось однократное повышение температуры тела до 38.5°C, далее

с 20.07.2022 – гипертермия до 39.5°C без сопутствующих катаральных явлений, с 21.07.2022 – мелкая сыпь на коже предплечий. Амбулаторно получал интерферон альфа 2b ректально и антибактериальную терапию: амоксициллин+клавулановая кислота курсом 5 дней в возрастной дозировке. На фоне проводимой терапии лихорадка купирована, сыпь без динамики. В динамике анемия с нарастанием, развилась панцитопения: в клиническом анализе крови от 21.07.2022 гемоглобин – 73 г/л, эритропения – $1,96 \times 10^{12}$ клеток/л, гематокрит – 20,8%, лейкопения – $4,0 \times 10^9$ клеток/л, тромбоцитопения – 106×10^9 клеток/л, также увеличена скорость оседания эритроцитов (СОЭ) до 17 мм/ч. В копрограмме от 21.07.2022 обнаружены лейкоциты в количестве 20-30 клеток в поле зрения. Участковым педиатром ребёнок был направлен на госпитализацию в стационар.

Общее состояние при поступлении расценено как тяжелое. Ребёнок в сознании, неактивный, безэмоциональный, интереса к игрушкам не проявляет, взгляд отстранённый. На осмотр реакция негативная. Температура тела 37.2°C. Сосет грудь матери охотно, не срыгивает, по результатам контрольного взвешивания высасывает по 20-30 мл грудного молока в кормление. К бутылочке со смесью не присасывается, прикорм не ест. Кожные покровы с выраженной бледностью, на коже предплечий мелкие, неяркие, множественные петехиальные высыпания. В области мошонки и полового члена яркая гиперемия с шелушением и мокнутием. Видимые слизистые влажные, бледно-розовые. В ротоглотке умеренная гиперемия небных дужек, налётов нет. Носовое дыхание свободное. Большой родничок закрыт. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Менингеальные симптомы отрицательные. Телосложение правильное, пониженного питания. Вес – 9300 г, рост – 76 см. Физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное. Грубая задержка психомоторного развития: голову удерживает, ползает, самостоятельно сидит, не ходит, в игрушки играет нечасто, за предметами следит, со слов матери не улыбается (однократно отмечала улыбку и смех у ребенка в марте 2022 года). Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 134 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 28 в минуту. Дыхание в лёгких пуэрильное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет, перкуторно звук легочный. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, не вздут, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Стул со слов кашицеобразный, зелёного цвета. Мочеиспускание свободное.

При поступлении в клиническом анализе крови наблюдалась картина тяжёлой нормохромной анемии (гемоглобин – 66 г/л, эритроциты – $1,77 \times 10^{12}$ клеток/л, цветовой показатель – 1,1, гематокрит – 18,5%), панцитопении (тромбоциты – 183×10^9 клеток/л, лейкоциты – $4,8 \times 10^9$ клеток/л). В приёмном отделении ребёнок осмотрен реаниматологом, гематологом. Было рекомендовано провести исследование на содержание витамина В₁₂ в крови до решения вопроса о необходимости гемотрансфузии. Определение уровня кобаламина в сыворотке

крови в настоящее время является первичным методом обследования пациентов с подозрением на дефицит витамина B₁₂ [5].

Данные лабораторных исследований представлены далее. Иммунохроматографический экспресс-тест на SARS-nCoV-2 от 29.07.2022 отрицательный. В клиническом анализе крови от 30.07.2022 – нормохромная анемия тяжёлой степени (гемоглобин – 65 г/л, эритропения – $1,86 \times 10^{12}$ клеток/л, цветовой показатель – 1,05, гематокрит – 19,2%), пойкилоцитоз, анизоцитоз, тромбоциты по Фонио – 111×10^9 клеток/л, СОЭ 5 мм/ч, лейкоциты – $6,1 \times 10^9$ клеток/л, относительная нейтропения (сегментоядерные нейтрофилы – 10%), относительный лимфоцитоз – 90%, ретикулоциты – 10 промилле. В анализе мочи от 30.07.2022 – протеинурия 0,3 г/л, ацетонурия 1,5 ммоль/л, лейкоцитурия – 12-13 клеток в поле зрения, обнаружен мицелий дрожжевых грибов, слизь, незначительная бактериурия. В биохимическом анализе крови от 30.07.2022 – глюкоза 4,7 ммоль/л, общий белок 62 г/л, умеренная гипербилирубинемия – общий билирубин 34,3 мкмоль/л, креатинин 42,1 мкмоль/л, холестерин 3,4 ммоль/л, мочевины 3 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 34 ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 8 ед/л, калий 4,6 ммоль/л, натрий 139 ммоль/л, кальций ионизированный 1,18 ммоль/л, хлор 112 ммоль/л, мочевая кислота – 458,0 мкмоль/л, С-реактивный белок (С-РБ) отрицательный. Уровень сывороточного железа от 30.07.2022 повышен – 33,0 мкмоль/л.

По результатам обследования повторно консультирован гематологом, выставлен клинический диагноз: Мегалобластная макроцитарная анемия тяжёлой степени. Ребёнку показана пункция костного мозга с анестезиологическим пособием.

02.08.2022 проведена пункция костного мозга под общим наркозом, исследование пунктата: мегалобластный тип кроветворения. В красном ряду преобладают крупные, незрелые клетки эритропоэза с круглыми ядрами с нежной сетчатой структурой распределения хроматина-мегалобласты. Отмечаются признаки дизэритропоэза: многоядерные клетки, межъядерные хроматиновые мостики. Гранулоцитарный ряд характеризуется гигантскими размерами миелоцитов, рыхлой структурой хроматина ядра.

Ребёнок кормился через назогастральный зонд по причине того, что самостоятельно не сосал из рожка, постепенно расширялся объем питания. С учётом недостаточного объёма перорального питания, проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами в объёме, необходимом для покрытия физиологической потребности в жидкости и нутриентах. Начата терапия: интерферон альфа2b ректально 2 раза в сутки (29.07.2022-18.08.2022), далее 1 раз в сутки 3 раза в неделю с 18.08.2022, 30.07.2022 проведена гемотрансфузия эритроцитарной массой по фенотипу из расчёта 15 мл/кг – без осложнений, флуконазол внутрь (01.08.2022-08.08.2022), клотримазолом и водным раствором метиленового синего 1% местно на область опрелостей.

В дальнейшем получены результаты дополнительных лабораторных исследований: в биохимическом анализе крови от 30.07.22 лактатдегидрогеназа резко повышена – 3191 ед/л, уровень фолиевой кислоты в норме – 13,5 нг/мл, ферритин повышен – 161,7 нг/мл, уровень витамина В12 снижен – 100 пг/мл. В копрограмме от 01.08.2022 обнаружены нейтральный жир и дрожжевые грибки в большом количестве, яйца глист не обнаружены. Активность трипсина в кале от 03.08.2022 нормальная – в разведении 1:32. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружены нуклеиновые кислоты цитомегаловируса (ЦМВ) в крови, моче и слюне. Иммуноферментный анализ (ИФА) крови на антитела к ЦМВ от 06.08.2022: обнаружены IgG, IgM, avidность – 30%. Обнаружены IgG к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов. Исключены следующие инфекции: вирус иммунодефицита человека, вирус Эпштейна-Барра, хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, токсоплазмоз, гельминтозы (токсокароз, описторхоз, трихинеллез, эхинококкоз, лямблиоз).

В связи с выявленным дефицитом витамина В₁₂ в терапию добавлен цианокобаламин по 50 мкг внутримышечно ежедневно 02.08.2022-11.08.2022, с 12.08.2022 – дважды в неделю. С учётом острого течения ЦМВ-инфекции назначена этиотропная терапия иммуноглобулином человека против цитомегаловирусной инфекции в виде внутривенных капельных инфузий из расчёта 1 мл/кг/сутки №6 каждые 48 часов (10.08.2022–20.08.2022).

Были проведены инструментальные исследования: по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек по cito – признаки спленомегалии. Нейросонография (транстемпорально) – на доступных осмотрах участках структурной патологии не выявлено. Электрокардиографическое заключение от 30.07.2022: Синусовый ритм, ЧСС – 136 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца. На рентгенограмме органов грудной полости – без очаговых и инфильтративных изменений, усиление легочного рисунка с перибронхиальными и периваскулярными изменениями.

Ребёнок в отделении консультирован неврологом: выставлен диагноз – энцефалопатия неуточненная, задержка психоречевого развития; рекомендовано: компьютерная томография головного мозга под наркозом, энцефалография, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий и сосудов головы, консультация логопеда. По рекомендации невролога проконсультирован логопедом: диагноз – нарушение функции сосания, даны рекомендации по подготовке к процессу кормления. Осмотрен офтальмологом – патологии со стороны органа зрения не выявлено.

С 31.07.2022 по 03.08.2022 отмечалась лихорадка до фебрильных цифр без сопутствующих катаральных симптомов, температура тела нормализовалась на фоне проводимой противовирусной терапии интерфероном альфа 2b ректально. С 09.08.2022 – вновь фебрильная лихорадка, купированная медикаментозно.

Дальнейшая коррекция этиотропной терапии производилась по мере

получения и с учётом результатов бактериологических посевов. В посеве мочи от 01.08.2022 – рост 1×10^5 КОЕ *Escherichia coli* ESBL. В повторном посеве мочи, собранной мочевым катетером от 08.08.22 – рост 5×10^3 КОЕ *Escherichia coli*, чувствительной к цефоперазону, нитрофурантоину. В посеве кала от 01.08.2022 – рост *Staphylococcus aureus* 1×10^5 КОЕ. Посев крови от 05.08.2022 стерильный. 15.08.2022–22.08.2022 ребёнок получил курс антибактериальной терапии – цефоперазон/сульбактам внутримышечно по 360 мг 2 раза в сутки, а также стафилококковый бактериофаг внутрь курсом 7 дней.

На фоне проведенной терапии общее состояние ребенка улучшилось, катаральные явления и гипертермический синдром купированы, лабораторные показатели со значительной положительной динамикой. В клиническом анализе крови от 22.08.2022 уровень гемоглобина нормализовался – 114 г/л, число эритроцитов – $3,97 \times 10^{12}$ клеток/л, обнаружены эхиноциты, каплевидные эритроцитарные тельца Жолли, что может свидетельствовать о ранее присутствовавшем мегалобластном типе кроветворения, прочие показатели гемограммы – в пределах нормы. В анализе мочи от 23.08.2022 сохранялась незначительная бактериурия. Биохимический анализ крови от 22.08.2022 – без признаков патологии (глюкоза 5 ммоль/л, общий белок 65 г/л, холестерин 4,4 ммоль/л, АСТ 35 ед/л, АЛТ 14 ед/л, С-РБ отрицательный).

За время госпитализации мальчик стал самостоятельно активно сосать гипоаллергенную смесь в полном объёме (по 200 мл в кормление), начаты прикормы: каша и мясо-овощное пюре. Весовая кривая восходящая (весовая прибавка за 26 дней в стационаре – 1170 г), (вес 10470, рост 78 см). Хорошая динамика отмечалась и в психомоторном развитии ребёнка: ко дню выписки он удерживает голову, ползает, самостоятельно сидит, самостоятельно встает у опоры и ходит вдоль нее, следит за предметами, проявляет интерес к окружающим и игрушкам, улыбается. Выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра с клиническим диагнозом: Генерализованная цитомегаловирусная инфекция с поражением нервной и мочевыделительной систем, слюнных желез. В₁₂-дефицитная мегалобластная макроцитарная анемия тяжёлой степени. Легкая белково-энергетическая недостаточность, дистрофия по типу гипотрофии I степени (дефицит массы тела – 13,6%). Грубая задержка психомоторного, психического и речевого развития. Нарушение функции сосания. Эритематозная опрелость грибковой этиологии. Стафилококковое поражение кишечника.

При выписке было рекомендовано:

- наблюдение педиатром, неврологом, гематологом, инфекционистом;
- отвод от вакцинации на 6 месяцев, далее с разрешения гематолога;
- кормление адаптированной гипоаллергенной смесью по 210 мл 3 раза в сутки, безмолочная каша, разведённая на смеси – по 180 мл 2 раз в сутки,

овощное пюре с мясом с дальнейшим расширением рациона;

- колекальциферол по 1000 МЕ 1 раз в сутки – ежедневно, длительно;
- Интерферон альфа 2b 150000 МЕ ректально 1 раз в сутки на ночь 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница) – длительно (по необходимости до 6 месяцев);
- контроль активности цитомегаловирусной инфекции через 1, 3, 6 месяцев, через 1 год амбулаторно (ПЦР крови, мочи, слюны количественным методом), ИФА крови (IgG, IgM с определением авидности);
- по результатам обследования на ЦМВ-инфекцию консультация инфекциониста;
- Цианокобаламин (500 мкг/1 мл) внутримышечно по 0,1 мл (50 мкг) 1 раз в неделю - 1 месяц, далее 1 раз в 3 месяца;
- консультация гематолога амбулаторно через 6 месяцев;
- контроль клинического анализа крови 1 раз в месяц в течение 6 месяцев;
- контроль анализа мочи амбулаторно;
- УЗИ сердца амбулаторно;
- контроль бактериологического посева кала на стафилококк амбулаторно.

Заключение

Таким образом, у ребёнка имела место В₁₂-дефицитная мегалобластная макроцитарная анемия тяжёлой степени в сочетании с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией, приведшей к поражению нервной системы с развитием темпового неврологического дефицита, развитию белково-энергетической недостаточности. На фоне проведенной комплексной терапии отмечена положительная клиническая и лабораторная динамика. Несмотря на тяжесть клинического состояния, своевременная постановка диагноза и начало терапии позволили реализовать широкие адаптационно-компенсаторные резервы организма ребенка и восстановить утраченные ранее навыки.

Список литературы

1. Вдовиченко В. П., Бронская Г. М., Борисенок О. А., Коршак Т. А. Факторы риска развития дефицита витамина В₁₂ и его последствия // Медицинские новости. 2019. 8(299). 13-18.
2. Бархатов М. В., Фалалеева С. О., Шишкина Е. В., Денисова Ю. Е., Борисова Е. В., Красицкий А. И., Макаревская Н. Ю. Пароксизмальные нарушения у детей при заместительной терапии витамином В₁₂ // Русский журнал детской неврологии. 2017. 12(4). 43-49. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-43-49
3. Dror D. K., Allen L. H. Effect of vitamin B₁₂ deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms // Nutrition Reviews. 2008. 66(5). 250-255. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00031.x
4. Щугарева Л. М., Соколова Н. Е., Емельяненко А. А., Политова Ю. Г. Неврологические особенности в₁₂-дефицитной анемии у детей // Неврологический журнал. 2012. 17(1). 15-20.

5. Красновский А. Л., Григорьев С. П., Алёхина Р. М., Ежова И. С., Золкина И. В., Лошкарёва Е. О. Современные возможности диагностики и лечения дефицита витамина В12 // Клиницист. 2016. 10(3). 15-25. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-15-25

6. Аргунова Е. Ф., Кондратьева С. А., Ядреева О. В., Протопопова Н. Н. Мегалобластные анемии у детей // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М. К. Аммосова. 2018. 3(12). 12-16. DOI: 10.25587/SVFU.2018.3(13).18850

7. Kashyape S. S., Kashyape P. S., Kakade G. M. Megaloblastic anemia in a child with central nervous system manifestation // The Indian Journal of Pediatrics Indian. 2006. 73(1). 109-110. DOI: 10.1007/BF02758280

8. Katar S., Nuri O. M., Yaramis A., Ecer S. Nutritional megaloblastic anemia in young Turkish children is associated with vitamin B12 deficiency and psychomotor retardation // Journal of Pediatric Hematology/oncology. 2006. 28(9). 559-562. DOI: 10.1097/01.mph.0000212958.89091.c0

References

1. Vdovichenko V. P., Bronskaya G. M., Borisenko O. A., Korshak T. A. Faktory riska razvitiya deficita vitamina V12 i ego posledstviya [Risk factors for vitamin B12 deficiency and its consequences] // Meditsinskie Novosti. 2019. 8(299). 13-18.

2. Barkhatov M. V., Falaleeva S. O., Shishkina E. V., Denisova Yu. E., Borisova E. V., Krasitsky A. I., Makarevskaya N. Yu. Paroksizmal'nye narusheniya u detej pri zamestitel'noj terapii vitaminom B12 [Paroxysmal disorders in children with vitamin B12 replacement therapy] // Russian Journal of Child Neurology. 2017. 12(4). 43-49. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-43-49

3. Dror D. K., Allen L. H. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms // Nutrition Reviews. 2008. 66(5). 250-255. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00031.x

4. Shchugareva L. M., Sokolova N. E., Omelianenko A. A., Politova Yu. G. Nevrologicheskie osobennosti b 12-deficitnoj anemii u detej [Neurological features of b12-deficient anemia in children] // The Neurological Journal. 2012. 17(1). 15-20.

5. Krasnovsky A. L., Grigoriev S. P., Alyokhina R. M., Ezhova I. S., Zolkina I. V., Loshkareva E. O. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya deficita vitamina B12 [Modern possibilities of diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency] // The Clinician. 2016. 10(3). 15-25. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-15-25

6. Argunova E. F., Kondratieva S. A., Andreeva O. V., Protopopova N. N. Megaloblastnye anemii u detej [Megaloblastic anemia in children] // Vestnik of the Northeastern Federal University named after M. K. Ammosov. 2018. 3(12). 12-16. DOI: 10.25587/SVFU.2018.3(13).18850

7. Kashyape S. S., Kashyape P. S., Kakade G. M. Megaloblastic anemia in a child with central nervous system manifestation // The Indian Journal of Pediatrics Indian. 2006. 73(1). 109-110. DOI: 10.1007/BF02758280

8. Katar S., Nuri O. M., Yaramis A., Ecer S. Nutritional megaloblastic anemia in young Turkish children is associated with vitamin B12 deficiency and psychomotor retardation // Journal of Pediatric Hematology/oncology. 2006. 28(9). 559-562. DOI: 10.1097/01.mph.0000212958.89091.c0

Информация об авторах

Ларина Наталья Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент, и.о. заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0005-5288-9088, Natalya.Larina@novsu.ru

Павлова Клавдия Николаевна — заведующая отделением, старший преподаватель, ГБОУЗ «Областная детская клиническая больница», Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0009-0004-6730-6669, yaksonchik@yandex.ru

Наумова Елена Владимировна — врач, старший преподаватель, ГБОУЗ «Областная детская клиническая больница», Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0009-0003-2000-042X, elena.nova90@mail.ru

Балашова Александра Дмитриевна — ординатор, врач-стажер, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0009-0000-5302-2252, a.balashova97@gmail.com

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 618.7-002

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).322-337

ГРНТИ 76.29.48

Специальность ВАК 3.3.8; 3.1.33

Научная статья

НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ШВОВ ПОСЛЕ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Старикова Д. В.¹, Богачева Н. В.¹, Зайцева Е. Г.²

¹Кировский государственный медицинский университет Минздрава России (Киров, Россия)

²ООО «Медицинский центр «За Рождение» (Киров, Россия)

Аннотация В статье рассмотрена проблема несостоятельности швов после кесарева сечения. Статистика роста родоразрешения при помощи кесарева сечения во многих странах обосновывает актуализацию рассмотрения проблемы формирования возможных осложнений у женщин с оперированной маткой, в том числе, с в виде несостоятельности послеоперационных швов. Основу данного обзора составляют данные 46 научных работ по исследуемой теме. В статье рассмотрены два варианта несостоятельности послеоперационных швов – на матке и на брюшной стенке. Раскрыто понятие, что представляет собой несостоятельность швов на матке. Представлена существующая в настоящее время классификация несостоятельности швов на матке после кесарева сечения. В качестве второго варианта осложнения, так называемой раневой инфекции, описана несостоятельность швов на брюшной стенке. Рассмотрена классификация раневой инфекции послеоперационного шва по этиологическому агенту, вызвавшему осложнение. Представлен анализ научных данных, обосновывающих факторы риска развития послеоперационных осложнений в виде несостоятельности швов на матке и передней брюшной стенке. Проанализированы подходы к диагностике женщин с данной патологией. Представлен вариант решения проблемы уменьшения риска развития послеоперационных осложнений у женщин после кесарева сечения в виде разработки компьютерной программы навигационной маршрутизации скрининга и диагностики пациенток, нуждающихся в абдоминальном родоразрешении.

Ключевые слова: кесарево сечение, несостоятельность швов на матке, несостоятельность швов на брюшной стенке, инфекция хирургической акушерской раны, микробное загрязнение

Для цитирования: Старикова Д. В., Богачева Н. В., Зайцева Е. Г. Несостоятельность швов после абдоминального родоразрешения: проблемы и решения (обзор литературы) // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 322-337. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).322-337

Research Article

SUTURE FAILURE AFTER ABDOMINAL DELIVERY: PROBLEMS AND SOLUTIONS (LITERATURE REVIEW)

Starikova D. V.¹, Bogacheva N. V.¹, Zaitseva E. G.²

¹Kirov State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Kirov, Russia)

²LLC "Medical center "Za Rozhdeniye" (Kirov, Russia)

Abstract In many countries, there has recently been an increase in the frequency of cesarean section (C-section). In developed countries, the C-section rate has reached 30%; in Russia, it varies from 3 to 47,4%. Recent studies have also shown an increase in postoperative complications associated with C-section. This research aims to assess the disclosure of the problem of suture (scar) failure after C-section and to investigate the role of common clinical risk factors and laboratory markers in the development of suture failure associated with C-sections. This study expands our understanding of the actual diagnostics of this pathology. The authors introduce a variant of solving the problem of reducing the risk of postoperative

complications in women after C-sections in the form of developing a computer program for predicting the development of this pathology.

Keywords: cesarean section, uterine suture failure, abdominal wall suture failure, surgical obstetric wound infection, microbial contamination

For citation: Starikova D. V., Bogacheva N. V., Zaitseva E. G. Suture failure after abdominal delivery: problems and solutions (literature review) // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 322-337. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).322-337

Введение

В настоящее время кесарево сечение является самой востребованной операцией среди абдоминальных операций во всём мире. Частота абдоминального родоразрешения в России варьирует от 3 % до 47,4 %. Такой разброс цифр можно объяснить различными возможностями акушерского стационара [1]. Статистика роста родоразрешения при помощи кесарева сечения обосновывает актуализацию рассмотрения проблемы формирования возможных осложнений у женщин с оперированной маткой, среди которых несостоятельность послеоперационных швов на матке и на брюшной стенке.

Основная часть

Большое внимание уделяется изучению этиологических причин развития послеоперационных осложнений после кесарева сечения. Так например, по данным Т. Е. Белокрыничкой и соавторов, возможные гинекологические осложнения в виде несостоятельности послеоперационных швов на матке развиваются у 30,6% пациенток в течение первого года после абдоминального родоразрешения. Среди них, по данным магнитно-резонансной диагностики, деформация передней стенки матки в виде ниши глубиной более 4 мм определяется у 47,5% женщин [2]. Исследования, проведенные S. Sen с соавторами, показали, что частота выявления несостоятельных рубцов на матке составляет 2,82% [3].

Основным инструментальным методом диагностики оценки состояния рубца на матке после кесарева сечения, по мнению Н. А. Щукиной с соавторами, является ультразвуковой метод с одновременной оценкой кровотока [4].

Клинообразное кистозное или гипоехогенное включение в рубце впервые описано при гистеросальпингографии в 1961 году, при трансабдоминальной сонографии в 1982 году и трансвагинальной сонографии в 1990 году. Ещё в 1962 году L. S. Poidevin провёл гистерографическое обследование у 43 женщин через шесть месяцев после кесарева сечения [5]. Им были описаны небольшие клиновидные морфологические «дефекты» у 62,8% пациенток, которые, по его мнению, были признаками «исцеления» и безопасности для самопроизвольных родов в будущем. Он также предположил, что до гистерографии необходимо шестимесячное ожидание, поскольку более раннее исследование может выявить отсутствие деформации вследствие отека раны. Этот факт подтверждён Sparic R. и соавторами 35 лет спустя [6]. A. Eller с соавторами исследовали период заживления

миометрия после кесарева сечения с использованием магнитно-резонансной томографии [7] и пришли к выводу, что формирование мышечного рубца занимает не менее трёх месяцев. Полная инволюция, а также восстановление зональной анатомии, по их мнению, развиваются по прошествии 6 месяцев. На более позднем этапе термин дефект миометрия был заменен на термин «ниша». Данные авторы, используя ультразвук, описали «нишу» как треугольную «безэховую» область на предполагаемом участке рубца. По мнению J. Jastrow и других, клинически важным представляется измерение остаточной толщины миометрия [8]. Данные исследователи пришли к выводу, что существует тесная связь между меньшими величинами остаточной толщины миометрия во время беременности и риском осложнений у беременных с рубцом на матке, предполагая, что остаточная толщина миометрия, оценённая с помощью сонографии, может служить предиктором разрыва матки.

Занимаясь данной проблемой, О. Наджи и соавторы оценили взаимосвязь между последовательными измерениями остаточной толщины миометрия во время беременности и толщиной рубца после кесарева сечения [9]. Рубец во время кесарева сечения был классифицирован ими как прозрачный (сероза), тонкий (в месте старого рубца пальпировался дефект) и толстый (дефект не пальпировался). Толстый рубец выявлен при кесаревом сечении у 46% беременных, тонкий рубец у 31%, прозрачный рубец у 23%. Ни одно из трёх измерений самого рубца, сделанных в каждом триместре, не было связано с толщиной рубца во время повторного кесарева сечения. В значительной степени с толщиной рубца при повторном кесаревом сечении была связана только остаточная толщина миометрия (или толщина сохранного миометрия), измеренная и зафиксированная во II и III триместрах. Во II триместре она составила в среднем 3,47 мм в толстых рубцах, 2,35 мм в тонких рубцах и 1,9 мм в прозрачных рубцах. Такая же тенденция наблюдалась в III триместре, со средним значением 2,94 мм, 1,92 мм и 1,53 мм соответственно. Авторы полагают, что толщина сохранного миометрия при измерении во II и III триместрах верно предсказывает толщину рубца при родоразрешении, и данный ультразвуковой маркер может быть потенциально использован в качестве важного прогностического инструмента для оценки рубцов, особенно в исследованиях возможности вагинальных родов. О. Naji с соавторами также доказали, что толщина рубца после кесарева сечения изменяется на протяжении всей беременности и разрыв рубца связан с меньшей остаточной толщиной миометрия и большим её снижением во время беременности. Авторы считают критическим значением безопасной толщины нижнего сегмента 2,5 мм [10].

Беременность у женщин с рубцом на матке связана с высоким риском развития акушерских патологий. Данное высказывание подтверждает В. В. Рыжков и другие [11, 12]. По их мнению, женщины с рубцом на матке гораздо чаще подвержены развитию угрозы самопроизвольного выкидыша (38,5%), угрозы

преждевременных родов (45,4%), плацентарной недостаточности (36,8%), сочетанной хронической гипоксии плода и задержки его роста (12,1%). У новорожденных в 2 раза чаще встречаются гипоксически-ишемические поражения ЦНС, в 3-3,5 раза чаще – гипотрофия и признаки морфофункциональной незрелости, более чем в 2 раза – симптомы дезадаптации.

Аналогичные данные приводит И. В. Бычков с соавторами: течение беременности у пациенток с рубцом на матке часто осложняется угрозой преждевременных родов, внутриутробная гипоксия плода, фетоплацентарная недостаточность, аномалии прикрепления и расположения плаценты и риск разрыва матки независимо от срока гестации [13, 14]. Д. Р. Меджидова в качестве осложнений несостоятельности шва на матке приводит примеры таких осложнений как угроза прерывания беременности в 35,1%, формирование плацентарной недостаточности в 26,2% случаев [15].

При несостоятельности швов на матке повторное кесарево сечение повышает риск интраоперационных осложнений в 5 раз по сравнению с первым абдоминальным родоразрешением, частоту послеродовых осложнений в 2 раза. По сведениям L. Thurn и других, частота интраоперационных осложнений при повторном кесаревом сечении составила 17,8%, из них патологическая кровопотеря возникала в 9,9 %, осложнения анестезии в 3,9 %, ранение мочевого пузыря в 1,9%, перевязка мочеточника в 0,9%, ранение кишечника в 0,9%; частота послеоперационных осложнений в 20,7% случаев [16]. В структуре послеоперационных осложнений более половины случаев инфекционного генеза: эндометрит развивается в 11,8%, нагноение и расхождение шва на передней брюшной стенке – в 2,9%, перитонит – в 0,9%, динамическая кишечная непроходимость и парез кишечника – в 4,9% случаев. М. П. Евсеева с соавторами выявили, что при повторном кесаревом сечении несостоятельность рубца на матке у 28,3% родильниц, плацентацию в области рубца у 9,2% родильниц. Выраженный спаечный процесс имел место у 52,5% пациенток, что удлиняло время извлечения плода, общую продолжительность операции, приводило к увеличению кровопотери [17]. Актуальная проблема – аномальные прикрепления и инвазии плаценты у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения. Исследование L. Thurn выявило растущую распространенность аномальных прикреплений и инвазий плаценты в связи с увеличением количества предыдущих кесаревых сечений и проблемы несостоятельности шва на матке [18].

Одним из серьезных осложнений несостоятельности шва на матке является разрыв матки. Наиболее значимым прогностическим критерием развития разрыва матки является оценка толщины нижнего сегмента матки в 3 триместре беременности и истончение миометрия до 3 мм [19, 20].

Наличие или отсутствие несостоятельности швов на матке, как правило, сложно установить на дооперационном этапе или раннем послеоперационном, так

как ультразвуковая диагностика обладает низкой информативностью. В связи с этим, термин «расхождение швов на матке» относится скорее к хирургическому диагнозу во время повторной операции [18].

Также, несостоятельность швов может развиваться на брюшной стенке. Данная патология имеет абсолютно другую этиологию и развивается как раневая инфекция. Раневая инфекция – инфекционный процесс, возникший в ране вследствие контаминации её условно-патогенной микрофлорой и недостаточности развития местных, а также общих реакций иммунной системы женщины [19, 20]. Тяжесть раневой инфекции на передней брюшной стенке, а в последствии и развитие несостоятельности швов на передней брюшной стенке зависит от исходного состояния здоровья.

В соответствии с МКБ-10 несостоятельность швов на передней брюшной стенке может развиваться как результат инфицирования в процессе оперативного вмешательства (инфекция хирургической акушерской раны – МКБ О86.0 или как следствие микробной контаминации раны при формировании самого шва (другие уточненные послеродовые инфекции – МКБ О86.8) [21].

Частота встречаемости инфекционных осложнений швов на передней брюшной стенке после кесарева сечения достигает 43%. При этом инфицирование раны является причиной осложнения послеоперационного шва в 20% случаев [19, 20].

Раневой процесс в области передней брюшной стенки проходит в три фазы:

- 1) расплавление некротизированных тканей и очищение раны;
- 2) регенерация (образование грануляционной ткани);
- 3) рубцевание.

В каждой из этих фаз возможно развитие раневой инфекции. Воспалительному процессу в области послеоперационной раны могут подвергаться различные ткани. Чаще всего это кожа и подкожная клетчатка. Значительно реже инфекция распространяется на подлежащие ткани – апоневроз, мышцы [19, 20].

В основе наиболее часто используемой классификации раневой инфекции послеоперационного шва лежит классификация по этиологическому агенту, вызвавшему осложнение. Выделяют стафилококковую, стрептококковую, грамотрицательную и анаэробную раневую инфекцию. Также существует классификация по степени поражения шва – это ограниченный очаг инфекции и обширный гнойный очаг, осложнившийся сепсисом [22, 23].

При нагноении раны передней брюшной стенки после кесарева сечения, если процесс своевременно не остановить, возможен переход гнойного воспаления в забрюшинное пространство и брюшную полость с генерализацией инфекции. Одним из грозных осложнений раневой инфекции послеоперационного шва на передней брюшной стенке является послеродовый перитонит. Частота перитонита после кесарева сечения варьирует от 0,1% до 1,5% [24].

После выполнения кесарева сечения создаются условия для активации условно-патогенной микрофлоры, что способствует развитию гнойно-воспалительных осложнений [2, 25]. Характерной особенностью послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний являются их полимикробная этиология и быстро формирующаяся антибиотикорезистентность.

Общими факторами риска развития послеоперационных осложнений после кесарева сечения, в том числе несостоятельности швов на матке и передней брюшной стенке, являются фоновые хронические заболевания, такие как заболевания органов дыхания (67,2%), органов пищеварения (74,2%), органов мочевого выделения (57,3%), эндокринной системы (17%). Опасности развития гнойно-септических осложнений, плохо поддающихся лечению, подвержены женщины с гематологическими нарушениями (60%–62%) и нарушением жирового обмена (22% – 24%) [25–27].

Со стороны акушерской патологии в группе риска по гнойно-септическим осложнениям находятся повторно беременные (64%), имеющие в анамнезе медицинские и самопроизвольные аборты (66%), затяжное течение родов (76%), наличие тяжёлой преэклампсии (22%). Если рассматривать гинекологические заболевания, то в группу риска входят женщины с воспалительными заболеваниями женской половой сферы (10%–14%), выявленными во время беременности инфекциями, передающимися половым путём (19%–28%) [28–31].

Учитывая многообразие предрасполагающих факторов к развитию гнойно-септических осложнений после кесарева сечения возникает вопрос о правильной тактике при ведении данной категории женщин. В нашей стране ведение женщин с послеоперационными осложнениями, в том числе с несостоятельностью швов на матке или передней брюшной стенке после абдоминального родоразрешения, в стационарах регламентировано клиническими рекомендациями «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и послеродовом периоде», разработанными Российским обществом акушеров-гинекологов, а также клиническими рекомендациями «Септические осложнения в акушерстве», разработанными в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [32, 33].

Все клиничко-лабораторные и инструментальные исследования проводятся только в рамках данных клинических рекомендаций. Данные исследования негласно разделяются на простые или рутинные и сложные. Рутинные лабораторные исследования назначаются всем женщинам после кесарева сечения независимо от наличия присоединения гнойно-септических осложнений. Данные исследования направлены на оптимальные способы выявления рисков развития послеоперационных осложнений. К ним относятся такие как, измерение в динамике показателей общего анализа крови с целью выявления изменений в лейкоцитарном

звене, как маркера развития инфекционных осложнений; анемии, формирование которой влияет на общее состояние организма женщины и течение регенеративных процессов; нарушений в тромбоцитарном звене, при наличии в изменении которого необходимо выполнять гемостазиограмму для исключения ранней сепсис-индуцированной коагулопатии с целью предотвращения ДВС-синдрома. Кроме того, необходимо в динамике в крови определять количество воспалительных маркеров, а именно С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, фибриногена. При присоединении гнойно-септических осложнений после кесарева сечения уровень СРБ, который является неспецифическим маркером воспаления, повышается в течение 8 часов после операции и коррелирует с повышением температуры тела пациентки. Концентрация прокальцитонина от 0,5 нг/мл до 2 нг/мл требует проведения бактериологического посева крови на стерильность в динамике на фоне лечения. Также при наличии в анамнезе сопутствующих заболеваний, в динамике оценивают лабораторные показатели, характеризующие особенности течения конкретного заболевания. В качестве примера к данным лабораторным показателям следует отнести показатели, характеризующие развитие синдрома цитолиза (аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, лактатдегидрогеназу), синдрома холестаза (гамма-глутамилтранспептидазу, щелочную фосфатазу, прямой билирубин), синдрома печеночно-клеточной недостаточности (билирубин, альбумин, холестерол) [31–36].

У женщин, с выявленной предрасположенностью к развитию микробной контаминации послеоперационных швов, обоснованным является исследование биологического материала, взятого из влагалища и цервикального канала. Исследование биологического материала с целью определения возможного этиологического агента развития послеоперационных осложнений в лечебно-профилактических учреждениях проводят различными способами в зависимости от оснащённости лаборатории.

На современном этапе развития лабораторной диагностики альтернативой трудоёмкому и продолжительному стандартному бактериологическому методу стала массспектрометрия (MALDI-TOF-MS) [37, 38]. Для определения антибиотико-чувствительности на смену или в дополнение к стандартным методам с использованием дисков, пропитанных различными антимикробными препаратами, пришли современные бактериологические анализаторы, такие как «Vitek2 Compact» («BioMérieux», Франция), определение чувствительности на которых проводят с использованием карт «VITEK®2 GN» (идентификация ферментирующих и неферментирующих грамотрицательных бактерий), «VITEK®2 GP» (идентификация грамположительных бактерий), «VITEK®2 YST» (идентификация дрожжевых грибов и дрожжеподобных микроорганизмов), «VITEK®2 NH» (идентификация *Neisseria*, *Haemophilus* и других прихотливых грамотрицательных бактерий), «VITEK®2 ANC» (идентификация анаэробных и коринеформных бактерий) [28, 29]. Применение

современных бактериологических анализаторов позволяет более быстро определить видовую принадлежность микроорганизмов с одновременным анализом чувствительности их к антимикробным препаратам. При этом существует возможность оценки остаточной антимикробной активности для более точного расчёта концентрации вводимого антибиотика [39, 40].

В качестве альтернативы бактериологическому анализу для диагностики этиологических агентов возможных хирургических послеоперационных осложнений в настоящее время в гинекологической практике широко используют молекулярно-генетические и иммуноферментные тест-системы.

К лабораторным тестам, основанным на методах молекулярно-генетического анализа, относятся тест-системы «Фемофлор». Данные тест-системы позволяют своевременно проводить количественную оценку микробиоты урогенитального тракта женщин. Существуют различные варианты данной тест-системы, например, «Фемофлор-Скрин», «Фемофлор 8», «Фемофлор 16». Максимальный спектр идентифицируемых микроорганизмов представлен в тест системе «Фемофлор 16»: представителями нормофлоры (*Lactobacillus* spp.), факультативно-анаэробными микроорганизмами (*Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), облигатно-анаэробными микроорганизмами (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp., *Leptotrichia* spp., *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp., *Corinebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*).

Кроме тест-системы «Фемофлор» для диагностики микрофлоры влагалища используют новую тест-систему «Инбиофлор». Данная тест-система активно используется для контроля лечения кандидоза. В отличие от тест-системы «Фемофлор» более современная тест-система «Инбиофлор» позволяет выявить большой спектр грибов рода *Candida*: *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida famata*, *Candida guilliermondii* [41–44].

Среди иммуноферментных тест-систем на Российском рынке представлены иммуноферментные тест-системы для диагностики микоплазмоза («ВЕКТОР-БЕСТ», Россия), уреаплазмоза («ВЕКТОР-БЕСТ», Россия), трихомониаза («ВЕКТОР-БЕСТ», Россия), гарднереллеза («Лаборатория Имбиан», Россия), гонореи («Лаборатория Имбиан», Россия), TORCH-инфекций («Алкор Био», Россия, «Radim», Италия) [45].

Заключение

Несмотря на многогранность выполняемых лабораторных исследований, рост статистики послеоперационных осложнений продолжает беспокоить клиницистов. На сегодняшний день отсутствуют программы сопровождения и контроля данной категории пациенток. Также не реализован индивидуальный подход к назначению доз и схем антибиотикотерапии каждой пациентке. Одной из проблем

послеоперационного состояния женщин является стертая клиническая картина. Это обусловлено тем, что в соответствии с клиническими рекомендациями всем женщинам с показаниями к кесареву сечению проводят мощную антибиотикопрофилактику инфекционных осложнений. Данный подход используется в отношении всех женщин, без индивидуального учёта чувствительности к антимикробным препаратам. В таком случае, осложнения диагностируют несвоевременно, что не только усугубляет прогноз заболевания, но, в ряде случаев, приводит к развитию генерализованных форм инфекции.

В качестве решения проблемы развития гнойно-септических осложнений, можно предложить разработку компьютерной программы навигационной маршрутизации скрининга и диагностики пациенток, нуждающихся в абдоминальном родоразрешении, основанной на балльно-критериальной оценки значимых клинико-лабораторных показателей, обоснованных по результатам анализа ретроспективных и экспериментальных данных пациенток с несостоятельностью швов после кесарева сечения. При условии успешной реализации данной программы клиницистам представится возможность разделения всех пациенток с несостоятельностью швов на группы, исходя из различной степени риска развития гнойно-септических осложнений, для формирования тактики быстрого реагирования по составлению маршрута диагностических и лечебных мероприятий.

Благодарности

Работа поддержана грантом Российского научного фонда «УМНИК» №16-15-10314.

Список литературы

1. Савельева Г. М., Караганова Е. Я. Кесарево сечение // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015. 2. 53-60.
2. Белокриницкая Т. Е., Фролова Н. И. Профилактика септических осложнений в акушерстве: рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации и Всемирной организации здравоохранения 2015 г. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. 3. 79-84. DOI: 10.17116/rosakush201616379-84.
3. Sen S., Malik S., Salhan S. Ultrasonographic evaluation of lower uterine segment thickness in patients of previous cesarean section // International Journal of Gynecology & ObstetricsInt. 2004. 87(3). 215-219. DOI: 10.1016/j.ijgo.2004.07.023
4. Щукина Н. А., Благина Е. И., Баринова И. В. Причины формирования и методы профилактики несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения // Альманах клинической медицины. 2015. 37. 85-92. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-37-85-92.
5. Poidevin L. Caesarean section scar safety // British Medical Journal.1959. 21(2). 1058-1061. DOI: 10.1136/bmj.2.5159.1058
6. Sparic R., Mirkovic R., Ravilic U., Janjic T. Obstetric complications of placenta previa percreta // Vojnosanitetski pregled. Military-Medical and Pharmaceutical Review, 2014. 71(12). 1163-1166. DOI : DOI: 10.2298/vsp1412163s

7. Eller A. G., Porter T. F., Soisson P., Silver R. M. Optimal Management Strategies for Placenta Accreta // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2009. 116(5). 648-654. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.02037.x
8. Jastrow N., Chaillet N., Roberge S., Morency A.-M., Lacasse Y., Bujold T. J. Sonographic lower uterine segment thickness and risk of uterine scar defect: a systematic review // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2010. 32(4). 321-327. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)34475-9
9. Naji O., Daemen A., Abdallah Y., Smith A., Pexsters A., Stalder S., Saso S., Ghaem-Maghani A., McIndoe D., Timmerman D., Bourne T. OC26.05: Longitudinal measurements of Caesarean section scar size and residual myometrial thickness in pregnancy as predictors of scar appearance at repeat Caesarean delivery // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2011. 38(S1). 38-48. DOI: 10.1002/uog.9236
10. Naji O., Daemen A., Smith A., Abdallah Y., Saso S., Stalder C., Sayasneh A., McIndoe A., Ghaem-Maghani S., Timmerman D., Bourne T. O. Changes in Cesarean section scar dimensions during pregnancy: a prospective longitudinal study // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology Canada. 2012. 41(5). 556-562. DOI: 10.1002/uog.12334
11. Рыжков В. В., Хажбиев А. А. Профилактика гнойно-септических осложнений после операции кесарева сечения // Таврический медико-биологический вестник. 2017. 20(2-2). 190-197.
12. Ивашова О. Н., Лебедева О. П., Пахомов С. П., Рудых Н. А., Селиверстова М. С. Антимикробные пептиды в патогенезе инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. 63(5). 73-81.
13. Бычков И. В., Шамарин С. В., Бычков В. И. Состояние фетоплацентарной системы у женщин с неполноценным рубцом на матке // Детская медицина Северо-Запада. 2011. 2(3). 10-12.
14. Мухлынина И. А., Тен А. Р., Якушев А. М. Инфекционные осложнения кесарева сечения // Междисциплинарные исследования: опыт прошлого, возможности настоящего, стратегии будущего. 2021. 4. 29-35.
15. Меджидова Д. Р., Маршалов Д. В., Петренко А. П., Шифман Е. М. Периоперационные и отдаленные осложнения при кесаревом сечении: систематический обзор // Саратовский научно-медицинский журнал. 2020. 16(1). 9-17.
16. Thurn L., Lindqvist G., Jakobsson M., Colmorn L. V., Klungsoyr K., Bjarnadottir R. I., Tapper A. M., Bør Dahl P. E., Gottvall K., Petersen K. B., Krebs L., Gissler M., Langhoff-Roos J., Källen K. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2016. 123(8). 1348-1355. DOI: 10.1111/1471-0528.13547
17. Евсеева М. П., Густоварова Т. А., Киракосян Л. С. Фертильность и менструальная функция после органосохраняющих операций в современном акушерстве // Смоленский медицинский альманах. 2019. 3. 49-53.
18. Краснопольская К. В., Попов А. А., Чечнева М. А., Федоров А. А., Ершов И. Ю. Преградивидарная метрорпластика по поводу несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения: влияние на естественную фертильность и результаты ЭКО // Проблемы репродукции. 2015. 21(3). 56-62. DOI: 10.17116/repro201521356-62
19. Лецишин Я. М., Баранов А. И., Коновалов А. А., Соловенко С. С. Частота встречаемости и структура гнойных осложнений области оперативного вмешательства в неотложной хирургии // Acta Biomedica Scientifica: бюллетень

Восточно-сибирского научного центра сибирского отделения российской академии медицинских наук. 2011. 4(80-2). 96-98.

20. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. Москва, Медицинское информационное агенство, 2011. 352 с.

21. Международная классификация болезней десятого пересмотра МКБ-10: краткий вариант, основанный на Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятой 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения. Москва, 2020. 582 с. URL: https://telemedai.ru/media/documents/202001_mkb-10_prinyatoj_43-ej_vsemirnoj_assambleej_zdravooohraneniya_0.pdf (Дата обращения: 15.10.2022).

22. Агарев А. Е., Здольник Т. Д., Коваленко М. С., Зотов В. В. Прогнозирование развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у родильниц // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2017. 25(4). 565-574. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20174565-574

23. Егорова А. Т., Глебова Т. К., Моисеенко Д. А., Шапошникова Е. В. Гнойно-воспалительные осложнения в акушерской практике по материалам краевой клинической больницы г. Красноярск // Сибирское медицинское обозрение. 2015. 4(94). 47-51.

24. Камилова М. Я., Каландарова М. Х., Джонмахмадова П. А., Назарова Ч. А., Назарбекова Ш. А. Частота кесарева сечения и показатель перинатальной смертности в стационаре 3-го уровня // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 2020. Т. 10. 3(35). 259-264. DOI: 10.31712/2221-7355-2020-10-3-259-264

25. Коробков Н. А. Клинико-бактериологическая характеристика послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний // Журнал акушерства и женских болезней. 2015. 64(4). 78-84. DOI: 10.17816/JOWD64478-84/

26. Серов В. Н., Сухих Г. Т., Баранов И. И., Пырегов А. В., Тютюнник В. Л., Шмаков Р. Г. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2011. 775 с.

27. Подгорная А. В., Махмудходжаев А. Ш., Кох Л. И., Михеенко Г. А., Юрьев С. Ю. Неспецифический иммунитет влагалища у беременных женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом // Современные проблемы науки и образования. 2017. 1. 4-19.

28. Mascarello K. C., Horta B. L., Silveira M. F. Maternal complications and cesarean section without indication: systematic review and meta-analysis // Revista de Saúde Pública. 2017. 51. 103-105. DOI: 10.11606/S1518-8787.2017051000389

29. Грицюк Т. Л., Запорожец Т. С. Иммунопрофилактика и иммунотерапия гнойно-септических осложнений хирургических вмешательств // Дальневосточный медицинский журнал. 2006. 1. 116-120.

30. Кочетков А. В., Гудилов М. С. Клинико-лабораторная диагностика и мониторинг гнойно-септических осложнений после операций на органах брюшной полости // Новости хирургии. 2015. 23(1). 105-111. DOI: 10.18484/2305-0047.2015.1.105/

31. Ткаченко Л. В., Углова Н. Д., Свиридова Н. И., Складановская Т. В. Современный подход к лечению вульвовагинальных инфекций // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. 4(22). 52-58. DOI: 10.24411/2303-9698-2018-14006

32. Септические осложнения в акушерстве: клинические рекомендации. Москва, Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. 59 с. URL: [https://www.medkirov.ru/docs/id/2622F0/\\$File.pdf](https://www.medkirov.ru/docs/id/2622F0/$File.pdf) (Дата обращения: 05.10.2022).

33. Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и послеродовом периоде: клинические рекомендации. Москва, Российское общество акушеров-гинекологов, 2021. 40 с. URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (Дата обращения: 13.12.2022).
34. Дабузов А. Ш., Раджабова Ш. Ш. Некоторые иммунологические показатели крови при перитоните после кесарева сечения // Современные проблемы науки и образования. 2015. 2-3. 210-211.
35. Бледнов А. В. Особенности иммунного статуса у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями // Новости хирургии. 2005. 13(14). 37-45.
36. Тамакова В. П., Черепнев Г. В. Иммунологические критерии прогноза гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде // Практическая медицина. 2011. 7(55). 122-124.
37. Лебедев А. Т., Артеменко К. А., Самгина Т. Ю. Основы масс-спектрометрии белков и пептидов. Москва, Техносфера, 2012. 181 с.
38. Припутневич Т. В., Мелкумян А. Р. Масс-спектрометрия – новое слово в клинической микробиологии // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. 61(12). 842-848. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-12-842-848
39. Боронина Л. Г., Блинова С. М., Саматова Е. В., Жилин А. В. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность основных возбудителей гнойно-септических заболеваний родильниц и новорожденных // Русский медицинский журнал. 2016. 5. 336-339.
40. Коробков Н. А. Микробиологическая диагностика послеродового эндометрита // Учёные записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2013. 20(3). 57-60. DOI: 10.24884/1607-4181-2013-20-3-57-60
41. Рыбалка А. Н., Сулима А. Н., Яковчук Е. К., Дига М. А. Хронический эндометрит: пути решения проблемы (обзор литературы) // Современная медицина: актуальные вопросы. 2016. 54-55. 14-23.
42. Будиловская О. В. Современные представления о лактобациллах влагалища женщин репродуктивного возраста // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. 65(4). 34-43. DOI: 10.17816/JOWD65434-43
43. Яруллина Д. Р., Фахруллин Р. Ф. Бактерии рода *Lactobacillus*: общая характеристика и методы работы с ними. Казань: Казанский университет, 2014. 51 с.
44. ПЦР в реальном времени: новые возможности технологии в решении репродуктивных проблем: пособие для врачей / Составители: Е. Е. Баранова, Е. И. Батенева, И. С. Галкина, А. Е. Донников, В. В. Зорина, Л. В. Тумбинская, Г. Г. Шигорина. Москва, ДНК-Технология, 2017. 64 с.
45. Ворошилова Е. С., Плотко Е. Э., Исламиди Д. К., Кудрявцева Е. В., Ковалев В. В., Зорников Д. Л., Петров В. М. Микробиота влагалища: возможности коррекции дисбиотических состояний. Екатеринбург, Уральский государственный медицинский университет, 2022. 160 с.

References

1. Savelyeva G. M., Karaganova E. Ya. Kesarevo secheniye [Cesarean section] // Obstetrics and gynecology: news, opinions, training. 2015. 2. 53-60.
2. Belokrinitskaya T. E., Frolova N. I. Profilaktika septicheskikh oslozhneniy v akusherstve: rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii i Vsemirnoy organizatsii zdravookhraneniya 2015 g. [Prevention of septic complications in obstetrics: recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation and the

- World Health Organization 2015] // Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist. 2016. 3. 79-84. DOI: 10.17116/rosakush201616379-84
3. Sen S., Malik S., Salhan S. Ultrasonographic evaluation of lower uterine segment thickness in patients of previous cesarean section // International Journal of Gynecology & ObstetricsInt. 2004. 87(3). 215-219. DOI: 10.1016/j.ijgo.2004.07.023
4. Shchukina N. A., Blaginina E. I., Barinova I. V. Prichiny formirovaniya i metody profilaktiki nesostoyatel'nogo rubtsa na matke posle kesareva secheniya [Reasons for the formation and methods of prevention of an untenable scar on the uterus after cesarean section] // Almanac of Clinical Medicine. 2015. 37. 85-92. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-37-85-92
5. Poidevin L. Caesarean section scar safety // British Medical Journal. 1959. 21(2). 1058-1061. DOI: 10.1136/bmj.2.5159.1058
6. Sparic R., Mirkovic R., Ravilic U., Janjic T. Obstetric complications of placenta previa percreta // Vojnosanitetski pregled. Military-Medical and Pharmaceutical Review, 2014. 71(12). 1163-1166. DOI : DOI: 10.2298/vsp1412163s
7. Eller A. G., Porter T. F., Soisson P., Silver R. M. Optimal Management Strategies for Placenta Accreta // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2009. 116(5). 648-654. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.02037.x
8. Jastrow N., Chaillet N., Roberge S., Morency A.-M., Lacasse Y., Bujold T. J. Sonographic lower uterine segment thickness and risk of uterine scar defect: a systematic review // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2010. 32(4). 321-327. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)34475-9
9. Naji O., Daemen A., Abdallah Y., Smith A., Pexsters A., Stalder S., Saso S., Ghaem-Maghani A., McIndoe D., Timmerman D., Bourne T. OC26.05: Longitudinal measurements of Caesarean section scar size and residual myometrial thickness in pregnancy as predictors of scar appearance at repeat Caesarean delivery // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2011. 38(S1). 38-48. DOI: 10.1002/uog.9236
10. Naji O., Daemen A., Smith A., Abdallah Y., Saso S., Stalder C., Sayasneh A., McIndoe A., Ghaem-Maghani S., Timmerman D., Bourne T. O. Changes in Cesarean section scar dimensions during pregnancy: a prospective longitudinal study // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2012. 41(5). 556-562. DOI: 10.1002/uog.12334
11. Ryzhkov V. V., Khazhbiev A. A. Profilaktika gnoyno-septicheskikh oslozhneniy posle operatsii kesareva secheniya [Prevention of purulent-septic complications after cesarean section surgery] // Tavrichesky Medico-Biological Bulletin. 2017. 20(2-2). 190-197.
12. Ivashova O. N., Lebedeva O. P., Pakhomov S. P., Rudykh N. A., Seliverstova M. S. Antimikrobynye peptidy v patogeneze infektsionnykh oslozhneniy v akusherstve i ginekologii [Antimicrobial peptides in the pathogenesis of infectious complications in obstetrics and gynecology] // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2014. 63(5). 73-81.
13. Bychkov I. V., Shamarin S. V., Bychkov V. I. Sostoyaniye fetoplatsentarnoy sistemy u zhenshchin s nepolnotsennym rubtsom na matke [The state of the fetoplacental system in women with an incomplete scar on the uterus] // Children's Medicine of the North-West. 2011. 2(3). 10-12.
14. Mukhlynina I. A., Tn A. R., Yakushev A. M. nfektsionnyye oslozhneniya kesareva secheniya [Infectious complications of cesarean section] // Interdisciplinary research: past experience, present opportunities, future strategies. 2021. 4. 29-35.
15. Medzhidova D. R., Marshalov D. V., Petrenko A. P., Shifman E. M. Perioperatsionnyye i otdalennyye oslozhneniya pri kesarevom sechenii: sistemicheskiy obzor [Perioperative and long-term complications in caesarean section: a systematic review] // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2020. 16(1). 9-17.

16. Thurn L., Lindqvist G., Jakobsson M., Colmorn L. V., Klungsoyr K., Bjarnadottir R. I., Tapper A. M., Børdahl P. E., Gottvall K., Petersen K. B., Krebs L., Gissler M., Langhoff-Roos J., Källen K. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016. 123(8). 1348-1355. DOI: 10.1111/1471-0528.13547
17. Evseeva M. P., Gustovarova T. A., Kirakosyan L. S. Fertil'nost' i menstrual'naya funktsiya posle organosokhranyayushchikh operatsiy v sovremennom akusherstve [Fertility and menstrual function after organ-preserving operations in modern obstetrics] // *Smolensk Medical Almanac*. 2019. 3. 49-53.
18. Krasnopolskaya K. V., Popov A. A., Chechneva M. A., Fedorov A. A., Ershov I. Yu. Pregravidarnaya metroplastika po povodu nesostoyatel'nogo rubtsa na matke posle kesareva secheniya: vliyaniye na yestestvennyuyu fertil'nost' i rezul'taty EKO [Pregravidar metroplasty for an untenable scar on the uterus after cesarean section: influence on natural fertility and IVF results] // *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015. 21(3). 56-62. DOI: 10.17116/repro201521356-62
19. Leshchishin Ya. M., Baranov A. I., Konovalov A. A., Solovenko S. S. Chastota vstrechayemosti i struktura gnoynykh oslozhneniy oblasti operativnogo vmeshatel'stva v neotlozhnoy khirurgii [Frequency of occurrence and structure of purulent complications in the field of surgical intervention in emergency surgery] // *Acta Biomedica Scientifica (Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences)*. 2011. 4(80-2). 96-98.
20. Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lecheniye: prakticheskoye rukovodstvo [Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment: a practical guide]. Eds.: V.S. Savelyev, B.R. Gelfand. Moscow, Medical Information Agency Publ., 2011. 352 p.
21. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya bolezney desyatogo peresmotra MKB-10: kratkiy variant, osnovanny na Mezhdunarodnoy statisticheskoy klassifikatsii bolezney i problem, svyazannykh so zdorov'yem, 10-go peresmotra, prinyatoy 43-yey Vsemirnoy Assambleyey Zdravookhraneniya [International Classification of Diseases of the tenth revision of ICD-10: a short version based on the International Statistical Classification of Diseases and Health-Related Problems of the 10th revision adopted by the 43rd World Health Assembly]. Moscow, 2020. 582 p. Available at: https://telemedai.ru/media/documents/202001_mkb-10_prinyatoj_43-ej_vsemirnoj_assambleej_zdravookhraneniya_0.pdf (Accessed: 15.10.2022).
22. Agarev A. E., Zolnik T. D., Kovalenko M. S., Zotov V. V. Prognozirovaniye razvitiya infektsiy, svyazannykh s okazaniyem meditsinskoy pomoshchi, u rodil'nits [Prediction of the development of infections associated with the provision of medical care in maternity hospitals] // *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2017. 25(4). 565-574. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20174565-574
23. Egorova A. T., Glebova T. K., Moiseenko D. A., Shaposhnikova E. V. Gnoynovospalitel'nyye oslozhneniya v akusherskoy praktike po materialam krayevoy klinicheskoy bol'nitsy g. Krasnoyarska [Purulent-inflammatory complications in obstetric practice based on the materials of the regional clinical hospital of Krasnoyarsk] // *Siberian Medical Review*. 2015. 4(94). 47-51.
24. Kamilova M. Ya., Kalandarova M. Kh., Dzhonmakhmadova P. A., Nazarova Ch. A., Nazarbekova Sh. A. Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadzhikistana [The frequency of cesarean section and indicative perinatal smithness in a 3rd-level hospital] // *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadzhikistana — Bulletin of the Academic*

Medical Sciences of Tajikistan. 2020. Vol. 10. 3(35). 259-264. DOI: 10.31712/2221-7355-2020-10-3-259-264

25. Korobkov N. A. Kliniko-bakteriologicheskaya kharakteristika poslerodovykh gnoyno-vospalitel'nykh zabolevaniy [Clinical and bacteriological characteristics of postpartum purulent-inflammatory diseases] // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2015. 64(4). 78-84. DOI: 10.17816/JOWD64478-84

26. Serov V. N., Sukhoi G. T., Baranov I. I., Pyregov A. V., Tyutyunnik V. L., Shmakov R. G. Neotlozhnyye sostoyaniya v akusherstve: rukovodstvo dlya vrachey [Urgent conditions in obstetrics: a guide for doctors]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2011. 775 p.

27. Podgornaya A. V., Makhmutkhodzhaev A. S., Koch L. I., Mikheenko G. A., Yuryev S. Yu. Nespetsificheskiy immunitet vlagalishcha u beremennykh zhenshchin s retsidiviruyushchim bakterial'nym vaginozom [Nonspecific immunity of the vagina in pregnant women with recurrent bacterial vaginosis] // Modern Problems of Science and Education. 2017. 1. 14-19.

28. Mascarello K. C., Horta B. L., Silveira M. F. Maternal complications and cesarean section without indication: systematic review and meta-analysis // Revista de Saúde Pública. 2017. 51. 103-105. DOI: 10.11606/S1518-8787.2017051000389

29. Gritsyuk T. L., Zaporozhets T. S. Immunoprofilaktika i immunoterapiya gnoyno-septicheskikh oslozhneniy khirurgicheskikh vmeshatel'stv [Immunoprophylaxis and immunotherapy of purulent-septic complications of surgical interventions] // Far Eastern Medical Journal. 2006. 1. 116-120.

30. Kochetkov A. V., Gudilov M. S. Kliniko-laboratornaya diagnostika i monitoring gnoyno-septicheskikh oslozhneniy posle operatsiy na organakh bryushnoy polosti [Clinical and laboratory diagnostics and monitoring of purulent-septic complications after operations on abdominal organs] // Novosti Khirurgii. 2015. 23(1). 105-111. DOI: 10.18484/2305-0047.2015.1.105/

31. Tkachenko L. V., Uglova N. D., Sviridova N. I., Skladanovskaya T. V. Sovremennyy podkhod k lecheniyu vul'vovaginal'nykh infektsiy [A modern approach to the treatment of vulvovaginal infections] // Obstetrics and gynecology: news, opinions, training, 2018. 4(22). 52-58. DOI: 10.24411/2303-9698-2018-14006

32. Septicheskiye oslozhneniya v akusherstve: klinicheskiye rekomendatsii [Septic complications in obstetrics: clinical recommendations]. Moscow, Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. 59 p. Available at: [https://www.medkirov.ru/docs/id/2622F0/\\$File.pdf](https://www.medkirov.ru/docs/id/2622F0/$File.pdf) (Accessed: 05.10.2022).

33. Posleoperatsionnyy rubets na matke, trebuyushchiy predostavleniya meditsinskoy pomoshchi materi vo vremya beremennosti, rodov i poslerodovom periode: klinicheskiye rekomendatsii [Postoperative scar on the uterus, requiring the provision of medical care to the mother during pregnancy, childbirth and the postpartum period: clinical recommendations]. Moscow, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, 2021. 40 p. Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (Accessed: 13.12.2022).

34. Dabuzov A.S., Rajabova Sh.Sh. Nekotoryye immunologicheskiye pokazateli krovi pri peritonite posle kesareva secheniya [Some immunological blood parameters in peritonitis after cesarean section] // Modern Problems of Science and Education. 2015. 2-3. 210-211.

35. Blednov A. V. Osobennosti immunnogo statusa u bol'nykh s gnoyno-vospalitel'nyimi zabolevaniyami [Features of the immune status in patients with purulent-inflammatory diseases] // Novosti Khirurgii. 2005. 13(14). 37-45.

36. Timakova V. P., Cherepnev G. V. Immunologicheskiye kriterii prognoza gnoyno-septicheskikh oslozhneniy v posleoperatsionnom periode [Immunological criteria for the prognosis of purulent-septic complications in the postoperative period] // Practical Medicine. 2011. 7(55). 122-124.
37. Lebedev A. T., Artemenko K. A., Samgin T. Yu. Osnovy mass-spektrometrii belkov i peptidov [Fundamentals of mass spectrometry of proteins and peptides]. Moscow, Tekhnosfera Publ., 2012. 181 p.
38. Pripitnevich T. V., Melkumyan A. R. Mass-spektrometriya – novoye slovo v klinicheskoy mikrobiologii [Mass spectrometry – a new word in clinical microbiology]. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2016. 61(12). 842-848. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-12-842-848
39. Boronina L. G., Blinova S. M., Samatova E. V., Zhilin A. V. Etiologicheskaya struktura i antibiotikorezistentnost' osnovnykh vzbuditeley gnoyno-septicheskikh zabolevaniy rodil'nits i novorozhdennykh [Etiological structure and antibiotic resistance of the main pathogens of purulent-septic diseases of maternity and newborn] // Russian Medical Journal. 2016. 5. 336-339.
40. Korobkov N. A. Mikrobiologicheskaya diagnostika poslerodovogo endometrita [Microbiological diagnostics of postpartum endometritis] // Scientific notes of the Pavlov University. 2013. 20(3). 57-60. DOI: 10.24884/1607-4181-2013-20-3-57-60
41. Rybalka A. N., Sulima A. N., Yakovchuk E. K., Dizha M. A. Khronicheskiy endometrit: puti resheniya problemy (obzor literatury) [Chronic endometritis: ways to solve the problem (literature review)] // Modern medicine: topical issues. 2016. 54-55. 14-23.
42. Budilovskaya O. V. Sovremennyye predstavleniya o laktobatsillakh vlagalishcha zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Modern ideas about lactobacilli of the vagina of women of reproductive age] // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016. 65(4). 34-43. DOI: 10.17816/JOWD65434-43
43. Yarullina D. R., Fakhrullin R. F. Bakterii roda Lactobacillus: obshchaya kharakteristika i metody raboty s nimi : uchebno-metodicheskoye posobiye [Bacteria of the genus Lactobacillus: general characteristics and methods of working with them: educational and methodical manual]. Kazan, Kazan University Publ., 2014. 51 p.
44. PTsR v real'nom vremeni: novyye vozmozhnosti tekhnologii v reshenii reproduktivnykh problem: posobiye dlya vrachev [Real-time PCR: new possibilities of technology in solving reproductive problems: a manual for doctors]. Comps.: E. E. Baranova, E. I. Bateneva, I. S. Galkina, A. E. Donnikov, V. V. Zorina, L. V. Tumbinskaya, G. G. Shigorina. Moscow, DNK-Tekhnologiya Publ., 2017. 64 p.
45. Voroshilova E. S., Plotko E. E., Islamidi D. K., Kudryavtseva E. V., Kovalev V. V., Zornikov D. L., Petrov V. M. Mikrobiota vlagalishcha: vozmozhnosti korrektsii disbioticheskikh sostoyaniy: uchebnoye posobiye [Vaginal microbiota: possibilities of correction of dysbiotic conditions: textbook]. Ed. E. S. Voroshilova. Yekaterinburg, Ural State Medical University Publ., 2022. 160 p.

Информация об авторах

Старикова Дарья Валерьевна – аспирант, Кировский государственный медицинский университет Минздрава России (Киров, Россия), ORCID: 0000-0002-6522-0157, d_valerevna@list.ru

Богачева Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, доцент, Кировский государственный медицинский университет Минздрава России (Киров, Россия), ORCID: 0000-0002-7021-6232, bogacheva70@mail.ru

Зайцева Елена Геннадьевна – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог высшей категории, ООО «Медицинский центр За Рождение» (Киров, Россия), ORCID: 0009-0001-8577-7526, lena_zaic@inbox.ru