



ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ

1' 2023
ТОМ 40

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449

ТОМ 40

1'2023

16+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

«Пермский медицинский журнал» – рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 1923 году Медицинским обществом при Пермском университете. С 2001 года учредителями «Пермского медицинского журнала» являются Пермская государственная медицинская академия и Пермский научный центр РАМН и администрации Пермской области. С 2017 года – учредитель Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-12317 от 02.04.2002 г.).

В 2017 году журнал прошел перерегистрацию в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) (Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77 – 70264 от 13.07.2017).



Входит в базу данных

EBSCO, РИНЦ, ВАК, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka

Территория распространения:

Российская Федерация, зарубежные страны

Адрес учредителя, издателя и редакции:

614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Отв. секретарь – И. А. Булатова

Тел. (342) 217-19-38

Факс (342) 217-20-21

E-mail: permmedjournal@psma.ru

Web-site: <https://permmedjournal.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

О. В. ХЛЫНОВА, профессор, член-корр. РАН

Заместитель главного редактора –

Н. Б. Асташина, профессор

Ответственный секретарь –

И. А. БУЛАТОВА, профессор

Г. П. Вдовина, профессор

Н. В. Исаева, профессор

М. М. Падруль, профессор

А. В. Туев, профессор

В. А. Черешнев, академик РАН и РАМН

В. А. Черкасов, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.Б. Асташина, профессор (Пермь)

Л.А. Балыкова, член-корреспондент РАН (Республика Мордовия)

К. А. Бердюгин, доктор медицинских наук (Екатеринбург)

И.В. Бухтияров, член-корреспондент РАН (Москва)

А. Бьянки, профессор (Неаполь, Италия)

Т.В. Вавилова, профессор (Санкт-Петербург)

А. Вайманн, приват-доцент (Эссен, Германия)

К. Вокюль профессор (Бонн, Германия)

О.С. Гилева, профессор (Пермь)

А.Ж. Гильманов, профессор (Уфа)

Э. С. Горовиц, профессор (Пермь)

Д. А. Гранов, член-корреспондент РАН

(Санкт-Петербург)

Ф. Д'Айелло, профессор (Неаполь, Италия)

С. А. Дворянский, профессор (Киров)

К. Жигалов, д-р медицины (Эссен, Германия)

С. Е. Жолудев, профессор (Екатеринбург)

Н. В. Зайцева, академик РАМН (Пермь)

Ф. Ионна, профессор (Неаполь, Италия)

Ю.В. Каракулова, профессор (Пермь)

С.М. Карпов, профессор (Ставрополь)

Ж.Д. Кобалава, профессор (Москва)

Н.А. Козиолова, профессор (Пермь)

В. К. Леонтьев, академик РАМН (Москва)

С.А. Лихачев, профессор (Минск, Республика Беларусь)

Н.Н. Малютина, профессор (Пермь)

Ю. Л. Мизерницкий, профессор (Москва)

В.Ю. Мишланов, член-корреспондент РАН (Пермь)

А.А. Олина, доктор медицинских наук

(Санкт-Петербург)

Н. А. Пулина, профессор (Пермь)

В.Е. Радзинский, член-корреспондент РАН (Москва)

Е.Н. Смирнова, профессор (Пермь)

Д.Ю. Соснин, профессор (Пермь)

Л.М. Фатхутдинова, профессор (Казань)

И. В. Фельдблюм, профессор (Пермь)

Е. Г. Фурман, член-корреспондент РАН (Пермь)

О.В. Хлынова, член-корреспондент РАН (Пермь)

Т.П. Шевлюкова, профессор (Тюмень)

Д. Шнайдер, профессор (Дортмунд, Германия)

Perm Medical Journal

ISSN 0136-1449

VOLUME 40

1'2023

16+

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFERRED JOURNAL

Founder:

Federal State Budgetary
Educational Institution of Higher Education
“Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical
University” of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation

“Perm Medical Journal” is a peer-reviewed scientific and practical journal. It was founded in 1923 by Medical Society of Perm University. Since 2001, the founders of “Perm Medical Journal” are Perm State Academy of Medicine and Perm Research Centre of RAMS and Administration of Perm Region. Since 2017, the founder is Academician E.A. Vagner Perm State Medical University.

The journal is registered by the Ministry of the Russian Federation for Press, Television and Radio Broadcasting and Mass Communications (PI №77-12317, 02.04.2002)

In 2017 the journal was re-registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technologies and Mass Communications (Rospotrebnadzor) (Registration certificate of mass medium (PI № FS 77 – 70264,13.07.2017)

The journal is included into database: EBSCO, RSCI, VAK, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



Distribution territory:

Russian Federation, foreign countries

Founder, publisher and editorial office address:

26 Petropavlovskaya st., Perm 614990
Executive secretary – I. A. Bulatova
Tel (342) 217-19-38
Fax (342) 217-20-21
E-mail: permmedjournal@psma.ru
Web-site: <https://permmedjournal.ru>

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief –

O. V. Khlynova, Professor,
Corresponding Member of RAS

Deputy Editor-in-Chief –

N. B. Astashina, Professor

Executive Secretary –

I. A. Bulatova, Professor

G.P. Vdovina, Professor
N.V. Isaeva, Professor
M.M. Padrul, Professor
A.V. Tuev, Professor
V.A. Chereshenev, Academician of RAS and RAMS
V.A. Cherkasov, Professor

EDITORIAL COUNCIL:

N.B. Astashina, Professor (Perm)
L.A. Balykova, Corresponding Member of RAS (Republic of Mordovia)
K.A. Berdyugin, MD, PhD (Yekaterinburg)
I.V. Bukhtiyarov, Corresponding Member of RAS (Moscow)
A. Bianchi, Professor (Naples, Italy)
T.V. Vavilova, Professor (Saint-Petersburg)
A. Weymann, Associate Professor (Essen, Germany)
C. Vokuhl, Professor (Bonn, Germany)
O.S. Gileva, Professor (Perm)
A.Zh. Gilmanov, Professor (Ufa)
E.S. Gorovits, Professor (Perm)
D.A. Granov, Corresponding Member of RAS (Saint-Petersburg)
F.D' Ajello, Professor (Naples, Italy)
S.A. Dvoryansky, Professor (Kirov)
K. Zhigalov, MD, PhD (Essen, Germany)
S.E. Zholudev, Professor (Yekaterinburg)
N.V. Zaitseva, Academician of RAMS (Perm)
F. Ionna, Professor (Naples, Italy)
Yu. Karakulova, Professor (Perm)
S.M. Karpov, Professor (Stavropol)
Zh.D Kobalava, Professor (Moscow)
N.A. Koziolova, Professor (Perm)
V.K. Leontiev, Academician of RAMS (Moscow)
S.A. Likhachev, Professor, (Minsk, Republic of Belarus)
N.N. Malyutina, Professor (Perm)
Yu.L. Mizernitsky, Professor (Moscow)
V.Yu. Mishlanov, Corresponding Member of RAS (Perm)
A.A. Olina, MD, PhD (Saint-Petersburg)
N.A. Pulina, Professor (Perm)
V.E. Radzinsky, Corresponding Member of RAS (Moscow)
E.N. Smirnova, Professor (Perm)
D.Yu. Sosnin, Professor (Perm)
L.M. Fatkhutdinova, Professor (Kazan)
I.V. Feldblyum, Professor (Perm)
E.G. Furman, Corresponding Member of RAS (Perm)
O.V. Khlynova, Corresponding Member of RAS (Perm)
T.P. Shevlyukova, Professor (Tyumen)
D. Schneider, Professor (Dortmund, Germany)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- И.А. Булатова, В.В. Ванюков, В.Д. Тютюньшичкова*
СВЯЗЬ ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКИХ
ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИЧНОСТИ С ХАРАКТЕРОМ
СНОВИДЕНИЙ
- Т.П. Калашникова, Н.Л. Полягалова, А.А. Ярошенко,
Е.С. Бакунина, Д.Р. Селезенева*
ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ СНА У СТУДЕНТОВ
ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ Г. ПЕРМИ
- Я.Ю. Иллек, И.Г. Суетина, Н.В. Хлебникова, Е.В. Сулова,
М.В. Савинова, Э.В. Дудырева, Е.В. Земцова*
ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ДЕТЕЙ
С АТОПИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
- Е.И. Виноградов*
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ ФЕНОТИП
ПОСТКОВИДНОГО АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА
У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
- О.С. Гилева, Т.В. Либик*
СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ
МУКОПАРОДОНТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ:
ДЕСКВАМАТИВНЫЙ ГИНГИВИТ
- Д.А. Бехбудова, Т.А. Ахмедова, Э.М. Абиева,
Ф.Р. Исрафилбекова, Г.М. Дадашова*
ОПЫТ ДИСТАНЦИОННОГО НАБЛЮДЕНИЯ
ЗА КАЧЕСТВОМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УСЛОВИЯХ
ТЕКУЩЕГО ПЕРИОДА ПАНДЕМИИ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Ю.П. Торсунова, Н.В. Афанасьева*
МОРФОЛОГИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ
ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
- А.А. Артеменков*
ДИСЛИПИДЕМИИ ПЛАЗМЫ КРОВИ: ПАТОГЕНЕЗ И
ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
- М.С. Степанов, Н.С. Карпунина, О.В. Хлынова,
А.В. Туев, А.П. Годовалов*
ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ПАТОГЕНЕЗ
КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

- А.А. Бажин, С.В. Казаков, О.Н. Урсакий,
А.В. Старкова, Н.Б. Асташина*
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С ПОЛНЫМ ОТСУТСТВИЕМ ЗУБОВ

ORIGINAL STUDIES

- 5** *I.A. Bulatova, V.V. Vanyukov, V.D. Tyutyunshchikova*
CONNECTION OF INDIVIDUAL TYPOLOGICAL
FEATURES OF PERSONALITY WITH NATURE
OF DREAMS
- 16** *T.P. Kalashnikova, N.L. Polygalova, A.A. Yaroshenko,
E.S. Bakunina, D.R. Selezeneva*
FEATURES OF SLEEP ORGANIZATION IN STUDENTS
OF PERM HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTIONS
- 27** *Ya.Yu. Illek, I.G. Suetina, N.V. Khebnikova, E.V. Suslova,
M.V. Savinova, E.V. Dudyreva, E.V. Zemtsova*
IMMUNOGENETIC PARAMETERS IN CHILDREN
WITH ATOPIC DISEASES
- 34** *E.I. Vinogradov*
CLINICAL AND LABORATORY PHENOTYPE
OF POSTCOVID ASTHENIC SYNDROME IN CHILDREN
OF PRIMARY SCHOOL AGE
- 41** *O.S. Gileva, T.V. Libik*
COMPLICATED CLINICAL VARIANTS
OF MUCOPERIODONTAL LESIONS: DESQUAMATIVE
GINGIVITIS
- 53** *D.A. Bekhbudova, T.A. Akhmedova, E.M. Abieva,
F.R. Israfilbekova, G.M. Dadasbova*
EXPERIENCE OF REMOTE MONITORING
OF TREATMENT QUALITY IN PATIENTS WITH
ARTERIAL HYPERTENSION DURING THE CURRENT
PANDEMIC PERIOD

LITERATURE REVIEW

- 61** *Yu.P. Torsunova, N.V. Afanasieva*
MORPHOLOGY AND FUNCTIONING OF LIMBIC SYSTEM:
LITERATURE REVIEW
- 78** *A.A. Artemenkov*
PLASMA DYSLIPIDEMIA: PATHOGENESIS
AND DIAGNOSTIC VALUE. LITERATURE REVIEW
- 94** *M.S. Stepanov, N.S. Karpunina, O.V. Khllynova,
A.V. Tuev, A.P. Godovalov*
INFLUENCE OF INTESTINAL MICROBIOTA
ON PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES

- 108** *A.A. Bazhin, S.V. Kazakov, O.N. Ursaky,
A.V. Starkova, N.B. Astashina*
ASSESSMENT OF ORTHOPEDIC TREATMENT QUALITY
IN PATIENTS WITH COMPLETE ABSENCE OF TEETH

Н.Н. Малютина, Н.С. Сединина, С.В. Парамонова
АЛГОРИТМЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ
ПОДЗЕМНЫХ ГОРНОРАБОЧИХ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ
РИСКА РАЗВИТИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

*Р.С. Аракельян, Н.С. Ларина,
А.Р. Курбангалиева, Л.А. Сивцова*
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ЭНТЕРОБИОЗА У ДЕТЕЙ

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*С.Н. Стяжкина, Н.А. Кирьянов, Д.В. Зайцев,
Т.В. Тихомирова, Т.В. Федулова, М.В. Филоненко,
Я.Ф. Шамилова, И.В. Рыбаков*
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ
ТРОМБОЭМБОЛИИ ПОСЛЕ ТИРЕОИДЕКТОМИИ
НА ФОНЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.М. Мифтахова
ФОСФАТ-ДИАБЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
СЕМЕЙНОГО ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОГО РАХИТА

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

*Н.И. Гуляева, Г.П. Вдовина, Г.Г. Фрейд, А.А. Бурлуцкая,
М.П. Чугунова, М.О. Карипова*
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ
ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ
ТАРГЕТНОГО ПРЕПАРАТА «СУТЕНТ» В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

ПАМЯТНАЯ ДАТА

С.Н. Стяжкина, А.А. Войнова, П.А. Турсукова
ПАМЯТИ СИТНИКОВА ВЕНИАМИНА АРСЕНЬЕВИЧА
(1936–2022) – ЗАСЛУЖЕННОГО ВРАЧА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

117 *N.N. Malyutina, N.S. Sedinina, S.V. Paramonova*
PSYCHOLOGICAL SUPPORT ALGORITHMS
FOR UNDERGROUND MINERS TO ASSESS
HYPERTENSION DEVELOPMENT RISK

PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

129 *R.S. Arakelyan, N.S. Larina,
A.R. Kurbangaliyeva, L.A. Sivtsova*
CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS
OF ENTEROBIOSIS IN CHILDREN

CLINICAL CASE

136 *S.N. Styazbkina, N.A. Kiryanov, D.V. Zaitsev,
T.V. Tikhomirova, T.V. Fedulova, M.V. Filonenko,
Ya.F. Shamilova, I.V. Rybakov*
CLINICAL CASE OF DEVELOPMENT
OF THROMBOEMBOLISM AFTER THYROIDECTOMY
WITH CONCOMITANT DISEASES

142 *A.M. Miftakhova*
PHOSPHATE DIABETES: A CLINICAL CASE OF FAMILY
HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS

BIOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

161 *N.I. Gulyaeva, G.P. Vdovina, G.G. Freind, A.A. Burlutskaya,
M.P. Chugunova, M.O. Karipova*
MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF CHANGES
IN INTERNAL ORGANS OF RATS WITH INTRODUCTION
OF TARGETED DRUG “SUTENT” IN EXPERIMENT

MEMORIAL DATE

164 *S.N. Styazbkina, A.A. Voinova, P.A. Tursukova*
DEDICATED TO VENIAMIN ARSENEVICH SITNIKOV
(1936–2022), HONoured DOCTOR
OF THE RUSSIAN FEDERATION

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 612.821.76:159.942.53:616.8-009.836.15

DOI: 10.17816/pmj4015-15

СВЯЗЬ ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИЧНОСТИ С ХАРАКТЕРОМ СНОВИДЕНИЙ

*И.А. Булатова**, *В.В. Ванюков*, *В.Д. Тютюнщикова*

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

CONNECTION OF INDIVIDUAL TYPOLOGICAL FEATURES OF PERSONALITY WITH NATURE OF DREAMS

*I.A. Bulatova**, *V.V. Vanyukov*, *V.D. Tyutyunshchikova*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучить влияние темперамента, уровня тревожности, показателя интро-, экстраверсии, характера эмоций, уровня счастья и наличия патологий физиологии сна личности на частоту продукции сновидений и их образное содержание.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 100 респондентов – студентов ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, средний возраст $22,5 \pm 4,5$ г. Исследование проводилось посредством анонимного анкетирования с использованием личностных опросников и психологических тестов: личностный опросник Айзенка (вариант В), комплексный социометрический тест: эмоции, Оксфордский опросник счастья (ОНО), комплексный тест на выявление расстройств сна.

Результаты. Выяснено, что в 37,7 % случаев образное содержание сновидений и частота их продукции зависят от темперамента личности, уровень тревожности влияет на сновидения в 50,0 % случаев. Показатель интро-, экстраверсии оказывает значительное влияние на характер сновидений в 61,6 %. Полное совпадение образного содержания сновидений с характером доминирующих эмоций наблю-

© Булатова И.А., Ванюков В.В., Тютюнщикова В.Д., 2023

тел. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Булатова И.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии №2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики; Ванюков В.В. – студент III курса лечебного факультета; Тютюнщикова В.Д. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии].

© Bulatova I.A., Vanyukov V.V., Tyutyunshchikova V.D., 2022

tel. +7 8 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Bulatova I.A. (*contact person) – MD, PhD, Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy №2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Vanyukov V.V. – third-year student, Faculty of Medicine; Tyutyunshchikova V.D. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Normal Physiology].

дается в 57,0 % случаев, обратная зависимость отмечается в 43,0 %. В 66,0 % низкий уровень счастья приводит к негативным, средний и высокий уровни – к позитивным сновидениям. Оценка полифакторного влияния психоэмоционального состояния студентов показала, что важнейшую роль в совокупном воздействии на сновидения играют уровень тревожности и темперамент.

Выводы. Изменения параметров сновидений – следствие полифакторного взаимодействия индивидуальных психоэмоциональных характеристик и типологических особенностей личности. Определение темперамента и регистрация уровня тревожности личности могут способствовать прогнозированию общей картины сновидений для использования в психологической и психиатрической практике.

Ключевые слова. Психоэмоциональное состояние, сон, сновидения, темперамент, тревожность.

Objective. To study the influence of the temperament, anxiety level, intro-extraversion index, the nature of emotions, the level of happiness and the presence of pathologies of sleep physiology in the individual on the frequency of dream production and their figurative content.

Materials and methods. The research involved 100 respondents – students of E.A. Vagner Perm State Medical University, the average age was 22.5 ± 4.5 years. The study was conducted through anonymous questionnaires using the following personality questionnaires and psychological tests: Eysenck Personality Questionnaire, Comprehensive Sociometric Test: Emotions, Oxford Happiness Questionnaire (OHQ), Comprehensive Test for Detection of Sleep Disorders.

Results. It was found that in 37,7 % of cases out of 100,0 %, the imaginative content of dreams and the frequency of their production directly depend on the temperament of the individual, the level of anxiety affects dreams only in 50,0 % of cases out of 100,0 %. The intro-extraversion index has a significant impact on the nature of dreams and manifests its effect in 61,6 % out of 100,0 %. The complete dependence of the imaginative content of dreams on the quality of emotions is observed in 57.0 % of cases; inversely proportional dependence is noted in 43.0 % of cases. It was determined that the level of happiness has a natural effect on dreams in 66.0 % of cases. Sleep disorders can affect both negatively and positively the imaginative content of dreams and their quantitative production. Assessment of the multifactorial influence of the students' psycho-emotional state showed that the most important role in the cumulative effect on sleep and dreams is played by the level of anxiety and temperament.

Conclusions. Changes in the parameters of dreams are a consequence of the multifactorial interaction of individual psycho-emotional characteristics and typological characteristics of the personality. Determination of temperament and registration of the level of anxiety of the individual can contribute to the prediction of the overall picture of dreams for use in psychological and psychiatric practice.

Keywords. Psycho-emotional state, sleep, dreams, temperament, anxiety.

ВВЕДЕНИЕ

Сон и сновидения, как и мысли, являются важным компонентом функционального состояния нервной системы человека, а также его психического здоровья [1]. Сновидения до сих пор являются малоизученными факторами физиологии индивида. В настоящее время психология, психиатрия, психофизиология и сомнология обладают лишь малым числом данных об этиологии сновидений, их влиянии на когнитивные и поведенческие функции человека.

Психоаналитики и сейчас используют в своей практике некогда революционный труд

Зигмунда Фрейда «Толкование сновидений» (Sigmund Freud «Die Traumdeutung»), написанный доктором медицины еще в 1900 г. З. Фрейд объяснял, что у сновидений есть скрытый мотив, который нельзя обнаружить на первый взгляд [2]. Тем самым основатель психоанализа предлагал освободить все спрятанные в глубине психического аппарата человека нежелательные мысли и ослабить действие цензуры – фактора, регулирующего проявления у личности общественно осуждаемых желаний и мотивов. З. Фрейд считал, что этиология сновидений сводится к восприятию человеком различных раздражений физической и психической природы. Также

он обозначил основной принцип – сон есть исполнение желаний [3].

В работах Карла Густава Юнга (Carl Gustav Jung) также прослеживается попытка анализа сновидений. Основатель аналитической психологии призывал сновидца не фиксироваться на свободных ассоциациях, а сосредоточиться на конкретном образе сновидения и дать ему как можно больше аналогий.

Все же, несмотря на практическую значимость, вышеперечисленные работы с ходом времени могут потерять актуальность для современного человека. Важной задачей является более подробное и достоверное изучение физиологии сна, а особенно сновидений, их этиологии и влияния на характер эмоций, мышление и поведение личности.

Цель исследования – изучить влияние темперамента, уровня тревожности, показателя интро-, экстраверсии, характера эмоций, уровня счастья и наличия патологий физиологии сна личности на частоту продукции сновидений и их образное содержание.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 100 респондентов – студентов ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, средний возраст $22,5 \pm 4,5$ г. (25 мужчин и 75 женщин). Исследование проводилось посредством анонимного анкетирования с использованием следующих личностных опросников и психологических тестов: личностный опросник Айзенка (вариант В), комплексный социометрический тест: эмоции, Оксфордский опросник счастья (ОНЧ), комплексный тест на выявление расстройств сна.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019 и программного пакета IBM SPSS Statistics 26.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Личностные характеристики респондентов, прошедших личностный опросник Айзенка (вариант В) представлены в табл. 1. Согласно показателю интро-, экстраверсии большинство респондентов являются амбивертами (66,0 %, $n = 66$) – личностями, для которых свойственно поведение как интровертов, так и экстравертов. В связи с этим для исследования зависимости параметров сновидений от уровня выраженности данного показателя были отобраны 34 человека ($n = 34$), среди которых интроверты ($n = 13$) со свойственной для них концентрацией на внутреннем мире и экстраверты ($n = 21$) с характерной для них вовлеченностью в процесс извне.

У большинства опрошенных определены средний (43,0 %, $\sigma n = 12$, $\text{♀} n = 31$) и высокий (33,0 %, $\sigma n = 6$, $\text{♀} n = 27$) уровни тревожности, что свидетельствует о наличии эмоциональной неустойчивости и излишней нервозности.

Среди опрошенных выявлены все типы темперамента, однако больше всего оказалось меланхоликов (34,0 %), из них 8,0 % мужчин и 26,0 % женщин. Результаты оценки темперамента, уровня тревожности и показателя интро-, экстраверсии имеют высокий уровень достоверности по оценочной шкале личностного опросника Айзенка (вариант В).

При определении связи свойств сновидений с показателем интро-, экстраверсии 34 человека из 100 опрошенных являлись ярко выраженными интровертами и экстравертами, 66 – амбивертами, которые не берутся в расчет в связи с лабильным показателем интроверсии-экстраверсии. У 21 человека из 34 (61,8 %) эмоциональный фон сновидений зависит от выраженности интро-, экстраверсии. При этом 50,0 % интровертов-мужчин сновидения не снились, а другой половине сновидения показались беззаботными, радостными, зависящими от

Показатели оценки личностных характеристик опрошенных, %

Показатель	Количество опрошенных		
	всего	мужчины	женщины
Интро-, экстраверсия:	100,0	25,0	75,0
- интроверты	13,0	4,0	9,0
- экстраверты	21,0	4,0	17,0
- амбиверты	66,0	17,0	49,0
Тревожность:	100,0	25,0	75,0
- низкий уровень	7,0	4,0	3,0
- средний уровень	43,0	12,0	31,0
- высокий уровень	33,0	6,0	27,0
- очень высокий уровень	17,0	3,0	14,0
Достоверность результатов:	100,0	25,0	75,0
- недостоверный результат	1,0	0	1,0
- сомнительный результат	7,0	3,0	4,0
- достоверный результат	92,0	22,0	70,0
Темперамент:	100,0	25,0	75,0
- сангвиники	25,0	7,0	18,0
- холерики	27,0	4,0	23,0
- флегматики	14,0	6,0	8,0
- меланхолики	34,0	8,0	26,0

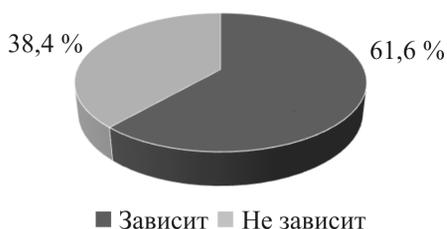


Рис. 1. Зависимость эмоционального фона сновидений от показателя интро-, экстраверсии: в расчет берется выборка респондентов с ярко выраженным показателем интро- или экстраверсии, что составляет 34 человека из 100 (здесь 34 респондента – 100 %)

происходящего в быту. Один из 4 мужчин-экстравертов (25,0 %) описал свои сновидения как страшные, остальные 75,0 % не понимают их смысл и находят странными. При этом 55,6 % женщин-интровертов ($n = 5$) отметили у себя наличие тревожных, странных и ужасных сновидений. 43,4 % описали свои сновидения как радостные, счастливые и беззаботные. Шесть из 17 женщин-экстравертов (35,3 %) утверждают, что

они или не видели сновидений, или те были негативны по своему содержанию, у 64,7 % сновидения имеют положительный эмоциональный фон.

Действительно, у экстравертов наблюдаются интересные сны, которые сами респонденты характеризуют как счастливые, романтические, сексуальные. Экстраверт является достаточно общительной личностью, открыт миру, стремится к признанию в обществе, импульсивен, энергичен, оптимистичен, весел, обладает стремлением выйти за пределы своих личных границ. Соответственно и сновидения экстравертов повторяют черты их личности.

Похожим образом обстоит дело и у интровертов, для которых характерно обращение в себя, сдержанность, отдаленность, склонность к частому самоанализу, нередкая пессимистичность и подавленность. Интроверты-респонденты описывают свои сновидения как «тревожные, странные, ужасные». На самом деле между чертами

личности-интроверта и качеством его сновидений можно провести параллель. Действительно, сон является отражением психофизиологической организации человека и повторяет в продукции сновидений основные черты индивидуальной направленности личности на окружающий или внутренний мир [4].

Темперамент оказывает значительное влияние на свойства сновидений. У 78,3 % женщин-холериков и 75,0 % мужчин-холериков фон сновидений соответствует их темпераментным качествам, т.е. обидчивости, возбудимости, беспокойству, активности, оптимистичности, импульсивности. Респонденты-холерики отмечают, что им снятся страшные, ужасные, тревожные, странные, омерзительные сны. На втором месте по соответствию темперамент-сновидение находятся сангвиники. 77,8 % женщин-сангвиников и 42,9 % мужчин-сангвиников делают акцент на беззаботности своих сновидений, присутствию в них счастливых моментов. При этом содержание сновидений относительно темперамента зависит от пола и проявляется в большем соответствии у представительниц женского пола. У меньшинства из опрошенных меланхоликов отмечается один важный признак сновидений – романтичность (сексуальность), что соответствует одному из качеств их темперамента. 61,5 % женщин-меланхоликов жалуются на страшные, ужасные сновидения, порой пустые; остальные 38,5 % говорят о радостных и счастливых образах в сновидениях и лишь 15,4 % из всех женщин данного темперамента находят свои сны романтическими или сексуальными. 62,5 % опрошенных мужчин-меланхоликов отмечают, что им либо не снились сновидения вообще, либо имели негативный эмоциональный фон; 37,5 % респондентов заявили о присутствии в их сновидениях счастливых моментов, и только 12,5 % из всех оп-

рошенных мужчин-меланхоликов рассказали о наличии романтического (сексуального) подтекста в своих сновидениях. Флегматики характеризуют свои сны как веселые, приключенческие (характерные для сангвиников), грустные, печальные (характерные для меланхоликов) и даже пугающие, присущие холерикам. 25,0 % женщин-флегматиков находят свои сновидения ужасными. 75,0 % считают их счастливыми, романтическими, сексуальными. 83,3 % мужчин-флегматиков находят свои сновидения позитивными и лишь 16,7 % отмечают ужасные образы снов (рис. 2).

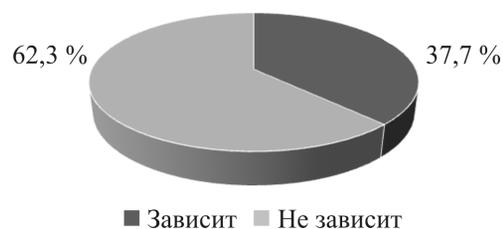


Рис. 2. Зависимость характера сновидений от темперамента

Влияние всех видов темперамента на сновидения остается под вопросом, так как ярко выраженную закономерность можно выделить только у холериков и частично – сангвиников (у лиц женского пола) [5].

Результаты анализа шкалы тревожности показали, что низкий и средний уровни, являющиеся показателями в пределах допустимой нормы, не оказывают существенного влияния на сновидения. У 50 из 100 респондентов уровень тревожности оказался выше среднего (высокий или очень высокий), среди них 82,0 % женщин и 18,0 % мужчин. У 25 респондентов (50,0 %) сновидения возникали часто (более 5 раз в неделю и более 20 раз в месяц), остальным 25 респондентам сновидения снились редко (менее 5 раз в неделю и менее 20 раз в месяц) или вообще не появлялись, как они утверждают.

Высокий и очень высокий уровни тревожности в сочетании с психоэмоциональной напряженностью могут отрицательно влиять на количество сновидений. Такие уровни тревожности являются по сути катализаторами патогенного воздействия низкого уровня счастья и негативных эмоций на частоту и фоновое настроение сновидений. Тревожно-фобические сновидения в основном присущи высокотревожным личностям [6]. Сновидения высокотревожного индивида характеризуются агрессивностью, гневом, раздражением, завистью, переживанием ужаса и паники, страха и преобладанием большого числа сновидений [7].

Оценка влияния показателей эмоционального состояния студентов и уровня их счастья на характер сновидений также позволила выявить закономерность между результатами теста и опросника и данными развернутых субъективных ответов каждого анкетированного в письменном виде. Большинство респондентов на момент анкетирования испытывали преимущественно интерес и возбуждение (58,0%), радость (59,0%), удивление (52,0%), стыд, застенчивость (49,0%), сочувствие и сострадание (73,0%) (табл. 2).

При оценке влияния эмоционального фона на характер сновидений установлено, что положительные эмоции вызывали как позитивно, так и, в меньшем числе случаев, отрицательно окрашенные сновидения. Отрицательный эмоциональный фон сопровождался также и позитивными, и негативными сновидениями. Однако позитивных сновидений у мужчин в этом случае было больше, чем при положительном эмоциональном фоне. Возможно, негативные эмоции обладают большим тормозящим эффектом, оказывающим действие на ЦНС, когнитивные функции, уровень тревожности и т.д., чем положительные эмоции. Положительные сновидения и увеличение частоты

их проявления за месяц, скорее всего, могут отвечать за компенсаторную функцию снижения патогенного воздействия психотравмирующего фактора в случае его доминирующего влияния на психику индивида.

Настроение сновидений в 66,0% случаев совпадало с уровнем счастья, в 34,0% было противоположным. Причем женщинам при любом уровне счастья характерна продукция позитивных сновидений, в то время как у мужчин сны с негативным эмоциональным фоном и образным содержанием возникают даже при высоком уровне счастья. Показателем психологической стабильности и эмоционального благополучия человека является связь с бессознательным, в частности, со сновидениями [9]. Согласно анализу анкет здоровый сон отмечается у 35 человек (35,0%), есть хоть одно расстройство сна – у 65 опрошенных (65,0%).

Оценка влияния патологий сна на параметры сновидений показала, что наличие расстройств может привести к снижению частоты появлений сновидений за месяц или к изменению их эмоционального фона на негативный (табл. 3).

У людей с психическими заболеваниями сновидения отсутствуют [10]. В результате проведенных исследований установлена различная степень влияния одних и тех же факторов на женщин и мужчин (табл. 4).

При анализе данных, полученных в результате проведенных исследований, выяснилось, что частота появления сновидений за месяц и их образное содержание являются следствием взаимодействия многих факторов (рис. 3).

Важнейшую роль в многофакторном взаимодействии и влиянии на сновидения играют уровень тревожности (частота встречаемости показателя – 83 из 100 вариант) и темперамент (частота встречаемости показателя – 83 из 100 вариант). Темперамент, скорее всего, влияет на продукцию

Таблица 2

Оценка влияния общего эмоционального состояния студентов и уровня счастья на характер сновидений

Показатель	Количество опрошенных		
	всего, абс.	мужчины, абс. (%)	женщины, абс. (%)
Общее эмоциональное состояние	<i>n</i> = 100	<i>n</i> = 25	<i>n</i> = 75
Положительных эмоции сопровождаются позитивными сновидениями	33	7 (28,0)	26 (34,7)
Положительных эмоции сопровождаются негативными сновидениями	19	4 (16,0)	15 (20,0)
Негативные эмоции сопровождаются позитивными сновидениями	24	10 (40,0)	14 (18,6)
Негативные эмоций сопровождаются негативными сновидениями	24	4 (16,0)	20 (26,7)
Уровень счастья	<i>n</i> = 100	<i>n</i> = 25	<i>n</i> = 75
Средний и высокий уровни счастья привели к появлению позитивных сновидений и увеличению частоты их проявления за месяц	27	5 (20,0)	22 (29,3)
Средний и высокий уровни счастья привели к появлению позитивных сновидений и уменьшению частоты их проявления за месяц	23	8 (32,0)	15 (20,0)
Средний и высокий уровни счастья привели к появлению негативных сновидений и увеличению частоты их проявления за месяц	13	4 (16,0)	9 (12,0)
Средний и высокий уровни счастья привели к появлению негативных сновидений и уменьшению частоты их проявления за месяц	10	0 (0)	10 (13,3)
Низкий уровень счастья привел к появлению негативных сновидений и уменьшению частоты их проявления за месяц	9	2 (8,0)	7 (9,3)
Низкий уровень счастья привел к появлению негативных сновидений и увеличению частоты их проявления за месяц	7	2 (8,0)	5 (6,7)
Низкий уровень счастья привел к появлению позитивных сновидений и увеличению частоты их проявления за месяц	4	2 (8,0)	2 (2,7)
Низкий уровень счастья привел к появлению позитивных сновидений и уменьшению частоты их проявления за месяц	7	2 (8,0)	5 (6,7)

Таблица 3

Определение закономерности между наличием патологий физиологии сна и свойствами сновидений

Показатель		Наличие расстройств сна привело позитивным сновидениям и увеличению частоты их синтеза	Наличие расстройств сна привело позитивным сновидениям и уменьшению частоты их синтеза	Наличие расстройств сна привело негативным сновидениям и увеличению частоты их синтеза	Наличие расстройств сна привело негативным сновидениям и уменьшению частоты их синтеза
Кол-во респондентов	Всего, <i>n</i> = 65, абс.	16	16	16	17
	Мужчины, <i>n</i> = 12, абс. (%)	3 (25,0)	5 (41,7)	1 (8,3)	3 (25,0)
	Женщины, <i>n</i> = 53, абс. (%)	13 (24,5)	11 (20,8)	15 (28,3)	14 (26,4)

Зависимость характера сновидений от индивидуально-типологических особенностей личности у мужчин и женщин, %

Показатель	Женщины, n = 75	Мужчины, n = 25
Соответствие характера сновидений темпераменту:	42,9	32,6
- холерический тип	78,3	75,0
- сангвинический тип	77,8	42,9
- меланхолический тип	15,4	12,5
- флегматический тип	0	0
Несоответствие характера сновидений темпераменту:	57,1	67,4
- холерический тип	21,7	25,0
- сангвинический тип	22,2	57,1
- меланхолический тип	84,6	87,5
- флегматический тип	100,0	100,0
Соответствие особенностей показателя интро-, экстраверсии эмоциональному фону сновидений:	60,7	62,5
- интроверты	56,6	50,0
- экстраверты	64,7	75,0
Несоответствие особенностей показателя интро-, экстраверсии эмоциональному фону сновидений:	39,3	37,5
- интроверты	43,4	50,0
- экстраверты	35,3	25,0
Высокий и очень высокий уровни тревожности привели к уменьшению частоты появления сновидений за неделю и месяц	88,0	12,0
Высокий и очень высокий уровни тревожности привели к увеличению частоты появления сновидений за неделю и месяц	76,0	24,0
Соответствие настроения и образного содержания сновидений эмоциональному состоянию студентов (положительные эмоции – позитивные сновидения):	61,4	44,0
Несоответствие настроения и образного содержания сновидений эмоциональному состоянию студентов (положительные эмоции – негативные сновидения):	38,6	56,0
Связь низкого уровня счастья с продукцией негативных сновидений:	16,0	16,0
- с увеличением частоты продукции сновидений за месяц	6,7	8,0
- с уменьшением частоты продукции сновидений за месяц	9,3	8,0
Связь низкого уровня счастья с продукцией позитивных сновидений:	9,4	16,0
- с увеличением частоты продукции сновидений за месяц	2,7	8,0
- с уменьшением частоты продукции сновидений за месяц	6,7	8,0
Связь среднего и высокого уровней счастья с продукцией позитивных сновидений:	49,3	52,0
- с увеличением частоты продукции сновидений за месяц	29,3	20,0
- с уменьшением частоты продукции сновидений за месяц	20,0	32,0
Связь среднего и высокого уровней счастья с продукцией негативных сновидений:	25,3	16,0
- с увеличением частоты продукции сновидений за месяц	12,0	16,0
- с уменьшением частоты продукции сновидений за месяц	13,3	0
Преобладание негативного эмоционального фона сновидений вследствие наличия патологий сна:	33,3	54,7
- с увеличением частоты продукции сновидений за месяц	8,3	28,3
- с уменьшением частоты продукции сновидений за месяц	25,0	26,4
Преобладание позитивного эмоционального фона сновидений вследствие наличия патологий сна:	66,7	45,3
- с увеличением частоты продукции сновидений за месяц	25,0	24,5
- с уменьшением частоты продукции сновидений за месяц	41,7	20,8

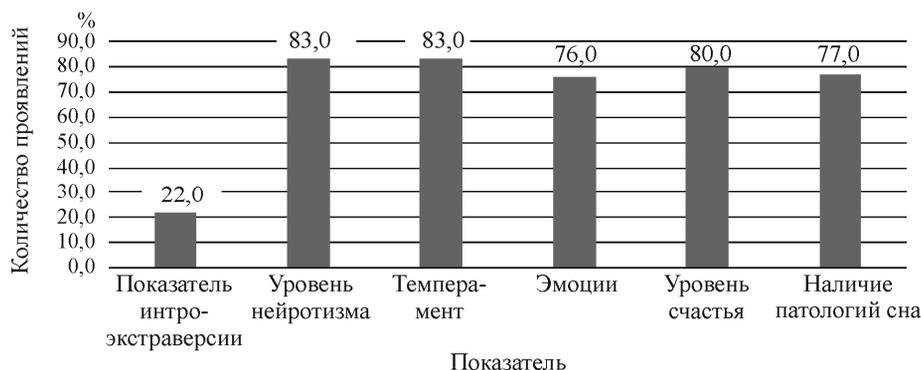


Рис. 3. Влияние совокупности оцениваемых факторов на характер сновидений

сновидений как некий психологический вектор. Уровень тревожности играет принципиально иную роль. Высокий и очень высокий показатели, хотя и делят первое место с влиянием темперамента на сновидения, но являются только лишь катализаторами темпераментных и психоэмоциональных показателей. Они усиливают негативное воздействие на сновидения, понижая частоту их проявлений и изменяя эмоциональный фон на негативный. Меньшую роль играют уровень счастья, наличие патологий сна и общая эмоциональность.

Выводы

1. Выяснено, что в 37,7 % случаев эмоциональный фон сновидений и их частота за месяц зависят от темперамента личности. В 62,3 % случаев сновидения никак не коррелируют с типом темперамента. Уровень тревожности влияет на сновидения в 50,0 % случаев; показатель интро-, экстраверсии значительно влияет на свойства сновидений в 61,6 % случаев.

2. Чаще наблюдается прямая зависимость настроения сновидений от качества эмоций индивида. В большинстве случаев характер сновидений соответствует уровню счастья.

3. Расстройства сна могут повлиять как отрицательно (в основном у мужчин),

так и положительно (у женщин) на эмоциональный фон сновидений и их количество за месяц.

4. Оценка полифакторного влияния психоэмоционального состояния студентов показала, что важнейшую роль в совокупном воздействии на сон и сновидения играют уровень тревожности и темперамент, а менее значимыми оказались показатель уровня счастья, наличие патологий сна и общая эмоциональность.

Библиографический список

1. *Desyatnikova M.A., Leontenkov O.M.* Sleep and dreams: their importance and disorders. Пироговские чтения: материалы XXVI Научной конференции студентов и молодых исследователей, Нижний Новгород, 24 ноября 2020 года. Н. Новгород: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 2020; 213–216.

2. *Тратезников М.В., Елькина С.Э., Перминова А.В.* Толкование сновидений Зигмунда Фрейда: Ключевые понятия. Инновации. Наука. Образование 2021; 45: 1633–1638.

3. *Петрова В.А., Цветков А.В.* Основные теории генезиса сна и сновидений. Матрица научного познания 2017; 9: 59.

4. *Аникеев И.В., Ларина А.А.* Влияние характерологических особенностей личности на восприятие снов и сновидений в зрелом возрасте. *Символ науки: международный научный журнал* 2015; 3: 213–215.

5. *Мальшиева Н.В., Демина Н.С.* Эмоциональность сновидений и темперамент. Сборники конференций НИЦ «Социосфера» 2021; 39: 185–190.

6. *Кузнецова Е.В.* Влияние переживания стресса на содержание сновидений лиц юношеского возраста. *Научное отражение* 2019; 4 (18): 32–34.

7. *Тихомирова И.В.* Особенности сновидений у лиц с различным уровнем тревожности. *Вопросы науки и образования* 2018; 7 (19): 274–278.

8. *Грекова Н.Н.* Особенности сновидений креативной личности. Развитие современной науки: теоретические и прикладные аспекты: сборник статей студентов, магистрантов, аспирантов, молодых ученых и преподавателей. Пермь: ИП Сигитов Т.М., 2018; 105–107.

9. *Царькова Ю.А.* Связь личности с бессознательным и его проявление через сновидения. *Новая наука: От идеи к результату* 2017; 1–3: 100–105.

10. *Баратова Д.О.* Психологические аспекты сновидений. Психология XXI столетия: сборник по материалам ежегодного Конгресса, Ярославль, 27–29 октября 2017 года. Ярославль: Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского 2017; 44–46.

REFERENCES

1. *Desyatnikova M.A., Leontenkov O.M.* Sleep and dreams: their importance and disorders. *Pirogovskie chteniya: materialy. XHVI Nauchnoj konferencii studentov i molodyh issledovatelej, Nizhnij Novgorod, 24 noyabrya 2020 goda.* N. Novgorod: Federal'noe gos-

darstvennoe byudzhetnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Privolzhskij issledovatel'skij medicinskij universitet» Ministerstva zdравooхранeniya Rossijskoj Federacii 2020; 213–216 (in Russian).

2. *Trapeznikov M.V., El'kina S.E., Permionova A.V.* Tolkovanie snovidenij Zigmunda Frejda: Klyuchevye ponyatiya. *Innovacii. Nauka. Obrazovanie* 2021; 45: 1633–1638 (in Russian).

3. *Petrova V.A., Cvetkov A.V.* Osnovnye teorii genezisa sna i snovidenij. *Matrica nauchnogo poznanija* 2017; 9: 59 (in Russian).

4. *Anikeev I.V., Larina A.A.* Vliyanie harakterologicheskikh osobennostej lichnosti na vospriyatие snov i snovidenij v zreлом vozraste. *Simvol nauki: mezhdunarodnyj nauchnyj zbur-nal* 2015; 3: 213–215 (in Russian).

5. *Malysheva N.V., Demina N.S.* Emocional'nost' snovidenij i temperament. *Sborniki konferencij NIC «Sociosfera»* 2021; 39: 185–190 (in Russian).

6. *Kuznecova E.V.* Vliyanie perezhivaniya stressa na sodержanie snovidenij lic yunosheskogo vozrasta. *Nauchnoe otrazhenie* 2019; 4 (18): 32–34 (in Russian).

7. *Tibomirova I.V.* Osobennosti snovidenij u lic s razlichnym urovnem trevozhnosti. *Voprosy nauki i obrazovaniya* 2018; 7 (19): 274–278 (in Russian).

8. *Greкова N.N.* Osobennosti snovidenij kreativnoj lichnosti. Razvitie sovremennoj nauki: teoreticheskie i prikladnye aspekty: sbornik statej studentov, magistrantov, aspirantov, molodyh uchenyh i prepodavatelej. Perm': IP Sigitov T.M., 2018; 105–107 (in Russian).

9. *Car'kova YU.A.* Svyaz' lichnosti s bessoznatel'nym i ego proyavlenie cherez snovideniya. *Novaya nauka: Ot idei k rezul'tatu* 2017; 1–3: 100–105 (in Russian).

10. *Baratova D.O.* Psihologicheskie aspekty snovidenij. Psihologiya XXI stoletiya: sbornik po materialam ezhegodnogo Kongressa, Yaroslavl', 27–29 oktyabrya 2017 goda. Yaroslavl':

Yaroslavlskij gosudarstvennyj pedagogicheskij universitet im. K.D. Ushinskogo 2017; 44–46 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Вклад авторов равноценен.

Поступила: 11.10.2022

Одобрена: 24.10.2022

Принята к публикации: 14.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Булатова, И.А. Связь индивидуально-типологических особенностей личности с характером сновидений / И.А. Булатова, В.В. Ванюков, В.Д. Тютюнщикова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 5–15. DOI: 10.17816/pmj4015-15

Please cite this article in English as: Bulatova I.A., Vanyukov V.V., Tyutyunshchikova V.D. Connection of individual typological features of personality with nature of dreams. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 5-15. DOI: 10.17816/pmj4015-15

Научная статья

УДК 613.79-057.87 [470.53-25]

DOI: 10.17816/pmj40116-26

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ СНА У СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ Г. ПЕРМИ

*Т.П. Калашникова**, *Н.Л. Польшгалова*, *А.А. Ярошенко*, *Е.С. Бакунина*, *Д.Р. Селезенева*
Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

FEATURES OF SLEEP ORGANIZATION IN STUDENTS OF PERM HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTIONS

*T.P. Kalashnikova**, *N.L. Polygalova*, *A.A. Yaroshenko*, *E.S. Bakunina*, *D.R. Selezeneva*
E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучение характера сна у студентов высших учебных заведений г. Перми с учетом особенностей организации учебного процесса, уровня тревожности и графика работы, сочетающейся с учебной.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 300 студентов трёх высших учебных заведений города Перми: Государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера (ПГМУ), Пермского национального исследовательского политехнического университета (ПНИПУ), Пермского государственного гуманитарно-педагогического университета (ПГПУ). Анализ особенностей сна осуществлялся на основании анкетирования с последующей статистической обработкой полученных данных. Использовались шкала балльной оценки субъективных характеристик сна (1995), экспресс-опросник «Качество гигиены сна», шкала сонливости Эпворта, анкета первичной диагностики обструктивных апноэ сна. Шкала Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина применялась для изучения уровня тревожности.

Результаты. Общей закономерностью для всех учащихся оказалось доминирование пограничных параметров при субъективной оценке качества сна. У студентов медицинского университета при высокой субъективной оценке качества сна имела выраженная дневная сонливость (50 % респондентов). Студенты-медики отличались преобладанием работы с ночным или суточным графиком работы и более выраженной ситуативной тревожностью. Для студентов гуманитарно-педагогического вуза характерным оказалось сочетание высокого уровня личностной тревожности с низкими показателями качества сна. Сон характеризовался длительным засыпанием с частыми пробуждениями в течение но-

© Калашникова Т.П., Польшгалова Н.Л., Ярошенко А.А., Бакунина Е.С., Селезенева Д.Р., 2023

тел. +7 922 244 82 74

e-mail: tpkalashnikova@rambler.ru

[Калашникова Т.П. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики; Польшгалова Н.Л. – студентка педиатрического факультета; Ярошенко А.А. – студентка педиатрического факультета; Бакунина Е.С. – студентка педиатрического факультета; Селезенева Д.Р. – студентка педиатрического факультета].

© Kalashnikova T.P., Polygalova N.L., Yaroshenko A.A., Bakunina E.S., Selezeneva D.R., 2023

tel. + 7 922 244 82 74

e-mail: tpkalashnikova@rambler.ru

[Kalashnikova T.P. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Neurology and Medical Genetics; Polygalova N.L. – fifth-year student, Pediatric Faculty; Yaroshenko A.A. – fifth-year student, Pediatric Faculty; Bakunina E.S. – fifth-year student, Pediatric Faculty; Selezeneva D.R. – fifth-year student, Pediatric Faculty].

чи, обилием сновидений, нередко тревожных по содержанию. При этом большинство учащихся отдавало предпочтение работе в дневное время. Эта же группа студентов имела максимальный риск развития сонных апноэ. Студенты политехнического университета оказались наименее уязвимыми. Однако и у них анализ субъективных характеристик сна у большинства демонстрировал пограничные нарушения, менее чем у 1/3 имелись оптимальные показатели.

Выводы. Полученные результаты ставят вопрос об оптимизации организации сна и бодрствования у студентов вузов, профилактике нарушений циркадианных ритмов и их последствий, повышение информированности студентов о реципрокном влиянии сна и бодрствования. При необходимости обеспечивать возможность коррекции у сомнолога и/или психотерапевта.

Ключевые слова. Сон, студенты, синдром обструктивного апноэ сна, дневная сонливость, тревожность, гигиена сна.

Objective. To assess the quality of sleep in students of higher educational institutions of Perm taking into account the profile, anxiety level and social employment.

Materials and methods. The study enclosed 300 students of three higher educational institutions of Perm. The features of sleep were analyzed on the basis of questioning followed by statistical treatment of the obtained data.

Results. For all the students, the prevalence of the borderline parameters with subjective assessment of the quality of sleep was a general feature. The students of medical university with a high subjective assessment of the quality of sleep had an excessive daytime sleepiness (50 % of respondents). Medical students were characterized by a night and twenty-four-hour operating schedule and a more expressed situational anxiety. For the students of humanitarian and pedagogical institutions, combination of a high level of personal anxiety with low parameters of the quality of sleep were typical. Sleep was characterized by a long falling asleep with frequent awakening during the night, plenty of dreams often anxious by their content. At the same time, most students preferred work in the daytime. This group of students had a maximum risk for the development of sleep apnea. The students of polytechnic university appeared to be less vulnerable. However, the analyzed subjective characteristics of sleep among most of them demonstrated the borderline disorders, less than 1/3 of them had optimal parameters.

Conclusions. The obtained results put the question of optimizing organization of sleep and wakefulness among students of higher educational institutions, prevention of disorders of circadian rhythms and their consequences, elevation of students' information awareness on reciprocal influence of sleep and wakefulness. If necessary, there should be a possibility of correction by a somnologist and/or psychotherapist.

Keywords. Sleep, obstructive sleep apnea syndrome, day sleepiness, anxiety, sleep hygiene.

ВВЕДЕНИЕ

Основываясь на достижениях современных нейронаук, можно свидетельствовать о трех фундаментальных состояниях мозга – бодрствование, медленный сон (NREM – non-rapid eye movement) и быстрый сон (REM – rapid eye movement). У каждого из них имеется собственная биологическая роль, нейрофизиологические и нейробиохимические паттерны. Циклическая организация деятельности организма, в том числе цикла «сон – бодрствование», является отражением глубоких, фундаментальных хронобиологических основ существования любой биологиче-

ской системы. В.М. Ковальзон определяет сон как «особое генетически детерминированное состояние организма человека (и теплокровных животных), характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий» [1].

REM-сон у взрослого человека занимает 15–25 % от общего времени сна (ОВС) и связан с анализом информации в предшествующем бодрствовании, сопоставлении ее с предыдущим опытом и знаниями, создание программы поведения. REM-сон рассматривается как биологическая основа психической адаптации, сопряжен с выбором ко-

тинг-стратегий. Интегративная функция REM заключается в согласовании познавательных, мнестических, эмоциональных процессов. У детей быстрый сон занимает до 70 % ОВС и участвует в процессах нейрогенеза, связан с пролиферацией и функциональным созреванием нейронов, процессами синапсообразования и нейронального прунинга. В REM клетки мозга чрезвычайно активны. При этом афферентные стимулы не активируют эфферентные (двигательные) системы. В этом и заключается парадоксальный характер этой фазы [2].

NREM занимает 75–85 % ОВР. В этот период отмечается максимальная секреция соматотропного гормона, синтез клеточных белков и рибонуклеиновых кислот, пополнение макроэргических ресурсов, консолидация следов памяти, оптимизация деятельности иммунной системы. Кроме того, обоснована висцеральная теория сна, раскрывающая механизмы оптимизации управления внутренними органами в фазу NREM [3].

У циклов сна есть также особые функции. Первый является голограммой (матрицей) всего сна и определяет его структуру на протяжении ночи. Второй и третий циклы сна необходимы для коррекции основной матрицы первого цикла для приспособления структуры сна к текущим потребностям человека [4].

Здоровый сон включает в себя от 4 до 6 полных циклов, каждый из которых содержит фазу медленного и быстрого сна и длится в среднем 1,5 ч (90 мин) [5]. Продолжительность нормального сна достаточно вариабельна и зависит от индивидуальных особенностей и этапа онтогенеза. Так, в возрасте от 18 до 65 лет продолжительность сна составляет 7–8 ч, у младенцев – до 18 ч, у людей старше 65 лет – 5–6 ч [6].

Таким образом, структуру сна следует рассматривать как совокупность гомеостатических параметров, необходимых для оп-

тимального поддержания жизнедеятельности человека.

Неоспоримым является факт реципрокного влияния качества бодрствования и структуры сна. Нарушения сна являются расстройством, которое характеризуется некачественным или недостаточным сном либо предполагает сочетание этих явлений в течение длительного периода времени [7]. Проблемы со сном возникают у 13–86 % пациентов с когнитивными и поведенческими нарушениями. Исследования демонстрируют тесную взаимосвязь нарушений сна с тревожными и депрессивными расстройствами [8].

Наиболее частой среди нарушений сна является инсомния, представляющая собой клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, которые развиваются, несмотря на достаточное количество времени и условий для сна, и проявляются различными нарушениями дневной деятельности. Последствия плохого ночного сна при инсомнии могут выражаться в виде усталости, нарушения внимания, запоминания информации, социальной дисфункции, расстройства настроения, раздражительности, дневной сонливости, снижения мотивации и инициативности, склонности к ошибкам за рулем и на работе, мышечного напряжения, головной боли, соматическими дисфункциями, обеспокоенности состоянием своего сна [4; 9; 10].

Риск когнитивных, метаболических, психических расстройств отмечается у лиц с ночным графиком работы. Для обозначения этого вида нарушений сна выделена отдельная рубрика «Расстройства сна при сменном графике работы (РС-СГР)». Дневной сон, наступающий после ночной смены, обычно имеет короткий субъективный период засыпания и относительно небольшое число

пробуждений во время сна, однако чаще всего он заканчивается раньше положенного времени, через 4–6 ч. В ситуации со сменным графиком работы нарушение циркадианных ритмов вызывает чувство сонливости и недомогания, ухудшение памяти, мышления, концентрации внимания, остроты реакции [11].

Особый интерес среди расстройств сна представляют нарушения дыхания во сне, в частности синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС). Это состояние проявляется остановками дыхания длительностью более 10 секунд с последующими громкими всхрапываниями. Происходит перекрытие воздушного потока на уровне верхних дыхательных путей, из-за чего дыхательные усилия оказываются неэффективными. Фрагментация сна, гомеостатические сдвиги с избыточной активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы, компенсаторной тахикардией и артериальной гипертензией в эпизоды апноэ, ремиттирующая гипоксемия обуславливают непосредственные и долгосрочные последствия СОАГС – метаболический синдром с дислипидемией, повышение глюкорезистентности, изменение концентрации лептина, эндотелиальная дисфункция и риск сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда и проч.), цереброваскулярная патология, когнитивные и эмоциональные проблемы [12; 13].

В настоящее время большое внимание привлекает проблема нарушения сна у молодых людей. Особую социальную группу, которая имеет различные факторы риска нарушений сна, связанные с учебной нагрузкой и частыми стрессами, составляют студенты высших учебных заведений [14].

Психоэмоциональное перенапряжение и тревожность возникают из-за сдачи зачётов, контрольных работ и экзаменов. Значительная часть студентов совмещает учебу

с работой, в том числе в ночное время. Нарушение гигиены сна и его качества, безусловно, влияет на усвоение текущего материала, общее самочувствие и социальную адаптацию.

Цель исследования – оценить качество сна у студентов вузов г. Перми с учетом профиля обучения, уровня тревожности, социальной занятости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимали участие 300 студентов трёх высших учебных заведений города Перми. Первую группу наблюдения составили студенты Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера (ПГМУ), вторую – учащиеся Пермского национального исследовательского политехнического университета (ПНИПУ), третью – студенты Пермского государственного гуманитарно-педагогического университета (ПГГПУ). Каждая группа включала 100 учащихся соответствующего вуза.

Анализ особенностей сна осуществлялся на основании анкетирования с последующей статистической обработкой полученных данных.

Респондентам было предложено заполнить несколько анкет, характеризующих различные аспекты сна. Использовалась шкала балльной оценки субъективных характеристик сна, оценивающая качество сна по пятибалльной системе. При интерпретации результатов рассчитывался суммарный балл. При этом 22 балла и выше характеризовали нормальный, здоровый сон, диапазон 19–21 балл обозначал пограничные значения, 18 баллов и менее свидетельствовали о выраженных нарушениях сна.

Самооценку качества сна осуществляли с помощью экспресс-опросников «Качество

гигиены сна» [15]. Суммарный результат более 5 баллов демонстрировал нарушение гигиены сна.

Шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) определяла нормальные значения при суммарных баллах 0–6, диапазон 7–8 баллов соответствовал пограничным значениям, 9 баллов и более характеризовали выраженную дневную сонливость [16].

Применялась анкета первичной диагностики СОАГС, позволяющая заподозрить сонные апноэ при наличии трех или более специфических признаков из семи [17].

Для оценки ситуационной (реактивной) и личностной тревоги применялась шкала Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) в адаптации Ю.Л. Ханина [18].

Анкетирование проводилось добровольно в межсессионный период с помощью Google-формы, гарантирующей анонимность анкетирования.

Статистическая обработка осуществлялась на ПК в программе Excel, вузы сравнивались между собой согласно средней величине M , стандартному отклонению (SD) и t -критерию Стьюдента. Различия между выборками считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Учебная программа в любом вузе включает в себя лекции, семинары, практические занятия, а также производственную практику. Однако алгоритм организации учебного процесса в каждом вузе имеет определенные особенности. Так, учебные корпуса Пермского медицинского университета располагаются в разных частях города, в связи с чем интервалы между занятиями значительно больше по сравнению с расписанием в Гуманитарно-педагогическом и Политехническом университетах, что увеличивает продолжительность учебного дня. Основной период обучения в ПГМУ состав-

ляет 6 лет, на год дольше по сравнению с другими вузами. Производственная практика обучающихся медицинского университета проходит в летнее время после окончания сессии, у студентов ПГПУ и ПНИПУ практика возможна во время учебного процесса.

Перечисленные выше особенности оказывают влияние на социальную активность. Среди студентов трех вузов г. Перми наибольший процент работающих (39 %) составляют студенты ПГПУ (рис. 1). Однако 82 % из них предпочтение отдают дневным сменам и лишь 5 % работают в ночное время. 13 % учащихся имеют сменный график работы. Аналогичная ситуация имеет место у студентов ПНИПУ. Работающие составили 24 % от общего количества респондентов. В дневное время работают 71 % учащихся, в ночное время – 8 %, совмещают дневные и ночные смены – 21 % респондентов. Среди студентов медицинского университета работающие составляют 36 %. У этих студентов выявлялся наиболее высокий риск по нарушению циркадианных ритмов: 36 % имеют ночные смены, 25 % работают посменно, что составляет 61 % от общего числа работающих студентов. Лишь 39 % из них работают днем.

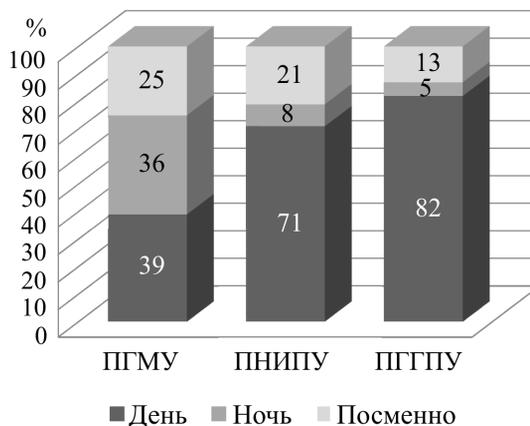


Рис. 1. Сменный график работы у студентов вузов г. Перми

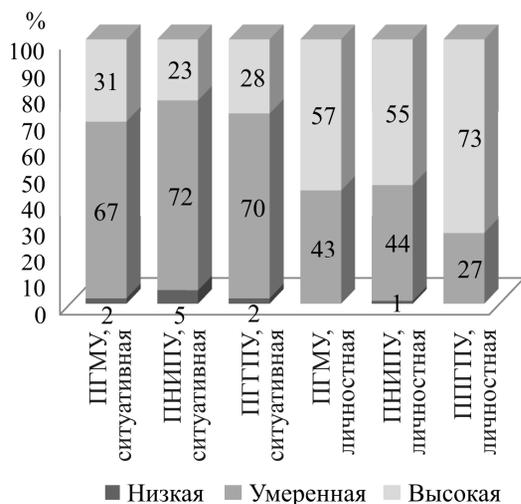


Рис. 2. Ситуативная и личностная тревожность студентов разных вузов г. Перми

У студентов всех вузов преобладала умеренная и высокая личностная тревожность (рис. 2). Однако достоверное преобладание высокого уровня личностной тревожности отмечалось у учащихся ПГГПУ (в 73 % наблюдений). У студентов медицинского и политехнического университетов аналогичный показатель составил 57 и 55 % соответственно. Ситуативная тревожность у боль-

шинства студентов расценивалась как умеренная.

Изучение субъективных характеристик сна продемонстрировало сходные результаты у всех обследованных (табл. 1). У студентов преобладали пограничные значения качества сна (ПГМУ – 42 %, ПНИПУ – 39 %, ПГГПУ – 42 %). Нормальные показатели встречались лишь у 1/3 студентов всех вузов.

Детальный анализ выявил особенности сна у студентов каждого вуза. Для учащихся медицинского университета оказалось типичным более быстрое засыпание, меньшее количество ночных пробуждений, меньше воспоминаний о сновиденческой активности, о чем свидетельствуют достоверные отличия результатов опросника. Минимальный общий балл субъективных характеристик сна имели студенты педагогического университета, хотя показатель не выходил за рамки пограничных нарушений сна, он оказался достоверно ниже, чем у студентов медицинского профиля.

Для респондентов ПГГПУ также характерным оказалось увеличение частоты ночных пробуждений и жалобы на множество сновидений, часто тревожных по содержанию.

Таблица 1

Анализ субъективных характеристик сна у студентов вузов г. Перми

Показатель	ПГМУ, n = 100	ПНИПУ, n = 100	ПГГПУ, n = 100	p_1-p_2	p_1-p_3	p_2-p_3
	$M \pm SD$	$M \pm SD$	$M \pm SD$			
Время засыпания, баллы	$3,43 \pm 0,92$	$3,15 \pm 0,97$	$3,20 \pm 1,07$	*0,035	0,106	0,106
Продолжительность сна, баллы	$2,96 \pm 0,75$	$3,06 \pm 0,79$	$3,05 \pm 0,87$	0,360	0,434	0,932
Количество ночных пробуждений, баллы	$4,11 \pm 0,87$	$4,02 \pm 0,90$	$3,66 \pm 1,02$	0,474	*0,001	*0,009
Количество сновидений, баллы	$4,11 \pm 0,88$	$3,39 \pm 0,99$	$3,03 \pm 1,11$	0,944	*0,015	*0,017
Качество сна, баллы	$3,56 \pm 0,84$	$3,42 \pm 0,96$	$3,38 \pm 1,01$	0,274	0,174	0,774
Качество пробуждения, баллы	$2,85 \pm 1,07$	$2,71 \pm 1,02$	$2,79 \pm 1,12$	0,344	0,700	0,600
Общий балл субъективных характеристик сна	$20,31 \pm 2,97$	$19,75 \pm 3,17$	$19,11 \pm 3,94$	0,191	*0,018	0,217

Примечание: здесь и далее в таблицах: p_1 – студенты ПГМУ; p_2 – студенты ПНИПУ; p_3 – студенты ПГГПУ; p – значимость различий, * – различия статистически значимы.

При анализе дневной сонливости студенты политехнического университета показали наиболее качественный результат – отсутствие дневной сонливости имело место у половины обучающихся (табл. 2). Наиболее выраженная дневная сонливость оказалась у студентов медицинского университета, несмотря на то, что субъективная оценка сна была в пределах оптимальных значений. Удельный вес значений

«выраженная» сонливость встречалась у 50 %, «пограничные» значения – у 19 % и отсутствие дневной сонливости отмечалось лишь у 1/3 обучающихся ПГМУ.

Опросник качества гигиены сна у большинства студентов выявил оптимальные результаты – в 72 % наблюдений у учащихся ПГМУ, у 67 % студентов ПНИПУ, у 61 % респондентов ПГГПУ (табл. 3).

Таблица 2

Уровень дневной сонливости у студентов вузов г. Перми

Раздел	ПГМУ, $n = 100$	ПНИПУ, $n = 100$	ПГГПУ, $n = 100$	p_1-p_2	p_1-p_3	p_2-p_3
	$M \pm SD$	$M \pm SD$	$M \pm SD$			
При чтении в положении сидя в отсутствии других дел, баллы	1,17 ± 0,98	0,91 ± 0,87	1,01 ± 0,95	*0,048	0,241	0,437
При просмотре телепередач в кресле, баллы	1,13 ± 0,92	1,01 ± 0,83	1,23 ± 0,92	0,334	0,442	0,078
При пассивном сидении в общественных местах (театр, кино, концерт), баллы	0,79 ± 0,84	0,55 ± 0,69	0,57 ± 0,79	*0,029	0,059	0,849
В качестве пассажира в машине не менее чем в часовой поездке, баллы	1,64 ± 1,01	1,68 ± 0,94	1,71 ± 1,02	0,772	0,626	0,829
Если прилечь отдохнуть после обеда в отсутствие других дел, баллы	2,28 ± 0,88	1,73 ± 0,86	2,04 ± 0,91	1,314	0,059	*0,014
Сидя и разговаривая с кем-нибудь, баллы	0,19 ± 0,44	0,07 ± 0,26	0,16 ± 0,39	*0,020	0,614	0,057
Находясь в тихой комнате после завтрака, баллы	1,14 ± 1,04	0,81 ± 0,88	1,14 ± 0,98	*0,017	1,000	*0,013
За рулем автомобиля, при остановке в дорожной пробке, баллы	0,17 ± 0,49	0,05 ± 0,22	0,07 ± 0,29	*0,027	0,083	0,585
Среднее количество баллов	8,51 ± 4,02	6,81 ± 3,12	7,93 ± 4,03	*0,001	0,310	*0,029

Таблица 3

Показатели качества гигиены сна у студентов вузов г. Перми

Вопрос	ПГМУ, $n = 100$	ПНИПУ, $n = 100$	ПГГПУ, $n = 100$	p_1-p_2	p_1-p_3	p_2-p_3
	$M \pm SD$	$M \pm SD$	$M \pm SD$			
1	2	3	4	5	6	7
Бойтесь ли Вы заснуть, баллы	0,35 ± 0,48	0,30 ± 0,46	0,34 ± 0,48	0,757	0,361	0,547
Появляется ли у Вас чувство опасения, тревоги или страха вечером, перед сном, баллы	0,27 ± 0,45	0,35 ± 0,48	0,39 ± 0,49	0,223	0,072	0,560
Бывает ли, что Вы засыпаете вечером, сидя в кресле перед телевизором или в других условиях, баллы	0,51 ± 0,50	0,33 ± 0,47	0,51 ± 0,50	*0,010	1,000	*0,010

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7
Стала ли Ваша постель местом ссор на сексуальной почве или символом неудовлетворенности в сексуальной сфере, баллы	0,05 ± 0,22	0,04 ± 0,20	0,10 ± 0,30	0,735	0,181	0,097
Мучают ли Вас разные мысли (заботы прошедшего дня, планы на завтра и т.д.), когда Вы уже легли спать, баллы	0,74 ± 0,44	0,80 ± 0,40	0,83 ± 0,38	0,316	0,123	0,587
Когда Вы не можете заснуть, охватывает ли Вас ощущение безысходности, баллы	0,44 ± 0,50	0,47 ± 0,50	0,48 ± 0,50	0,672	0,573	0,888
Работаете ли Вы по вечерам часто вплоть до того времени, когда пора ложиться спать, баллы	0,73 ± 9,47	0,82 ± 0,41	0,73 ± 0,45	0,140	1,000	0,140
Часто ли Вы заставляете себя заснуть, баллы	0,35 ± 0,48	0,41 ± 0,51	0,38 ± 0,49	0,394	*0,003	0,673
Можете ли Вы сказать, что плохо спите в собственной постели, но лучше – в каком-то другом месте или наоборот, баллы	0,12 ± 0,33	0,20 ± 0,43	0,24 ± 0,43	0,138	*0,027	0,509
Среднее значение баллов	3,49 ± 2,04	3,72 ± 1,86	4,00 ± 2,07	0,406	0,081	0,317

Большинство студентов (80–88 %) не имеют риска сонных апноэ. У 11 % учащихся риск развития СОАГС сочетался с ожирением, у 8 % – с артериальной гипертензией.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование выявило некоторые общие закономерности сна у студентов вузов г. Перми и наиболее типичные черты в зависимости от особенностей организации учебного процесса и, вероятно, от конституциональных особенностей студентов.

Большинство респондентов всех вузов имеют пограничные характеристики сна. Лишь 1/3 учащихся имеет оптимальные показатели.

У студентов ПГМУ, несмотря на высокую субъективную оценку качества сна с быстрым засыпанием, незначительным количеством ночных пробуждений, имеется выра-

женная дневная сонливость, что, несомненно, влияет на качество бодрствования. Студенты-медики отличаются преобладанием работы с ночным или суточным графиком. Ночные и суточные смены по выходным с последующим полным днем обучения представляют собой серьезный фактор, обуславливающий нарушение и срыв циркадных ритмов с формированием разнообразных последствий – психоэмоциональной нестабильности, когнитивных проблем с нарушением избирательности, распределения и поддержания внимания, снижение объема памяти, развитие нейроэндокринной дисфункции, метаболического синдрома, риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Будущие врачи отличались более выраженной ситуативной тревожностью. Последняя может быть обусловлена характером приобретаемой специальности, эмоциональной сопряженностью с пациентами, а также ежедневным посещением корпусов, располо-

женных в разных районах города, при жестком расписании с ограниченным количеством времени для перемещения, усвоением большого объема информации.

У студентов ПГПУ отмечался наиболее высокий уровень личностной тревожности, который сочетался с низким показателем качества сна. Сон характеризовался более длительным засыпанием, частыми пробуждениями в течение ночи, обилием сновидений, нередко тревожных по содержанию. При этом учащиеся избегали ночных или суточных смен, большинство из них работало в дневное время. Эта же группа студентов имела максимальный риск развития сонных апноэ, который у части респондентов сочетался с ожирением и /или артериальной гипертензией.

Студенты политехнического университета оказались наименее уязвимыми. Однако и у них анализ субъективных характеристик сна у большинства демонстрировал пограничные нарушения, менее чем у 1/3 имелись оптимальные показатели.

Полученные результаты ставят вопрос об оптимизации организации сна и бодрствования у студентов вузов, профилактике нарушений циркадианных ритмов и их последствий, повышение информированности студентов о реципрокном влиянии сна и бодрствования. При необходимости следует обеспечить возможность коррекции у сомнолога и/или психотерапевта.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ковальзон В.М. О функциях сна. Журнал эволюционной биохимии и физиологии 1993; 29 (5–6): 627–634.
2. Левин Я.И. Сомнология: сон, его структура и функции; инсомния. Русский медицинский журнал 2007; 15: 1130–1034.
3. Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Прогресс изучения сна в эпоху электрофизиологии. Висцеральная теория сна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018; 4 (2): 5–13.
4. Ковальзон В.М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование-сон». М.: БИНОМ. Лаборатория знаний 2012; 239.
5. Чечик Н., Рушкевич Ю., Абельская И., Лихачев С. Физиологические аспекты сна. Наука и инновации 2017; 12 (178): 4–8
6. Лышова О.В., Лышов В.Ф., Пашков А.Н. Скрининговое исследование нарушений сна, дневной сонливости и синдрома апноэ во сне у студентов первого курса медицинского вуза. Медицинские новости 2012; 3: 77–80.
7. Киселькова А., Буль Г.Г. Фармакотерапия нарушений сна. Материалы VIII Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум 2016». 2016, available at: <https://scienceforum.ru/2016/article/2016026845>
8. Ковров Г.В., Лебедев М.А., Палатов С.Ю., Меркулова Т.Б., Посохов С.И. Нарушения сна при тревожных и тревожно-депрессивных расстройствах. Русский медицинский журнал 2015; 23 (10): 530.
9. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г., Корабельникова Е.А., Стрыгин К.Н., Тарасов Б.А., Посохов С.И. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. М.: Медпрактика-М 2005; 116.
10. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed. Diagnostic and coding manual. Westchester, III: American Academy of Sleep Medicine 2005.
11. Drake C.L., Roehrs T., Richardson G., Walsh J.K., Roth T. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. Sleep 2004; 27 (8): 1453–1462.
12. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Свиричев Ю.В., Конради А.О. Скрининговые системы для диагностики нарушений дыха-

ния во сне. Краткое руководство по клинической сомнологии: учебное пособие. Под общ. ред. д-ра мед. наук, проф. Г.В. Коврова. М.: МЕДпресс-информ 2018; 272.

13. *Сереброва Е.В., Усова Н.Н.* Синдром апноэ сна у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Медицинские новости 2018; 3: 14–18.

14. *Кантимирова Е.А., Маховская Т.С., Галась А.Ю., Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Газенкамтф К.А., Грушкина О.С., Романова И.В., Медведева Н.Н.* Эффективность сна как маркер здоровья студентов младших и старших курсов медицинского университета. Современные проблемы науки и образования. 2015, available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20641>

15. *Mastin D.F., Bryson J., Corwyn R.* Assessment of sleep hygiene using the sleep hygiene index. *J. Behav Med.* 2006; 29 (3): 223–227

16. *Johns M.W.* A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540–545.

17. *Струева Н.В.* Влияние нарушений сна на динамику массы тела у больных ожирением: дис. ... канд. мед. наук. М. 2014; 211.

18. *Ханин Ю.Л.* Краткое руководство к шкале реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Л. 1976; 18.

REFERENCES

1. *Koval'zon V.M.* O funktsiyakh sna. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimi i fiziologii* 1993; 29(5–6): 627–634 (in Russian).

2. *Levin YA.I.* Somnologiya: son, yego struktura i funktsii; insomniya. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2007; 15: 1130–1034 (in Russian).

3. *Pigarev I.N., Pigareva M.L.* Progress izucheniya sna v epokhu elektrofiziologii. Vistseral'naya teoriya sna. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2018; 4(2): 5–13 (in Russian).

4. *Koval'zon V.M.* Osnovy somnologii: fiziologiya i neyrokhiymiya tsikla «bodrstvovaniye-son». Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy 2012; 239 (in Russian).

5. *Chechik N., Rushkevich YU., Abel'skaya I., Libkachev S.* Fiziologicheskiye aspekty sna. *Nauka i innvatsii* 2017; 12(178): 4–8. (in Russian)

6. *Lysbova O.V., Lysbov V.F., Pashkov A.N.* Skringovoye issledovaniye narusheniy sna, dnevnoy sonlivosti i sindroma apnoe vo sne u studentov pervogo kursa meditsinskogo VUZa. *Meditsinskiye novosti* 2012; 3: 77–80 (in Russian).

7. *Kisel'kova A., Bul' G.G.* Farmakoterapiya narusheniy sna. Materialy VIII Mezhdunarodnoy studencheskoy nauchnoy konferentsii «Studencheskiy nauchnyy forum 2016». 2016, available at: <https://scienceforum.ru/2016/article/2016026845> (in Russian).

8. *Kovrov G.V., Lebedev M.A., Palatov S.Yu., Merkulova T.B., Posokhov S.I.* Narusheniya sna pri trevoznykh i trevozhno-depressivnykh rasstroystvakh. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2015; 23 (10): 530 (in Russian).

9. *Levin YA.I., Kovrov G.V., Poluektov M.G., Korabel'nikova Ye.A., Strygin K.N., Tarasov B.A., Posokhov S.I.* Insomniya, sovremennyye diagnosticheskiye i lechebnyye podkhody. Moscow: Medpraktika-M 2005; 116 (in Russian).

10. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed. Diagnostic and coding manual. Westchester, III.: American Academy of Sleep Medicine 2005.

11. *Drake C.L., Roehrs T., Richardson G., Walsh J. K., Roth T.* Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep* 2004; 27(8): 1453–1462.

12. *Bochkarev M.V., Korostovtseva L.S., Svirnyayev YU.V., Konradi A.O.* Skringovyye sistemy dlya diagnostiki narusheniy dykhaniya vo sne. *Kratkoye rukovodstvo po klinicheskoy somnologii: uchebnoye posobiye. Pod obshch.*

red. D-ra med. nauk, prof. G.V. Kovrova. M.: MEDpress-inform 2018; 272 (in Russian).

13. Serebrova Ye.V., Usova N.N. Sindrom apnoe sna u patsiyentov s ostrymi narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya. *Meditsinskiye novosti* 2018; 3: 14–18 (in Russian).

14. Kantimirova Ye.A., Makhovskaya T.S., Galas' A.YU., Petrova M.M., Sbnayder N.A., Dmitrenko D.V., Gazenkampf K.A., Grushkina O.S., Romanova I.V., Medvedeva N.N. Efektivnost' sna kak marker zdorov'ya studentov mladshikh i starshikh kursov meditsinskogo universiteta. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015, available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20641> (in Russian).

15. Mastin D.F, Bryson J., Corwyn R. Assessment of sleep hygiene using the sleep hygiene index. *J. Behav Med.* 2006; 29(3): 223–227.

16. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540–545.

17. Struyeva N.V. Vliyaniye narusheniy sna na dinamiku massy tela u bol'nykh ozhireniyem: dis. na soiskaniye uchenoy stepeni na kand. med. nauk. Moscow 2014; 211 (in Russian).

18. Khanin Yu.L. Kratkoye rukovodstvo k shkale reaktivnoy i lichnostnoy trevozhnosti CH.D. Spilbergera. Leningrad 1976; 18 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 11.10.2022

Одобрена: 24.10.2022

Принята к публикации: 14.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Особенности организации сна у студентов высших учебных заведений г. Перми / Т.П. Калашникова, Н.Л. Польшалова, А.А. Ярошенко, Е.С. Бакунина, Д.Р. Селезенева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 16–26. DOI: 10.17816/pmj40116-26

Please cite this article in English as: Kalashnikova T.P., Polygalova N.L., Yaroshenko A.A., Bakunina E.S., Selezeneva D.R. Features of sleep organization in students of Perm higher educational institutions. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 16-26. DOI: 10.17816/pmj40116-26

Научная статья

УДК 616-056.3: 612.017-053.2

DOI: 10.17816/pmj40127-33

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**Я.Ю. Иллек^{1*}, И.Г. Суетина¹, Н.В. Хлебникова¹, Е.В. Сулова¹,
М.В. Савинова², Э.В. Дудырева², Е.В. Земцова²**

¹Кировский государственный медицинский университет,

²Детский клинический консультативно-диагностический центр, г. Киров, Россия

IMMUNOGENETIC PARAMETERS IN CHILDREN WITH ATOPIC DISEASES

**Ya.Yu. Illek^{1*}, I.G. Suetina¹, N.V. Khlebnikova¹, E.V. Suslova¹,
M.V. Savinova², E.V. Dudyreva², E.V. Zemtsova²**

¹Kirov State Medical University,

²Pediatric Clinical Consultative and Diagnostic Center, Kirov, Russian Federation

Цель. Определить особенности распределения антигенов главного комплекса гистосовместимости у детей дошкольного и младшего школьного возраста с atopическими заболеваниями.

Материалы и методы. Под наблюдением находились дети со среднетяжёлым течением atopического дерматита, atopического дерматита с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, самостоятельного персистирующего аллергического ринита, atopической бронхиальной астмы. У больных проводили идентификацию антигенов HLA-комплекса I и II классов.

Результаты. Исследования показали, что у больных atopическим дерматитом констатировалась высокая частота встречаемости HLA B15, DRB1*13 и DQB1*0602-8, у больных atopическим дерматитом с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом – HLA B12, B13 и DQB1*01, у больных самостоя-

© Иллек Я.Ю., Суетина И.Г., Хлебникова Н.В., Сулова Е.В., Савинова М.В., Дудырева Э.В., Земцова Е.В., 2023

тел. +7 912 335 93 18

e-mail: yanillek@gmail.com

[Иллек Я.Ю. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии; Суетина И.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Хлебникова Н.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Сулова Е.В. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии; Савинова М.В. – главный врач; Дудырева Э.В. – заместитель главного врача по поликлинической работе; Земцова Е.В. – педиатр, аллерголог-иммунолог].

© Illek Ya.Yu., Suetina I.G., Khlebnikova N.V., Suslova E.V., Savinova M.V., Dudyreva E.V., Zemtsova E.V., 2023

tel. +7 912 335 93 18

e-mail: yanillek@gmail.com

[Illek Ya.Yu. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pediatrics; Suetina I.G. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics; Khlebnikova N.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics; Suslova E.V. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Pediatrics; Savinova M.V. – Chief Physician; Dudyreva E.V. – Deputy Chief Physician; Zemtsova E.V. – pediatrician, allergologist-immunologist].

тельным персистирующим аллергическим ринитом – HLA A10 и DQB1*201, у больных atopической бронхиальной астмой – HLA B18. П

Выводы. Представительство в тканях указанных антигенов HLA-комплекса ассоциировалось с увеличением риска возникновения atopических заболеваний в 2,3–4,6 раза.

Ключевые слова. Дети, atopические заболевания, иммуногенетические параметры.

Objective. To determine the features of the distribution of antigens of the major histocompatibility complex in children of preschool and primary school age with atopic diseases.

Materials and methods. Under observation there were children with a moderate course of the diseases such as atopic dermatitis, atopic dermatitis with concomitant persistent allergic rhinitis, independent persistent allergic rhinitis, atopic bronchial asthma. The patients were identified class I and class II antigens of HLA-complex.

Results. The studies have shown that patients with atopic dermatitis had a high incidence of HLA B15, DRB1*13 and DQB1*0602-8; in patients suffering from atopic dermatitis with concomitant persistent allergic rhinitis – HLA B12, B13 and DQB1 * 01; in patients with independent persistent allergic rhinitis – HLA A10 and DQB1 * 201; in patients with atopic bronchial asthma – HLA B18.

Conclusions. Representation of these antigens of the HLA complex in the tissues was associated with an increase in the risk of atopic diseases by 2.3–4.6 times.

Keywords. Children, atopic diseases, immunogenetic parameters.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит, аллергический ринит и atopическая бронхиальная астма являются частыми заболеваниями в детском возрасте. В патогенезе этих заболеваний главная роль принадлежит эндогенным факторам [1–7]: наследственной предрасположенности, atopии, гиперреактивности кожи (при atopическом дерматите), гиперреактивности слизистой оболочки носа (при аллергическом рините), гиперреактивности бронхов (при бронхиальной астме). Отличие atopических заболеваний от других аллергопатий заключается в том, что развитие первых может быть вызвано только аллергической реакцией немедленного типа, тогда как развитие вторых – аллергическими реакциями любого типа. В основе atopии лежат нарушения иммунитета, приводящие к возникновению дисбаланса между Th₁- и Th₂-клетками в сторону повышения активности последних. Th₂-клетки синтезируют IL-4, IL-10 и IL-13, которые стимулируют продукцию IgE В-клетками, индуцируют активность и пролиферацию

эозинофилов, увеличивают экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости, служат факторами роста тучных клеток. Манифестация atopических заболеваний у предрасположенных детей происходит при воздействии этиологически значимых аллергенов и других экзогенных факторов.

Принимая во внимание схожесть звеньев патогенеза, можно предположить, что у детей с atopическими заболеваниями существует ассоциативная связь с одними и теми же иммуногенетическими параметрами. Однако в ходе собственных исследований выявлены существенные различия в распределении антигенов главного комплекса гистосовместимости при atopических заболеваниях.

Цель исследования – определить особенности распределения антигенов главного комплекса гистосовместимости у больных atopическим дерматитом, у больных atopическим дерматитом с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, у больных самостоятельным персистирующим аллергическим ринитом и больных atopической бронхиальной астмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением в КОГБУЗ «Кировская областная детская клиническая больница» (главный врач – д-р мед. наук Н.Г. Муратова) и КОГБУЗ «Детский клинический консультативно-диагностический центр» (главный врач – М.В. Савинова) находилось 137 детей восточнославянской принадлежности в возрасте 5–10 лет с atopическими заболеваниями. У 34 пациентов отмечалось среднетяжёлое течение atopического дерматита (АтД), у 25 пациентов – среднетяжёлое течение АтД с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом (ПАР), у 25 пациентов – среднетяжёлое течение самостоятельного ПАР, у 53 пациентов – среднетяжёлое течение atopической бронхиальной астмы (АтБА). У наблюдаемых больных исследовали иммуногенетические параметры в лаборатории иммуногематологии (руководитель – д-р мед. наук Е.В. Бутина) ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России.

Серологическое типирование лимфоцитов по HLA (Human Leucocytes Antigens) I класса выполнялось у больных в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте [8] с помощью гистотипирующих панелей HLA-A и HLA-B (ЗАО «Гисанс», г. Санкт-Петербург), которые позволяют идентифицировать 19 HLA-антигенов локуса A и 35 HLA-антигенов локуса B. Лимфоциты для постановки микролимфоцитотоксической пробы выделяли из гепаринизированной крови методом градиентного центрифугирования с применением раствора фиколл-верографина. Пробу выполняли в микропланшетах Терасаки.

Молекулярное типирование HLA-генов DRB1 и DQB1 (HLA II класса) у наблюдаемых больных выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с набором сиквенс-

специфических праймеров, который включает в себя серию различных участков HLA-генов II класса и называется PCR-mSSR (polymerase-chain reaction sequence primer mixed). Набор реагентов позволяет выявлять 14 аллелей гена DRB1 (DRB1*01, 04, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18) и 12 аллелей и групп аллелей гена DQB1 (DQB1*0201, 0301, 0302, 0303, 0304, 0305, 0401-2, 0501-4, 0503, 0601, 0602-8). ДНК выделяли из мононуклеаров крови пациентов путём трёхкратной обработки лизирующим буфером и центрифугированием. Выделенную ДНК амплифицировали в полимеразной цепной реакции.

Расчёт иммуногенетических параметров у наблюдаемых больных осуществляли с помощью формул, принятых в популяционной статистике. Частоту встречаемости конкретных HLA определяли как процентное отношение индивидов, несущих данный HLA, к общему числу обследованных в группе [3], и сопоставляли с характером распределения HLA в здоровой популяции детей, проживающих в Кировской области РФ.

Для установления существенности различий в характере распределения HLA в сравниваемых группах определяли критерий согласия (χ^2) с поправкой на непрерывность вариаций по формуле: $\chi^2 = [(ad - bc) - 0,5]^2 / (a + b) \cdot (c + d) \cdot (a + c) \cdot (b + d)$, где a – количество пациентов, имеющих данный антиген, аллель или сочетание, b – количество пациентов, у которых данный антиген, аллель или сочетание отсутствует, c – количество здоровых детей, имеющих данный антиген, аллель или сочетание, d – количество здоровых детей, у которых отсутствует данный антиген, аллель или сочетание. С помощью специальных математических формул χ^2 переводили в уровень значимости различий Стьюдента (p).

Степень ассоциации того или иного иммуногенетического параметра с особенностями иммунологической реактивности

у больных оценивали по критерию относительного риска (RR) по формуле: $RR = f_n \cdot (1 - f_k) / f_k \cdot (1 - f_n)$, где f_n – частота встречаемости антигена в исследуемой группе (в десятичных дробях), f_k – частота встречаемости того же антигена в контрольной группе (в десятичных дробях). Показатель относительного риска (RR) обнаруживает, насколько чаще данное заболевание или ответная реакция организма развивается у лиц, имеющих определённый HLA-антиген, по сравнению с теми, у кого его нет. При нулевом значении одного из составляющих величину RR рассчитывали по формуле J. Haldane [6]. Принято считать, что при RR , равном 2,0 и больше, существует положительная ассоциация признака с заболеванием (предрасположенность к развитию болезни), тогда как значения RR меньше 1,0 указывают на резистентность индивида к данной патологии.

Этиологическую фракцию (EF), характеризующую силу положительной HLA-ассоциации [7], рассчитывали при значении величины критерия относительного риска RR больше 2,0 по формуле: $EF = \frac{RR - 1}{RR} \cdot F$, где F – частота встречаемости HLA, выраженная в десятичных дробях. Превентивную фракцию (PF), характеризующую силу отрицательной HLA-ассоциации [7], рассчитывали при значении величины критерия относительного риска RR меньше 1,0 по формуле: $PF = \frac{(1 - RR) \cdot F}{RR \cdot (1 - RR) + F}$, где F – частота встречаемости HLA, выраженная в десятичных дробях. При одинаковых значениях критерия относительного риска RR значение EF будет больше в том случае, когда связанный с развитием болезни HLA-маркер имеет большое распространение. В случае, если критерий относительного риска RR меньше 1,0 (при уменьшенном риске развития заболевания), вместо EF (этиологическая фракция) используют PF (превентивная фрак-

ция). Данный показатель характеризует превентивные свойства определённого HLA-маркера на популяционном уровне, а также зависит как от показателя RR , так и от частоты встречаемости данного HLA-маркера в исследуемой группе.

Математическую обработку результатов HLA-типирования у больных выполняли на персональном компьютере с использованием специальной программы, составленной сотрудниками лаборатории иммуногематологии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России на основании указанных выше формул. Контрольную группу в этих исследованиях составили 153 практически здоровых ребёнка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные при исследовании распределения антигенов главного комплекса гистосовместимости в группах детей с атопическими заболеваниями, представлены в таблице.

Из материала, приведенного в таблице, следует, что в группе больных атопическим дерматитом отмечалась высокая частота встречаемости HLA I класса B15 (28,1 против 7,8 % в контроле; $\chi^2 = 8,9$; $p < 0,01$; $RR = 4,6$; $EF = 0,22$), HLA II класса DRB1*13 (32,0 против 13,6 % в контроле; $\chi^2 = 4,9$; $p < 0,05$; $RR = 3,1$; $EF = 0,22$) и DQB1*0602-8 (70,0 против 37,9 % в контроле; $\chi^2 = 8,4$; $p < 0,01$; $RR = 3,8$; $EF = 0,50$). Представительство в тканях указанных антигенов ассоциировалось с повышением относительного риска развития заболевания в 3,1–4,6 раза ($RR = 3,1$ –4,6). В то же время в группе больных АтД было выявлено выраженное снижение частоты встречаемости HLA II класса DRB1*07 (10,0 против 30,1 % в контроле; $\chi^2 = 6,0$; $p < 0,02$; $RR = 0,3$; $PF = 0,22$), DRB1*11 (10,0 против 25,2 % в контроле; $\chi^2 = 4,1$; $p < 0,05$; $RR = 0,3$;

Антигены HLA-комплекса у детей с атопическими заболеваниями

HLA	Частота выявления, %		χ^2	<i>p</i>	RR	EF	PF
	здоровые дети, <i>n</i> = 153	больные					
Больные АтД, <i>n</i> = 34							
B15	7,8	28,1	8,9	<0,01	4,6	0,22	–
DRB1*13	13,6	32,0	4,9	<0,05	3,1	0,22	–
DQB1*0602-8	37,9	70,0	8,4	<0,01	3,8	0,50	–
DRB1*07	30,1	10,0	6,0	<0,02	0,3	–	0,22
DRB1*11	25,2	10,0	4,1	<0,05	0,3	–	0,17
DQB1*0303	23,3	7,0	5,2	<0,05	0,2	–	0,18
Больные АтД с сопутствующим ПАР, <i>n</i> = 25							
B12	20,3	52,0	10,0	<0,01	3,3	0,36	–
B13	13,1	48,0	15,5	<0,01	4,2	0,37	–
DQB1*01	31,1	56,0	4,4	<0,05	2,3	0,31	–
B21	9,1	4,0	0,2	0,64	0,4	–	0,05
DQB1*302	19,4	4,0	2,4	0,12	0,2	–	0,13
Больные самостоятельным ПАР, <i>n</i> = 25							
A10	7,8	32,0	10,3	<0,01	3,7	0,23	–
DQB1*201	29,1	64,0	9,2	<0,01	3,2	0,44	–
B16	13,7	4,0	1,1	0,30	0,3	–	0,09
DQB1*11	25,2	12,0	1,3	0,25	0,5	–	0,23
DQB1*303	23,3	4,0	3,6	0,06	0,2	–	0,20
Больные АтБА, <i>n</i> = 53							
B18	6,5	24,5	11,1	<0,01	4,6	0,19	–
A9	32,5	15,1	5,2	<0,05	0,4	–	0,21
B35	24,8	9,4	4,8	<0,05	0,3	–	0,17
DRB1*01	31,1	10,1	4,0	0,07	0,5	–	0,11

PF = 0,17) и DQB1*0303 (7,0 против 23,3 % в контроле; $\chi^2 = 5,2$; $p < 0,05$; RR = 0,2; PF = 0,18), что ассоциировалось с определённой резистентностью к развитию заболевания (RR = 0,17–0,22).

В группе больных АтД с сопутствующим ПАР (см. таблицу) констатировалось выраженное повышение частоты встречаемости HLA I класса B12 (52,0 против 20,3 % в контроле; $\chi^2 = 10,0$; $p < 0,01$; RR = 3,3; EF = 0,36) и B13 (48,0 против 13,1 % в контроле; $\chi^2 = 15,5$; $p < 0,01$; RR = 4,2; EF = 0,37), HLA II класса DQB1*01 (56,0 против 31,1 % в контроле; $\chi^2 = 4,4$; $p < 0,05$; RR = 2,3; EF = 0,31), что ассоциировалось у носителей указанных признаков с повышением относительного риска развития заболеваний в 2,3–4,2 раза (RR = 2,3–4,2). Вместе с тем в этой группе

пациентов обнаруживалось понижение частоты встречаемости HLA I класса B21 (4,0 против 9,1 % в контроле; $\chi^2 = 0,2$; RR = 0,4; PF = 0,05) и HLA II класса DQB1*302 (4,0 против 19,4 % в контроле; $\chi^2 = 2,4$; RR = 0,2; PF = 0,13), что ассоциировалось с определённой резистентностью к развитию атопического дерматита с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом (RR = 0,2–0,4).

Исследования показали, что в группе больных самостоятельным ПАР имело место выраженное повышение частоты встречаемости в тканях HLA I класса A10 (32,0 против 7,8 % в контроле; $\chi^2 = 10,3$; $p < 0,01$; RR = 3,7; EF = 0,23) и HLA II класса DQB1*11 (64,0 против 29,1 % в контроле; $\chi^2 = 9,2$; $p < 0,01$; RR = 3,2; EF = 0,44), что ассоциировалось

с повышением относительного риска развития заболевания в 3,2–3,7 раза ($RR = 3,2-3,7$). Также у пациентов этой группы отмечалось понижение частоты встречаемости HLA I класса B16 (4,0 против 13,7 % в контроле; $\chi^2 = 1,1$; $RR = 0,3$; $PF = 0,09$), HLA II класса DRB1*11 (12,0 против 25,2 % в контроле; $\chi^2 = 1,3$; $RR = 0,5$; $PF = 0,23$) и DQB1*303 (4,0 против 23,3 % в контроле; $\chi^2 = 3,6$; $RR = 0,2$; $PF = 0,20$), что ассоциировалось с определённой резистентностью к развитию самостоятельного персистирующего аллергического ринита ($RR = 0,2-0,5$).

В группе больных АтБА (см. таблицу) констатировалось выраженное повышение встречаемости в тканях HLA I класса B18 (24,5 против 6,5 % в контроле; $\chi^2 = 11,1$; $p < 0,01$; $RR = 4,6$; $EF = 0,19$), что ассоциировалось у носителей этого признака с повышением относительного риска развития заболевания в 4,6 раза ($RR = 4,6$). В то же время у больных АтБА имело место понижение частоты встречаемости в тканях HLA I класса A9 (15,1 против 32,5 % в контроле; $\chi^2 = 5,2$; $p < 0,05$; $RR = 0,4$; $PF = 0,21$) и B35 (9,4 против 24,8 % в контроле; $\chi^2 = 4,8$; $p < 0,05$; $RR = 0,3$; $PF = 0,17$), HLA II класса DRB1*01 (10,1 против 31,1 % в контроле; $\chi^2 = 4,0$; $RR = 0,5$; $PF = 0,11$), что ассоциировалось с резистентностью к развитию заболевания ($RR = 0,11-0,21$).

Выводы

1. В группе больных атопическим дерматитом, в группе больных атопическим дерматитом с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, в группе больных самостоятельным персистирующим аллергическим ринитом и в группе больных атопической бронхиальной астмой выявляется ассоциативная связь с разными антигенами главного комплекса гистосовместимости.

2. В качестве иммуногенетического маркера у больных атопическим дерматитом может служить высокая частота встречаемости HLA B15, DRB1*13 и DQB1*0602-8, у больных атопическим дерматитом с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом – HLA B12, B13 и DQB1*01, у больных самостоятельным персистирующим аллергическим ринитом – HLA A10 и DQB1*201, у больных атопической бронхиальной астмой – HLA B18. Представительство в тканях указанных антигенов HLA-комплекса ассоциируется с увеличением относительного риска возникновения атопических заболеваний в 2,3–4,6 раза.

3. При обнаружении высокой частоты встречаемости соответствующих антигенов HLA-комплекса диагноз атопического дерматита, атопического дерматита с сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, самостоятельного персистирующего аллергического ринита и атопической бронхиальной астмы может быть установлен даже при отсутствии клинических проявлений указанных заболеваний (в период клинической ремиссии).

Библиографический список

1. Балаболкин И.И., Лятунова А.В., Рылеева И.В. и др. Бронхиальная астма у детей. Детская аллергология: руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. М. 2006; 298–371.
2. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н., Кудрявцева А.В. Атопический дерматит. Детская аллергология: руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. М. 2006; 424–485.
3. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. М. 1988; 288.
4. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Галанина А.В. Атопический дерматит у детей раннего возраста. Киров 2007; 124.

5. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Муратова Н.Г. Атопическая бронхиальная астма у детей. Киров 2008; 160.

6. Певницкий Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями. Вестник академии медицинских наук СССР 1988; 7: 48–55.

7. Svejgaard A., Ryder L.P. HLA and disease associations: detecting the strongest associations. *Tissue Antigens* 1994; 43: 18–27.

8. Terasaki P.I. Microdroplet lymphocyte cytotoxicity: manual of tissue typing technique. Bethesda 1970; 42–45.

REFERENCES

1. Balabolkin I.I., Lyapunova A.V., Ryleeva I.V. *i dr.* Bronhial'naya astma u detej. Detskaya allergologiya: rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. A.A. Baranova, I.I. Balabolkina. Moscow 2006; 298–371 (in Russian).

2. Balabolkin I.I., Grebenyuk V.N., Kudryavceva A.V. Atopicheskiy dermatit. Detskaya allergologiya: rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. A.A. Baranova, I.I. Balabolkina. Moscow 2006; 424–485 (in Russian).

3. Zareckaya YU.M. Klinicheskaya immunogenetika. Moscow 1988; 288 (in Russian).

4. Illek YA.YU., Zajceva G.A., Galanina A.V. Atopicheskiy dermatit u detej rannego vozrasta. Киров 2007; 124 (in Russian).

5. Illek YA.YU., Zajceva G.A., Muratova N.G. Atopicheskaya bronhial'naya astma u detej. Киров 2008; 160 (in Russian).

6. Pevnickij L.A. Statisticheskaya ocenka asociacij HLA-antigenov s zabolevaniyami. *Vestnik akademii medicinskih nauk SSSR* 1988; 7: 48–55 (in Russian).

7. Svejgaard A., Ryder L.P. HLA and disease associations: detecting the strongest associations. *Tissue Antigens* 1994; 43: 18–27.

8. Terasaki P.I. Microdroplet lymphocyte cytotoxicity: manual of tissue typing technique. Bethesda 1970; 42–45.

Финансирование. Исследование проводилось в рамках внутривузовского гранта ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России № 8-2022-грант.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 06.12.2022

Одобрена: 27.12.2022

Принята к публикации: 14.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Иммуногенетические параметры у детей с атопическими заболеваниями / Я.Ю. Иллек, И.Г. Суетина, Н.В. Хлебникова, Е.В. Суслова, М.В. Савинова, Э.В. Дудырева, Е.В. Земцова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 27–33. DOI: 10.17816/pmj40127-33

Please cite this article in English as: Illek Ya.Yu., Suetina I.G., Khlebnikova N.V., Suslova E.V., Savinova M.V., Dudyreva E.V., Zemtsova E.V. Immunogenetic parameters in children with atopic diseases. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 27-33. DOI: 10.17816/pmj40127-33

Научная статья

УДК 616.98: 578.834.1]-053.2-06: 616.8-009.17-036.1-07

DOI: 10.17816/pmj40134-40

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ ФЕНОТИП ПОСТКОВИДНОГО АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Е.И. Виноградов

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

CLINICAL AND LABORATORY PHENOTYPE OF POSTCOVID ASTHENIC SYNDROME IN CHILDREN OF PRIMARY SCHOOL AGE

E.I. Vinogradov

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Определить клинико-лабораторные особенности постковидного синдрома у детей младшего школьного возраста.

Материалы и методы. Проведен анализ жалоб, анамнеза, соматического и неврологического статуса у 24 детей, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию, также проведен анализ результатов по субъективной шкале астении (версия для родителей), шкале оценки качества жизни (версия для детей), вопроснику и схеме Вейна, шкале функционального статуса. Концентрация моноцитарного хемотаксического фактора в слюне определена с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Большинство детей предъявляли жалобы астеновегетативного плана, которые подтвердились показателями шкалы MFS, опросником и схемой Вейна. Концентрация моноцитарного хемотаксического белка у обследуемой когорты детей оказалась равной $32,48 \pm 23,22$ пг/мл, без достоверной разницы по полу. Уровень физического функционирования шкалы качества жизни оказался достоверно выше у мальчиков ($100,0 \pm 0,0$ баллов) чем у девочек ($82,0 \pm 15,4$ балла, $p = 0,02$). Получена корреляционная зависимость содержания моноцитарного хемотаксического белка слюны с баллами, определенными по вопроснику и схеме Вейна, а также шкалам MFS и функционального статуса.

Выводы. Вегетативный и астенический синдромы находятся в тесной взаимосвязи с концентрацией моноцитарного хемотаксического фактора слюны.

Ключевые слова. Постковидный синдром, вегетативная дисфункция, дети, моноцитарный хемотаксический протеин-1.

Objective. To determine the clinical and laboratory features of the postcovid syndrome in children of primary school age.

© Виноградов Е.И., 2023

тел. +7 922 318 15 29

e-mail: evgenyi.228@yandex.ru

[Виноградов Е.И. – аспирант кафедры неврологии и медицинской генетики].

© Vinogradov E.I., 2023

tel. +7 922 318 15 29

e-mail: evgenyi.228@yandex.ru

[Vinogradov E.I. – post-graduate student, Department of Neurology and Medical Genetics].

Materials and methods. The analysis of complaints and anamnesis, somatic and neurological status in 24 children who had a new coronavirus infection was carried out; the results were also analyzed according to the Subjective Asthenia Scale (version for parents), the Quality of Life Assessment Scale (version for children), the Wayne's questionnaire and scheme, the functional status scale. The concentration of monocytic chemotactic factor in the saliva was determined using enzyme immunoassay.

Results. Most of the children presented astheno-vegetative complaints, which were confirmed by the MFS scores, and the Wayne's questionnaire and scheme. The concentration of monocytic chemotactic protein in the examined cohort of children was 32.48 ± 23.22 pg/ml, with no significant difference by sex. The level of physical functioning by the quality of life scale was significantly higher in boys (100.00 ± 0.00 points) than in girls (82.03 ± 15.46 points, $p = 0.02$). A correlation was obtained between the salivary monocyte chemotactic protein content and the scores obtained using the Wayne questionnaire and scheme, as well as the MFS and functional status scales.

Conclusions. Vegetative and asthenic syndromes are closely related to the concentration of salivary monocyte chemotactic factor.

Keywords. Postcovid syndrome, autonomic dysfunction, children, monocyte chemotactic protein-1.

ВВЕДЕНИЕ

Многие пациенты после перенесенной инфекции COVID-19 имеют широкий спектр хронических симптомов в течение недель или месяцев после заражения, часто неврологического, когнитивного или психического характера [1]. Определение постковидного синдрома было дано Всемирной организацией здравоохранения 6 октября 2021 г. и определяется как состояние у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 месяцев от момента дебюта COVID-19, и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [2].

Новая коронавирусная инфекция обладает высокой контагиозностью [3; 4], основными методами ее диагностики были обнаружение нуклеиновых кислот и серологическое выявление антител [5]. COVID-19 – это заболевание, которое может вызывать системное воспаление и цитокиновый шторм [6].

У больных коронавирусной инфекцией часто повышается уровень воспалительных факторов, включая интерлейкин (IL), колоние-стимулирующий фактор (CSF), хемокины, ин-

терферон (IFN), фактор некроза опухоли (TNF), хемокины и фактор роста (GF), особенно при тяжелой и крайне тяжелой форме [7; 8]. Одним из самых встречаемых воспалительных цитокинов является monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1). Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1/хемокиновый лиганд 2 (MCP-1/CCL2) представляет собой хемокин, продуцируемый многими типами клеток, например, эндотелием, фибробластами, макрофагами, моноцитами, астроцитами и микроглией. Этот хемокин регулирует миграцию и инфильтрацию моноцитов, Т-клеток памяти и НК-клеток в месте воспаления [9].

Известно, что MCP-1 повышается при эпилепсии, остром нарушении мозгового кровообращения, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, черепно-мозговых травмах, сахарном диабете 2-го типа [10], а также при новой коронавирусной инфекции у взрослых пациентов [11]. На данный момент нет определенных значений повышения MCP-1, которые свидетельствуют о перенесенной новой коронавирусной инфекции. Необходимо указать, что у пациентов, которые не болели новой коронавирусной инфекцией также отмечались определенные уровни MCP-1, однако уровни были ниже, чем у переболевших [12]. Изучение данного

хемокина в контексте постковидного синдрома у детей представляется актуальным.

Цель исследования – определить клинико-лабораторные особенности постковидного синдрома у детей младшего школьного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 24 ребенка в возрасте от 8 до 14 лет (9 мальчиков и 15 девочек), находящихся в постковидном периоде. На проведение работы получено одобрение локального этического комитета, протокол № 7 от 05.07.2022. Родители всех пациентов дали информированное согласие на осмотр и обследование. Критериями исключения являлись пациенты, в анамнезе которых отсутствовало подтверждение новой коронавирусной инфекции (ПЦР), наличие очаговой неврологической симптоматики, сопутствующие заболевания, такие как ревматоидный артрит, остеоартрит, сахарный диабет, гломерулонефрит, эпилепсия, острое нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма, бронхиальная астма, воспалительные заболевания полости рта. У всех пациентов имелось лабораторное подтверждение антигена SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки в остром периоде.

Всем детям оценивался неврологический и соматический статус, проводился анализ анамнеза и жалоб. Астенический синдром определялся по субъективной шкале астении Multidimensional Fatigue Scale (MFS), версия для родителей, вегетативная дисфункция констатировалась при помощи вопросника и схемы А.М. Вейна. В работе также использованы шкала функционального статуса после перенесенной коронавирусной инфекции Post-COVID-19 Functional Status Scale (PCFS) и шкала качества жизни, адаптированная для

детей. Определение концентрации моноцитарного хемотаксического фактора-1 в слюне проведено с помощью иммуноферментного анализа. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0, оценивались параметрические (*t*-критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Манна – Уитни, критерий корреляции Спирмена) показатели. Для описания количественных данных использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение $M (SD)$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре жалоб преобладали слабость, вялость, снижение физической активности; плохая переносимость холода, жары, духоты; ухудшение самочувствия при смене погоды; потливость кистей, стоп. Реже встречались головные боли напряженного типа, нарушения сна по типу инсомний и парасомний, похолодание дистальных отделов конечностей, одышка инспираторного типа; эпизоды страха, тревожность, трудности общения с другими детьми, перепады настроения, обмороки. Структура жалоб представлена в табл. 1.

Со стороны соматического статуса патологии не выявлено. При углубленном неврологическом осмотре очаговой симптоматики не констатировано.

По субъективной шкале астении (MFS) средний показатель составил $85,3 \pm 15,9$ балла (при норме 100 баллов), наряду с этим у мальчиков показатель был несколько выше ($90,9 \pm 10,0$ балла), чем у девочек ($81,2 \pm 18,8$ балла), однако достоверной разницы между ними не было. Оценивая показатели общей слабости, нарушений сна, когнитивных нарушений в структуре MFS, показано, что выше были значения у мальчиков, при этом достоверной разницы по половому признаку не отмечалось (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика жалоб у детей в постковидном периоде

Параметр	Значение
Пол, количество	Девочки, $n = 14$; мальчики, $n = 9$
Возраст, средний показатель (ранжирование), лет	11,37
Слабость, вялость, снижение физической активности, абс. (%)	17 (70,8)
Плохая переносимость холода, жары, духоты, абс. (%)	14 (58,3)
Ухудшение самочувствия при смене погоды, абс. (%)	10 (41,6)
Потливость дистальных отделов конечностей, абс. (%)	10 (41,6)
Головные боли напряженного типа, абс. (%)	8 (33,3)
Нарушения сна по типу инсомний, парасомний, абс. (%)	6 (25)
Похолодание дистальных отделов конечностей, абс. (%)	5 (20,8)
Одышка инспираторного типа, абс. (%)	5 (20,8)
Эпизоды страха, абс. (%)	4 (16,6)
Тревожность, абс. (%)	3 (12,5)
Трудности общения с другими детьми, абс. (%)	2 (8,3)
Обмороки, абс. (%)	1 (4,1)

Таблица 2

Показатели шкалы MFS

Параметр	Средний показатель	Мальчики	Девочки	p
Общий показатель MFS	$85,3 \pm 15,9$	$90,9 \pm 10,0$	$81,2 \pm 18,8$	0,41
Общая слабость	$86,5 \pm 20,5$	$90,9 \pm 14,0$	$83,3 \pm 24,8$	0,76
Нарушения сна	$88,6 \pm 17,4$	$88,8 \pm 20,1$	$88,5 \pm 16,6$	0,93
Когнитивные нарушения	$80,9 \pm 22,2$	$93,0 \pm 11,0$	$71,8 \pm 24,7$	0,12

Средний показатель вопроснику Вейна оказался равным $11,64 \pm 7,04$ балла. Причем у мальчиков – $10,0 \pm 3,5$ балла, у девочек – $12,5 \pm 9,02$. По схеме Вейна общий показатель составил $16,0 \pm 7,5$ балла, у мальчиков – $15,3 \pm 3,3$, у девочек – $16,5 \pm 9,8$, без достоверной разницы.

Показатели шкалы функционального статуса после перенесенной новой коронавирусной инфекции соответствовали незначительным функциональным отклонениям ($1,21 \pm 0,80$ класса) без достоверной разницы по полу.

Средний показатель качества жизни детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, был снижен до $86,8 \pm 16,7$ балла, без достоверной разницы по полу. Оценивая отдельные показатели качества жизни, выяснилось, что у обследуемых детей в среднем

отмечено снижение баллов по всем обследуемым шкалам, но только уровень физического функционирования оказался достоверно выше у мальчиков ($100,00 \pm 0,00$ балла), чем у девочек ($82,0 \pm 15,4$ балла, $p = 0,02$) (табл. 3).

Концентрация моноцитарного хемотаксического белка у обследуемой когорты детей оказалась равной $32,4 \pm 23,2$ пг/мл, без достоверной разницы по полу.

Проведен корреляционный анализ с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена полученных показателей (табл. 4). Выявлена обратная корреляция между баллами, полученными по субъективной шкале астении и вопросником и схемой Вейна. Отмечается прямая корреляция между показателями PCFS и вопросника Вейна, схемы Вейна и MCP-1.

Таблица 3

Показатели шкалы качества жизни

Параметр	Средний показатель	Мальчики	Девочки	<i>p</i>
Общий показатель качества жизни	86,8 ± 16,7	96,6 ± 8,1	79,4 ± 18,1	0,06
Физическое функционирование	89,7 ± 14,6	100,0 ± 0,0	82,0 ± 15,4	0,02
Эмоциональное функционирование	82,5 ± 27,8	95,0 ± 12,2	73,1 ± 33,1	0,20
Социальное функционирование	92,5 ± 12,0	98,3 ± 4,0	88,1 ± 14,3	0,17
Роловое функционирование	82,5 ± 19,4	93,3 ± 16,3	74,3 ± 18,4	0,08

Таблица 4

Корреляционные параметры (коэффициенты корреляции *r*) исследуемой когорты пациентов

Параметр	Общий показатель MFS	Общий показатель качества жизни	PCFS	Опросник Вейна	Схема Вейна	МСП-1
Возраст	0,10	0,01	0,28	0,43	0,25	0,48
Общая слабость	0,84 <i>p=0,0001</i>	0,13	-0,48	-0,59 <i>p=0,02</i>	-0,48	-0,20
Нарушения сна	0,77 <i>p=0,001</i>	0,07	-0,28	-0,49	-0,45	-0,30
Когнитивные нарушения	0,80 <i>p=0,0005</i>	0,42	-0,39	-0,36	-0,42	-0,09
Общий показатель MFS	1,00	0,25	-0,47	-0,55 <i>p=0,04</i>	-0,57 <i>p=0,03</i>	-0,27
Физ.функционирование	0,50	0,82 <i>p=0,0002</i>	-0,43	-0,60 <i>p=0,02</i>	-0,36	0,03
Эмоциональное	0,12	0,90 <i>p=0,0000</i>	-0,28	-0,27	-0,22	0,26
Социальное	0,10	0,87 <i>p=0,0000</i>	-0,27	-0,28	-0,14	0,35
Роловое	0,31	0,96 <i>p=0,0000</i>	-0,24	-0,21	-0,20	0,31
Общий показатель качества жизни	0,25	1,00	-0,27	-0,28	-0,17	0,30
PCFS	-0,47	-0,27	1,00	0,84 <i>p=0,00001</i>	0,90 <i>p=0,0000</i>	0,61 <i>p=0,02</i>
Опросник Вейна	-0,55 <i>p=0,04</i>	-0,28	0,84 <i>p=0,0001</i>	1,00	0,83 <i>p=0,0002</i>	0,60 <i>p=0,02</i>
Схема Вейна	-0,57 <i>p=0,03</i>	-0,17	0,90 <i>p=0,00000</i>	0,83 <i>p=0,0002</i>	1,00	0,62 <i>p=0,01</i>
МСП-1	-0,27	0,30	0,61 <i>p=0,02</i>	0,60 <i>p=0,01</i>	0,62 <i>p=0,01</i>	1,00

Оценивая результаты по вопроснику и схеме Вейна, было показано, что значения обеих шкал находились в обратной корреляции со значениями шкалы FMS, в прямой корреляции с PCFS, концентрацией МСП-1. Из этого следует, что проявления синдрома

вегетативных дисфункций находятся в тесной связи с моноцитарным хемотаксическим фактором.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что повышение уровня воспалительного хемокина после перенесен-

ной новой коронавирусной инфекции может носить провегетативно-дисфункциональный эффект. Это делает актуальным дальнейшее исследование хемокина с точки зрения развития постковидного синдрома.

Выводы

1. У детей постковидный синдром проявляется слабостью, вялостью, снижением физической активности, плохой переносимостью холода, жары, духоты, ухудшением самочувствия при смене погоды, потливостью кистей, стоп, реже головными болями напряженного типа.

2. У детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, проявления постковидного синдрома включают в себя когнитивные нарушения, общую слабость, нарушения сна по шкале MFS. По шкале качества жизни более выраженное снижение отмечено по эмоциональному и ролевому функционированию, в большей степени у девочек.

3. Проявления постковидного астенического синдрома находятся в прямой корреляции с концентрацией моноцитарного хемотаксического белка-1 в слюне.

Библиографический список

1. *Carod-Artal F.J.* Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol.* 2021; 72 (11): 384–396. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230. PMID: 34042167.

2. *Brackel C.L.H., Lap C.R., Buddingh E.P., van Houten M.A., van der Sande L.J.T.M., Lan-gereis E.J., Bannier M.A.G.E., Pijnenburg M.W.H., Hashimoto S., Terheggen-Lagro S.W.J.* Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56 (8): 2495–2502. DOI: 10.1002/ppul.25521. PMID: 34102037; PMCID: PMC8242715.

3. *Huang C., Wang Y., Li X. et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel

coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.

4. *Hongzhou L.U., Stratton C.W., Tang Y-W.* Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92: 401–402.

5. *Chen Y.U., Liu Q., Guo D.* Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92: 418–423.

6. *Pedersen S.F., Ho Y.-C.* SARS-CoV-2: A storm is raging. *J. Clin. Investig.* 2020; 130: 2202–2205.

7. *Chen Y.U., Liu Q., Guo D.* Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92: 418–423.

8. The national health and Health Committee and the office of the State, Administration of traditional Chinese medicine (TCM). *Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial version 7) (state health office Medical Letter No. 184) 2020*, available at: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>

9. *Desbmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E.* Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J. Interf. Cytokine Res.* 2009; 29: 313–326.

10. *Колотов К.А., Распутин П.Г.* Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине. *Пермский медицинский журнал* 2018; 3.

11. *Singh S., Anshita D., Ravichandiran V.* MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021; 101 (Pt B): 107598. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107598. PMID: 34233864; PMCID: PMC8135227.

REFERENCES

1. *Carod-Artal F.J.* Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol.* 2021; 72(11): 384–396. English, Spanish. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230. PMID: 34042167.

2. Brackel C.L.H., Lap C.R., Buddingh E.P., van Houten M.A., van der Sande L.J.T.M., Langereis E.J., Bannier M.A.G.E., Pijnenburg M.W.H., Hashimoto S., Terbegeen-Lagro S.W.J. Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56 (8): 2495–2502. DOI: 10.1002/ppul.25521. PMID: 34102037; PMCID: PMC8242715.

3. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.

4. Hongzou L.U., Stratton C.W., Tang Y.-W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92: 401–402.

5. Chen Y.U., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92: 418–423.

6. Pedersen S.F., Ho Y.-C. SARS-CoV-2: A storm is raging. *J. Clin. Investig.* 2020; 130: 2202–2205.

7. Chen Y.U., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92: 418–423.

8. The national health and Health Committee and the office of the State, Administration of traditional Chinese medicine (TCM).

Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial version 7) (state health office Medical Letter No. 184) 2020, available at: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>

9. Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J. Interf. Cytokine Res.* 2009; 29: 313–326.

10. Kolotov K.A., Rasputin P.G. Monocytic chemotactic protein-1 in physiology and medicine. *Perm Medical Journal* 2018; 3 (in Russian).

11. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol* 2021; 101 (Pt B): 107598. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107598. Epub 2021 May 20. PMID: 34233864; PMCID: PMC8135227.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора 100 %.

Поступила: 16.12.2022

Одобрена: 27.12.2022

Принята к публикации: 14.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Виноградов, Е.И. Клинико-лабораторный фенотип постковидного астенического синдрома у детей младшего школьного возраста / Е.И. Виноградов // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 34–40. DOI: 10.17816/pmj40134-40

Please cite this article in English as: Vinogradov E.I. Clinical and laboratory phenotype of postcovid asthenic syndrome in children of primary school age. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 34-40. DOI: 10.17816/pmj40134-40

Научная статья

УДК 616.311.2

DOI: 10.17816/pmj40141-52

СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ МУКОПАРОДОНТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ: ДЕСКВАМАТИВНЫЙ ГИНГИВИТ

*О.С. Гилева**, *Т.В. Либик*

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

COMPLICATED CLINICAL VARIANTS OF MUCOPERIODONTAL LESIONS: DESQUAMATIVE GINGIVITIS

*O.S. Gileva**, *T.V. Libik*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучить частоту, клинико-топографические особенности, факторы риска развития, качество первичной диагностики и лечения десквамативного гингивита у пациентов с хронической патологией слизистой оболочки рта (СОР).

Материалы и методы. Проведено когортное поперечное клиническое исследование с элементами социологического анализа пациентов ($n = 314$; 99 мужчин и 215 женщин в возрасте от 18 до 62 лет), обратившихся за стоматологической помощью в лечебно-консультативный Центр по заболеваниям СОР. По результатам клинико-лабораторных исследований формулировали диагноз основного заболевания СОР с выделением в отдельную группу пациентов с поражением десен в форме десквамативного гингивита. Для объективизации состояния пародонта проводили оценку по гигиеническим (ОНИ-С) и пародонтологическим (РМА, ВоР, РВИ, СРITN) индексам с дополнительной оценкой влияния стоматологической патологии на качество жизни пациента по индексу ОНIP-49-RU.

Результаты. Установлена высокая (17,8 %) частота десквамативного гингивита у пациентов с хроническими заболеваниями СОР, преимущественно аутоиммунного генеза (красный плоский лишай, вульгарная пузырчатка, многоформная экссудативная эритема, псориаз). Десквамативный гингивит достоверно чаще (60,7 %) развивается у женщин и поражает вестибулярные поверхности передневерхнего зубодесневого сегмента, отличается манифестным клиническим течением с выраженным отеочно-болевым, геморрагическим и сенсорно-парестетическим симптомами, ограничивающими функциональные возможности пациента (жевание, речеобразование, гигиена полости рта, социальные комму-

© Гилева О.С., Либик Т.В., 2023

тел. +7 342 233 01 92

e-mail: o.s.gileva@yandex.ru

[Гилева О.С. (*контактное лицо) – заведующая кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, доктор медицинских наук, профессор; Либик Т.В. – доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, кандидат медицинских наук, доцент].

© Gileva O.S., Libik T.V., 2023

tel. +7 342 233 01 92

e-mail: o.s.gileva@yandex.ru

[Gileva O.S. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Diseases; Libik T.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Diseases].

никации и профессиональная реализация), что достоверно снижает ключевые параметры качества жизни стоматологического пациента.

Выводы. Основными причинами хронизации десквамативного гингивита и низкой эффективности его лечения являются низкий уровень поликлинической диагностики, проблемы дифференциальной диагностики, преимущественное назначение нерациональных, патогенетически необоснованных средств и методов лечения, а также отсутствие междисциплинарных подходов к планированию комплексной терапии.

Ключевые слова. Мукопародонтальные поражения, заболевания слизистой оболочки рта, десквамативный гингивит, заболеваний пародонта.

Objective. To study the frequency, clinical and topographic features, risk factors for development, quality of primary diagnosis and treatment of desquamative gingivitis in patients with chronic pathology of the oral mucosa.

Materials and methods. A cohort cross-sectional clinical study with elements of sociological analysis of patients ($n = 314$; 99 males and 215 females aged 18 to 62 years), who visited the medical advisory center for oral mucosal diseases (OMD) was conducted. According to the results of clinical and laboratory studies, the diagnosis of the main oral mucosal disease was formulated, and patients with desquamative gingivitis were isolated into a separate group. Hygienic (OHI-S) and periodontal (PMA, BoP, PBI, CPITN) indices were evaluated, and impact of oral pathology on the patient's quality of life using OHIP-49-RU index was assessed for objectification of periodontal status.

Results. High (17.8 %) incidence of desquamative gingivitis was found in patients with chronic oral mucosal diseases of predominantly autoimmune origin (lichen planus, pemphigus vulgaris, erythema multiforme, psoriasis). Desquamative gingivitis develops significantly more often (60.7 %) in women and affects the vestibular surfaces of the anterior-upper dentogingival segment, manifests clinically apparent edema, pain, hemorrhagic and sensory-paresthetic symptoms, which limit the functionality of the patient (chewing, speech, oral hygiene, social communication and professional realization), that significantly reduces the key parameters of patient's quality of life.

Conclusions. The main reasons for chronization of desquamative gingivitis and low effectiveness of its treatment are the following: low level of polyclinic diagnostics, problems of differential diagnosis, the predominant use of irrational, pathogenetically unjustified means and methods of treatment, as well as the lack of interdisciplinary approaches to the planning of complex therapy.

Keywords. Mucoperiodontal lesions, oral mucosal diseases, desquamative gingivitis, periodontal diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика и лечение мукопародонтальных поражений (МПП) полости рта (сочетанных поражений слизистой оболочки рта и десен) составляют проблемное поле современной стоматологии. Особый клинический вариант МПП – десквамативный гингивит (ДГ), относится к числу наиболее клинически манифестных, протекающих с интенсивным болевым, парестетическим и геморрагическим симптомами форм хронического гингивита (K05.1; K05.13), резистентного к стандартной противовоспалительной и антибактериальной терапии, проблемного в плане в дифференциальной диагностики, оказывающего негативное

влияние на качество жизни (КЖ) стоматологического пациента [1–3].

В отличие от банального катарального воспаления десны, вызываемого микроорганизмами зубного налета, истинный ДГ этиологически не связан с микробной биопленкой, а обусловлен действием ряда общих и местных факторов риска. И, хотя этиология ДГ окончательно не выяснена, принято считать, что первично десквамативный процесс развивается в тканях десны чаще у пациентов с аутоиммунными кожно-слизистыми дерматозами (красный плоский лишай (КПЛ), вульгарная пузырчатка (ВП), пемфигоид, системная красная волчанка, псориаз, IgA-линейный дерматит и др.), может проявляться как контактная аллергическая реакция слизистой оболочки рта

(СОР) на различные стоматологические материалы (пломбы из композитов или амальгамы; зубные протезы из кобальто-хромового сплава, акрилатов), средства гигиены полости рта (зубные пасты, ополаскиватели, жевательные резинки), содержащие корицу или перечную мяту, а также высокие (1,5–2,0 %) концентрации лаурилсульфата натрия, проявляющего раздражающее, десквамирующее действие на СОР и десну. Лекарственно-обусловленный генез ДГ связывают с приемом препаратов барбитуратов, НПВС, антибактериальных, противоэпилептических препаратов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, иммунодепрессантов, противоопухолевых средств [1; 4–7]. Особая форма ДГ – FGB (foreign body gingivitis) – гингивит может проявиться после проведения нерациональной «агрессивной» профессиональной гигиены полости рта (ПГР) с использованием высокоабразивных, в том числе полировочных материалов. ДГ рассматривают и как частый клинический симптом новой коронавирусной инфекции COVID-19 [8], а также диагностируют у больных саркоидозом, болезнью Крона, лейкемией [9].

Мультифакториальный генез, сложности диагностики и дифференциальной диагностики, низкая эффективность лечения, хронический, часто непрерывно рецидивирующий прогрессивный характер течения ДГ актуализируют теоретическую ценность и практическую значимость междисциплинарных исследований этого направления. Неслучайно, в последние годы проблема ранней диагностики и оптимального лечения ДГ объединяет профессиональные интересы врачей-стоматологов, дерматовенерологов, эндокринологов и иммунологов [1; 10].

Цель исследования – изучить частоту, клинико-топографические особенности, факторы риска развития, качество первичной диагностики и лечения десквамативного гингивита у пациентов с хронической патологией слизистой оболочки рта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические исследования проведены на базе кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний (зав. кафедрой – д-р мед. наук, профессор О.С. Гилева) и стоматологической поликлиники клинического многопрофильного медицинского центра ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера (главный врач – А.А. Хлебников). В исследовании на основе добровольного информированного согласия приняли участие 314 пациентов (99 мужчин и 215 женщин в возрасте от 18 до 62 лет), обратившихся за стоматологической помощью в лечебно-консультативный Центр по заболеваниям СОР (далее – Центр) в период с 2016 по 2021 г. Когортное поперечное клиническое исследование с элементами социологического анализа одобрено решением ЛЭК ПГМУ в рамках проводимых диссертационных работ по проблематике заболеваний СОР и пародонта.

Диагноз основного заболевания СОР формулировали по результатам клинко-лабораторных исследований, в соответствии с рекомендациями ВОЗ [11]. Для систематизации ДГ использовали международную стоматологическую классификацию болезней МКБ-10 для стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (код K05.13 – десквамативный гингивит), выделяя, соответственно классификации I. Glickman [12], три степени (легкую, среднетяжелую и тяжелую) тяжести ДГ. Для легкой степени тяжести ДГ характерно наличие эритематозных пятен на фоне слегка отечной маргинальной/альвеолярной десны в области передневерхних зубодесневых сегментов. Фокусы гиперемии локализуются преимущественно на вестибулярных поверхностях десны и межзубных сосочках, тогда как язычные поверхности в процесс практически не вовлекаются. Жалобы на боль не ха-

рактарны. Для средней степени тяжести ДГ типичны жалобы на боль и жжение в области десен, усиливающиеся при приеме пищи и чистке зубов. Пациентов беспокоит необычный вид слизистой десен, ее отечность (положительный симптом «ямки» при пальпации и зондировании). Эпителий десны фрагментарно десквамирован, легко отслаивается при легком надавливании, имитируя положительный симптом Никольского. При тяжелой – ДГ протекает с жалобами на сильную (спонтанную и индуцированную) боль в участках десневых поражений – пузырей, язв, зон десквамации, а также на затрудненный разговор, прием пищи и ГПР, раздражительность, повышенную возбудимость, расстройства сна, плаксивость и т.д. Появлению язв, пузырей, пятен на десне, как правило, предшествуют зуд и жжение. При пальпации слизистая десны отторгается с обнажением кровоточащего, резко болезненного участка; нередко при этом образуются небольшие (2–3 мм), легко вскрывающиеся с образованием язв пузыри. Эта форма ДГ требует особой дифференциации с многочисленными формами буллезных поражений СОР.

Клинико-топографические особенности ДГ определяли, исходя из преимущественной локализации зон десквамирования/эрозирования десны в 6 зубодесневых секстантах – 2 передних (верхний/нижний, в зоне улыбки) и 4 боковых (верхний правый/левый и нижний правый/левый). При вовлеченности в процесс десны в области 3 секстантов и более определяли генерализованную форму ДГ. Для дифференциальной диагностики ДГ и любой из форм хронического гингивита, ассоциированного с микробной биопленкой, проводили экспресс-тест на толерантность к традиционной антимикробной терапии [13].

При оценке пародонтологического статуса у пациентов с патологией СОР анализировали жалобы со стороны полости рта (на

кровоточивость, боль, зуд, чувство напряжения, стянутости СОР, дискомфорта в области десен, изменение цвета, формы, рельефа поверхности десны, неприятный запах изо рта), выясняли их связь с приемом пищи, приемом медикаментов, использованием конкретных средств ГПР. Выясняли наличие общих жалоб (недомогание, субфебрильная температура, раздражительность, нарушения сна, беспокойство, канцерофобия и др.). Уточняли длительность и характер течения заболевания, эффективность назначаемого ранее по поводу заболевания СОР/ДГ стоматологического лечения, сопутствующих и перенесенных заболеваний, тщательно анализировали лекарственный анамнез, средства ГПР. Обращали внимание на глубину преддверия, уровень прикрепления уздечек губ, характер прикуса, дефекты зубных рядов, состояние и материал пломб и зубных протезов, их расположение в проекции элементов поражения. По показаниям проводили кожные контактные аллергопробы для выявления повышенной чувствительности к кобальту, хрому, никелю и другим материалам, входящим в сплавы. Оценивали цвет, контуры, рельеф, плотность, наличие патологических элементов (пятен, эрозий, язв, везикул, пузырей, участков десквамаций) на слизистой десны, а также их число, форму, характер группировки; наличие/отсутствие симптома Никольского, симптома «ямки» и др. Для оптимальной визуализации пораженных зон СОР и десны использовали возможности наведенной флюоресценции с помощью интраоральной камеры SoproLIFE (Light-Induced Fluorescence Evaluator), Acteon imaging (рис. 1).

Индексную оценку состояния пародонта проводили традиционно, по пародонтальным (РМА, РВІ, ВоР, СРІТN) и гигиеническим (ОНІ-S) индексам и в сравнительном аспекте – у пациентов с подтвержденным диагнозом ДГ (основная группа, ОГ) и пациентов со

среднетяжелым генерализованным катаральным гингивитом, ассоциированным с микробной биопленкой (группа сравнения – ГС).

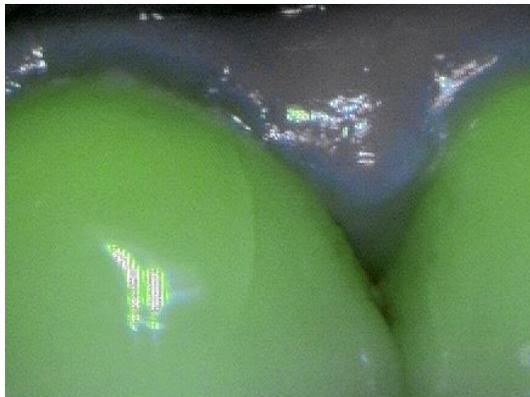


Рис. 1. Внутроротовое обследование с помощью интраоральной камеры SoproLIFE (Acteon imaging). В диагностическом режиме световой флюоресценции голубым цветом четко контурируются линейные участки десквамации маргинальной части десны

Для оценки КЖ пациентов использована валидированная русскоязычная версия опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНIP-49-RU и авторская методика расчетов (рацпредложение № 2435 от 22.02.2008) [14].

Результаты обработаны методами вариационной статистики с расчетом t -критерия Стьюдента и показателя ϕ по Фишеру.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным специализированного лечебно-консультативного приема больных с патологией СОР, клинические проявления ДГ были выявлены у 56 (17,8 %) пациентов в возрасте от 22 до 58 лет, достоверно ($p < 0,001$) чаще (34; 60,7 %) у лиц женского пола. У большинства пациентов с проявлениями ДГ жалобы сводились к боли, жжению в области десен различной степени выраженности, сильному покраснению и повышенной, в том

числе спонтанной, кровоточивости десен, затрудненному приему пищи, невозможности использования привычных средств ГПР, а также к связанным с этими проблемами нарушениями общего состояния (раздражительность, нарушение сна, депрессия). Практически каждый третий пациент (28,6 %) ссылаясь на возникающие в связи с поражением десневого комплекса трудности выполнения отдельных профессиональных задач (преподаватели, переводчики и др.). Большая часть пациентов (78,6 %) указывали на длительное транзиторно-ремиттирующее течение ДГ, при котором усиление или исчезновение симптомов ДГ было чаще обусловлено приемом различных пищевых продуктов, лекарственных препаратов, использованием отдельных средств ГПР.

Практически у всех пациентов ДГ характеризовался хроническим течением, причем 35,7 % регулярно обращались по поводу болезненного состояния десен к терапевту-стоматологу или пародонтологу, однако эффективность пародонтологического лечения (традиционная обезболивающая, антимикробная, эпителизирующая терапия) была низкой, продолжительность ремиссии не превышала $32,5 \pm 4,2$ дня. Ни у одного из пациентов с проявлениями ДГ на фоне хронической патологии СОР аутоиммунного генеза (КПЛ, пузырчатка и др.) не проводилась патогенетическая терапия с использованием высокоактивных топических стероидов или ингибиторов кальциневрина. Почти 2/3 обследованных пациентов обратились на прием с обострением ДГ после проведения санации полости рта, профессиональной гигиены, на начальных этапах зубного, в том числе имплантационного, протезирования, во время ортодонтического лечения. Все обратившиеся на лечебно-консультативный прием пациенты с проявлениями ДГ были направлены врачами-стоматологами стоматологических поликлиник, однако ни в одном из направле-

ний не был сформулирован развернутый диагноз ДГ с указанием основных (местных и системных) факторов риска и плана проведенного лечения. Только у 19 (33,9 %) пациентов был правильно сформулирован диагноз основной клинической формы патологии СОР, включающей симптомы ДГ. По результатам анализа направлений на консультацию лишь в единичных случаях (4; 7,2 %) пациенты с проявлениями ДГ на фоне хронической патологии СОР получали направление на консультацию и лечение (по показаниям) к дерматовенерологам, иммунологам, ревматологам, инфекционистам.

У пациентов с выявленными симптомами ДГ было проведено комплексное стоматологическое обследование по ВОЗ с углубленной клинической оценкой состояния СОР, анализом данных дополнительных лабораторных, в том числе морфологических исследований, а также заключений врачей-дерматовенерологов. Установлено, что достоверно ($p < 0,001$) чаще (26; 46,6 % от общего числа пациентов с ДГ) десквамативный процесс манифестировал на десне у пациентов с красным плоским лишаем (L43.8), причем как моносимптом (в отсутствии любых кожно-слизистых элементов поражения) – у 15,4 %, как единственный симптом при наличии кожных поражений и слизистых иных локализаций – в 19,2 % случаев, и как часть симптомокомплекса оральных проявлений КПЛ – в 65,4 %. Наиболее часто ДГ проявлялся при эрозивно-язвенной, буллезной и экссудативно-гиперемической форме КПЛ СОР. У пациентов с типичной и гиперкератотической формой КПЛ СОР десквамативный гингивит не наблюдали.

Подавляющее большинство (17; 65,4 %) пациентов с проявлениями ДГ на фоне КПЛ жаловались на сильную боль, жжение, сухость и чувство обожженной десны, неприятный запах изо рта, создающие серьезные проблемы при приеме пищи, разговоре, ак-

тивной коммуникации с окружающими. Часть пациентов беспокоил необычный ярко-красный «лакированный» вид слизистой десны в зоне улыбки, сопряженный с симптомом канцерофобии. При объективном обследовании на вестибулярной поверхности десны в области передних (верхних и нижних) секстантов обнаруживали множественные мелкие или крупные участки десквамации эпителия, имеющие ярко-красную окраску на фоне разлитого отека и маргинальной эритемы. Клинические симптомы соответствовали среднетяжелой степени тяжести ДГ (рис. 2). Типичные проявления тяжелого ДГ – с интенсивным спонтанным и индуцированным болевым, сенсорно-парестетическим и геморрагическим симптомами, образованием на вестибулярной поверхности десны в зоне передних зубодесневых секстантов обширных кровоточащих сливных эрозий, пузырьных элементов, требующих проведения теста(ов) Никольского. Легкие стадии ДГ и его генерализованные формы с эрозированием вестибулярной десны 3 секстантов и более у больных с КПЛ СОР не наблюдали. Симптом Никольского у этих больных был отрицательным, алергоанамнез, как правило, не отягощен, однако у 4 пациентов (3 женщины и один мужчина), предъявляющих жалобы со стороны слизистой половых органов, по результатам проведенного гинекологического и урологического обследования были выявлены эрозивные поражения слизистых половых органов в виде десквамативного вагинита и уретрита неинфекционной природы. Наличие специфической инфекции мочеполовых органов у 3 пациенток по результатам лабораторной диагностики было исключено, и, по показаниям лечащего гинеколога, было проведено гистологическое исследование, по результатам которого в строме, суббазально выявляли диффузные, преимущественно лимфоплазмодитарные инфильтраты –



Рис. 2. Больной К., 33 года. Диагноз: десквамативный гингивит средней степени тяжести как моносимптом у пациента с КПЛ СОР



Рис. 3. Больной С., 42 года. Диагноз: изолированное поражение десны в форме десквамативного гингивита (разлитая эритема, эрозии, геморрагические пузыри на слизистой вестибулярной поверхности десны верхне-бокового/правого сегмента) при вульгарной пузырчатке

типичный гистологический симптом КПЛ. Для подтверждения диагноза вульво-вагинально-гингивального синдрома врачом-стоматологом была проведена биопсия десны (вне прямой зоны поражения), результаты которой подтвердили диагноз этого синдрома как проявления КПЛ слизистой половых органов и СОР: в эпителии десны выявляли гипер- и паракератоз, акантоз, геморрагии; фокальное расслоение базальной мембраны,

явления очаговой баллонирующей дегенерации; субэпителиально – отек и диффузную лимфоплазмоцитарную инфильтрацию, с участками проникновения инфильтратов в нижние слои базальной мембраны.

Типичные симптомы ДГ выявляли у пациентов с диагнозом вульгарной пузырчатки (ВП; L10), подтвержденным клинически и цитологически по факту обнаружения акантолитических клеток Тцанка в мазках-отпечатках с элементов поражения. На долю этих клинических вариантов МПП в общей структуре гингивита приходилось 23,2 % (13 пациентов). Жалобы со стороны полости рта у этих пациентов сводились к сильной боли, жжению и покраснению десен, повышенному слюноотделению, затрудненному приему пищи и проблемам ГПР. Объективно на десне, преимущественно в области переднего и боковых (правого/левого) зубочелюстных сегментов, выявляли множественные эрозии линейной или полигональной формы, легко кровоточащие, чаще покрытые некротическим налетом (рис. 3). Эрозированные участки десны обнаруживали на всех топографических зонах десны: маргинальной, папиллярной, прикрепленной и т.д. В 76,9 % случаев эрозивный процесс был генерализованным, распространялся на области 3–4 десневых секстантов. У всех пациентов был выявлен положительный симптом Никольского. У одного из больных отмечены пузырьные элементы на коже спины, он состоял на учете в КОД по поводу ВП. С учетом классификации ДГ по Glickman, у больных вульгарной пузырчаткой практически в равной мере выявляли случаи средне- и тяжелого десквамативного процесса (6; 46,2 % и 7; 53,8 % соответственно).

У 7 пациентов (12,5 %) с диагнозом генерализованный ДГ II–III ст. после всестороннего клинико-лабораторного обследования был поставлен диагноз многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ; L51). На мо-

мент обследования пациенты жаловались на сильные боли в области десен и губ, затрудненный прием пищи, невозможность проведения ГПР, плохой сон и раздражительность, субфебрильную температуру. При осмотре выявлялась разлитая гиперемия вестибулярной поверхности десен и губ, при стоматоскопии на слизистой оболочке десны – множественные поверхностные, резко болезненные и кровоточащие поверхностные эрозии, покрытые белесоватым налетом и геморрагическими корочками. Из анамнеза выяснили, что 4 пациента лечились у стоматолога по поводу МЭЭ, начало которой проявлялось сходными десневыми симптомами. Даже по завершению лечебных курсов по поводу МЭЭ состояние десны полностью не восстанавливалось, симптомы хронического ДГ с ремиттирующим течением сохранялись. Пациентам проведено комплексное обследование (терапевт, иммунолог, дерматовенеролог), лечение сопутствующих заболеваний и патологии СОР. Пациенты поставлены на диспансерный учет в Центр по заболеваниям СОР.

У 6 пациентов с симптомами генерализованного ДГ по результатам углубленного клинического и гистологического исследования был поставлен диагноз: плазмноклеточный гингивит аллергического генеза (K05.08, K05.18). Клинически эта форма ДГ манифестировала острым болевым симптомом («обоженные десны»), кровоточивостью десен, разлитой гиперемией, отеком и эрозированием десны с четкой демаркацией областей поражения. Клинические симптомы ДГ преимущественно соответствовали II–III ст. поражения. Появление ощущения «обоженной» десны все пациенты четко связывали с началом использования новых для них продуктов ГПР, содержащих корицу и перечную мяту. После обследования пациентов в аллергоцентре был подтвержден аллергический генез ДГ,

а в качестве аллергенов были идентифицированы активные ингредиенты протестируемых продуктов ГПР. При гистологическом исследовании в слизистой десны субэпителиально определялись типичные диффузные плазмноклеточные инфильтраты. На основании результатов гистологического исследования был поставлен развернутый окончательный диагноз. После устранения провоцирующих факторов, проведения общей десенсибилизирующей и местной противовоспалительной терапии, подбора оптимальных средств ГПР состояние пародонта у всех больных было стабилизировано к 10–15-му дню, пациенты поставлены на учет к врачу-пародонтологу.

У 4 (7,2 %) пациентов, страдающих псориазом (L40) и симптомами ДГ, выявляли жалобы на изменение цвета (покраснение) десны в передневерхнем сегменте, объективно на вестибулярной поверхности десны определяли дискретные эритематозные пятна. Механическое раздражение (зондирование, пальпация) участков поражения было безболезненным, не сопровождалось болевым или иными симптомами, десквамацией, эрозированием или образованием пузырей. При внешнем осмотре пациентов (чаще в локтевой области, на волосистой части головы, ушах и задней поверхности шеи) были обнаружены типичные гиперкератотические себорейные участки, напоминающие псориазные поражения. Пациенты были направлены на консультацию и лечение в краевой кожно-венерологический диспансер. По итогам комплексного общеклинического, дерматологического и лабораторного обследования у пациентов была выявлена кожно-слизистая форма псориаза, назначено общее лечение, врачом-стоматологом Центра проведена рациональная санация полости рта и лечение ДГ. Больной поставлен на диспансерный учет к врачу-пародонтологу.

Представилось целесообразным пародонтологический и гигиенический статус пациентов с ОГ (с проявлениями ДГ, чаще на фоне хронической патологии СОР) сравнить с аналогичными показателями пациентов с ГС (с генерализованным катаральным гингивитом среднетяжелого течения, ассоциированным с банальной зубной бляшкой) (таблица).

Показатели гигиенических и пародонтологических индексов у пациентов основной и группы сравнения ($M \pm m$)

Оценочный индекс	Показатели у пациентов с ДГ (ОГ)	Показатели у пациентов с ГС	Достоверность различий p
ОHI-S	3,47 ± 0,028	2,06 ± 0,19	<0,001
PMA	67,34 ± 6,18	38,60 ± 6,40	<0,001
PBI	3,11 ± 0,17	1,04 ± 0,27	<0,001
BoP	69,81 ± 8,32	10,60 ± 3,00	<0,001
CPITN	2,84 ± 0,13	2,00 ± 0,18	-

У пациентов с проявлениями ДГ были выявлены достоверно ($p < 0,001$) более высокие показатели по упрощенному индексу гигиены Грина – Вермилльона ОHI-S, чем у пациентов с банальным гингивитом (3,47 ± 0,028 против 2,06 ± 0,19). Столь высокие показатели индекса объективизировали очень плохой уровень ГПР, что, очевидно, было связано с выраженным отечно-болевым симптомом и ограничениями в проведении адекватных гигиенических мероприятий самими пациентами. Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс гингивита (PMA) у пациентов с ДГ составил 67,34 ± 6,18 %, объективизируя среднюю и тяжелую степени тяжести гингивита и был достоверно ($p < 0,001$) более высок в сравнении с таковым у пациентов с гингивитом микробного происхождения (38,6 ± 6,4 %). Выраженные явления кровоточивости у больных с ДГ были объективизи-

рованы по индексам кровоточивости. Показатели индекса кровоточивости сосочков PBI у больных с ДГ были в 2,5–3 раза выше таковых, чем в группе пациентов с ГС (3,11 ± 0,17 против 1,04 ± 0,27; $p < 0,001$). Воспалительный процесс по индексу кровоточивости десны при зондировании (BoP) у больных с ДГ носил достоверно ($p < 0,001$) более генерализованный характер (69,81 ± 8,32 % против 10,6 ± 3,0 %). Индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта CPITN также показал достоверные отличия ($p < 0,01$) между пациентами с ОГ и ГС (соответственно 2,84 ± 0,13 и 2,0 ± 0,18), что указывало на более высокую нуждаемость в оказании различных видов пародонтологической помощи именно у пациентов с ДГ.

При оценке стоматологических показателей КЖ по индексу OHIP-49-RU у пациентов с ДГ на фоне выраженного отечно-болевого и геморрагического симптомов в полости рта ведущее место (I–III ранговые значения) логично заняли шкалы опросника «Физический дискомфорт», «Ограничение функций» и «Физические расстройства» (соответственно 28,7 ± 2,2 – ↓ на 79,7 %; 27,8 ± 2,4 – ↓ на 77,2 % и 27,6 ± 3,1 – ↓ на 76,7 %). Явления боли и дискомфорта сказывались и на психологических составляющих КЖ, объективизированных шкалами «Психологический дискомфорт» (14,1 ± 2,3; ↓ на 70,5 %) и «Психологические расстройства» (15,8 ± 2,1 при $p < 0,05$) (IV–V ранговые значения), что было связано с низкой эффективностью проводимого ранее пародонтологического лечения, поздней постановкой диагноза, возникновением фобических симптомов (канцерофобии), невозможностью проведения адекватной ГПР, возникновением упорного галитоза. Последние места в снижении КЖ заняли шкалы «Социальная дезадаптация» (11,3 ± 2,7; ↓ на 56,5 %) и «Ущерб» (10,5 ± 2,5; ↓ на 43,8 %).

Выводы

Таким образом, результаты углубленных клинико-лабораторных исследований указывают на высокую (17,8 %) частоту ДГ у пациентов с хроническими заболеваниями СОР, преимущественно аутоиммунного генеза (КПЛ, ВП, МЭЭ, псориаз). Достоверно чаще (60,7 %) ДГ развивается у женщин, поражает вестибулярные поверхности слизистой десны передневерхнего зубодесневого сегмента, отличается манифестным клиническим течением с выраженным отеком, болевым, геморрагическим и сенсорно-парестетическим симптомами, ограничивающими функциональные возможности пациента (жевание, речеобразование, очищение полости рта, социальное коммуникация и реализация отдельных видов профессиональной деятельности), что достоверно снижает ключевые параметры КЖ стоматологического пациента. Низкий уровень поликлинической диагностики, проблемы дифференциальной диагностики, преимущественное назначение нерациональных, патогенетически необоснованных средств и методов лечения ДГ у пациентов с хроническими заболеваниями СОР, отсутствие междисциплинарных подходов к планированию комплексной терапии составляют основную причину хронизации процесса, низкой эффективности традиционного лечения.

Библиографический список

1. *Shaqman M., Hamdan A., Karadsbeh O., Sawair F., Hassona Y.* Desquamative gingivitis: a challenging diagnosis for clinicians. *Br. Dent. J.* 2020; 229 (1): 26–30. DOI: 10.1038/s41415-020-1848-4
2. *Гилева О.С., Кошкин С.В., Либик Т.В., Городилова Е.А., Халявина И.Н.* Пародонтологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта: красный плоский лишай. *Пародонтология.* 2017; 22 (3 (84)): 9–14.
3. *Vaillant L., Chauchaix-Barthès S., Hüttenberger B., Arbielle B., Machet M., Jan V., Goga D., Lorette G.* Le syndrome "gingivite érosive chronique": étude rétrospective de 33 cas [Chronic desquamative gingivitis syndrome: retrospective analysis of 33 cases]. *Ann Dermatol Venerol.* 2000; 127 (4): 381–387.
4. *Либик Т.В., Гилева О.С., Куклина Е.А., Куклин Н.С., Рогожников А.Г.* Мукопародонтальные поражения: совершенствование ортопедического стоматологического лечения с учетом исходных показателей здоровья полости рта пациентов. *Стоматология* 2021; 100 (6–2): 22–28. DOI 10.17116/stomat202110006222.
5. *Holmstrup P., Plemons J., Meyle J.* Non-plaque-induced gingival diseases. *J. Clin. Periodontol.* 2018; 45 (20): S28–S43. DOI: 10.1111/jcpe.12938
6. *Maderal A.D., Lee Salisbury P. 3rd, Jorizzo J.L.* Desquamative gingivitis: Diagnosis and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (5): 851–861. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.04.1140. PMID: 29678379
7. *Cabras M., Gambino A., Broccoletti R., Arduino P.G.* Desquamative gingivitis: a systematic review of possible treatments. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2019; 33 (2): 637–642.
8. *Гилева О.С., Либик Т.В., Гибудаллина Н.В., Сивак Е.Ю., Гавриленко М.С., Белева Н.С., Задорина И.И.* Ключевые стоматологические проблемы периода пандемии COVID-19: мониторинг состояния стоматологического здоровья у пациентов с хроническими заболеваниями слизистой оболочки полости рта. *Стоматология* 2021; 100 (6–2): 8–15. DOI 10.17116/stomat20211000628.
9. *Karagoz G., Bektas-Kayhan K., Unur M.* Desquamative gingivitis: A review. *J. Istanbul Univ. Fac. Dent.* 2016; 50 (2): 54–60. DOI: 10.17096/jiufd.57228

10. Mathew M., Nayak V.S., Ramaiah S.K., Sethuraman S. Desquamative gingivitis: a definite indicator for mucocutaneous disorders. *BMJ Case Rep.* 2022; 15 (1): e247857. DOI: 10.1136/bcr-2021-247857

11. Kramer I.R., Pinborg J.J., Bezroukov V., Infirri J.S. Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions, World Health Organization. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1980; 8 (1): 1–26.

12. Glickman I., Smulow J.B. Histopathology and histochemistry of chronic desquamative gingivitis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1966; 21 (3): 325–332.

13. Guiglia R., Di Liberto C., Pizzo G., Piccone L., Lo Muzio L., Gallo P.D., Campisi G., D'Angelo M. A combined treatment regimen for desquamative gingivitis in patients with oral lichen planus. *J. Oral Pathol. Med.* 2007; 36 (2): 110–6. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00478.x. PMID: 17238974.

14. Назукин Е.Д., Яков А.Ю., Городилова Е.А., Гилева О.С., Либик Т.В. Сравнительная оценка эффективности различных методик лечения пациентов с частичными и полным дефектами зубных рядов по стоматологическим показателям качества жизни («Профиль влияния стоматологического здоровья», ОНП-49-РУ). *Стоматология для всех* 2015; 2: 14–18.

REFERENCES

1. Shaqman M., Hamdan A., Karadsheb O., Sawair F., Hassona Y. Desquamative gingivitis: a challenging diagnosis for clinicians. *Br. Dent. J.* 2020; 229 (1): 26–30. DOI: 10.1038/s41415-020-1848-4

2. Gileva O.S., Kosbkin S.V., Libik T.V., Gorodilova E.A., Khablyavina I.N. Periodontal aspects of oral mucosal diseases: lichen planus. *Periodontology* 2017; 22 (3 (84)): 9–14 (in Russian).

3. Vaillant L., Chauchaix-Barthès S., Hüttenberger B., Arbielle B., Machet M., Jan V.,

Goga D., Lorette G. Le syndrome "gingivite érosive chronique": étude rétrospective de 33 cas [Chronic desquamative gingivitis syndrome: retrospective analysis of 33 cases]. *Ann Dermatol Venereol.* 2000; 127 (4): 381–387.

4. Libik T.V., Gileva O.S., Kuklina E.A., Kuklin N.S., Rogozhnikov A.G. Mucoperiodontal lesions: improvement of prosthodontic treatment considering the initial indicators of patients' oral health. *Dentistry* 2021; 100 (6–2): 22–28. DOI: 10.17116/stomat202110006222 (in Russian).

5. Holmstrup P., Plemons J., Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J. Clin. Periodontol.* 2018; 45 (20): S28–S43. DOI: 10.1111/jcpe.12938

6. Maderal A.D., Lee Salisbury P. 3rd, Jorizzo J.L. Desquamative gingivitis: Diagnosis and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (5): 851–861. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.04.1140. PMID: 29678379

7. Cabras M., Gambino A., Broccoletti R., Arduino P.G. Desquamative gingivitis: a systematic review of possible treatments. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2019; 33 (2): 637–642.

8. Gileva O.S., Libik T.V., Gibudallina N.V., Sivak E.Yu., Gavrilenko M.S., Beleva N.S., Zadorina I.I. Key dental problems of COVID-19 pandemic period: monitoring of oral health in patients with chronic oral mucosal diseases. *Dentistry.* 2021; 100 (6–2): 8–15. DOI: 10.17116/stomat20211000628 (in Russian).

9. Karagoz G., Bektas-Kayhan K., Unur M. Desquamative gingivitis: A review. *J. Istanbul Univ. Fac. Dent.* 2016; 50 (2): 54–60. DOI: 10.17096/jiufd.57228

10. Mathew M., Nayak V.S., Ramaiah S.K., Sethuraman S. Desquamative gingivitis: a definite indicator for mucocutaneous disorders. *BMJ Case Rep.* 2022; 15 (1): e247857. DOI: 10.1136/bcr-2021-247857

11. Kramer I.R., Pinborg J.J., Bezroukov V., Infirri J.S. Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions, World

Health Organization. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1980; 8 (1): 1–26.

12. Glickman I., Smulow J.B. Histopathology and histochemistry of chronic desquamative gingivitis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1966; 21 (3): 325–332.

13. Guiglia R., Di Liberto C., Pizzo G., Picone L., Lo Muzio L., Gallo P.D., Campisi G., D'Angelo M. A combined treatment regimen for desquamative gingivitis in patients with oral lichen planus. *J. Oral Pathol. Med.* 2007; 36 (2): 110–6. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00478.x. PMID: 17238974.

14. Nazukin E.D., Yakov A.Yu., Gorodilova E.A., Gileva O.S., Libik T.V. Comparative evaluation of various treatment methods effi-

cacy in patients with partial and complete defects of dentition according to oral indicators of quality of life (“Oral Health Impact Profile”, ОНІР-49-RU). *Dentistry for everyone* 2015; 2: 14–18 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 14.01.2023

Одобрена: 28.01.2023

Принята к публикации: 31.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Гилева, О.С. Сложные клинические варианты мукопародонтальных поражений: десквамативный гингивит / О.С. Гилева, Т.В. Либик // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 41–52. DOI: 10.17816/pmj40141-52

Please cite this article in English as: Gileva O.S., Libik T.V. Complicated clinical variants of mucoperiodontal lesions: desquamative gingivitis. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 41-52. DOI: 10.17816/pmj40141-52

Научная статья

УДК 616.12-0 08.331.1-073-047.36

DOI: 10.17816/pmj40153-60

ОПЫТ ДИСТАНЦИОННОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА КАЧЕСТВОМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УСЛОВИЯХ ТЕКУЩЕГО ПЕРИОДА ПАНДЕМИИ

*Д.А. Бехбудова**, *Т.А. Ахмедова*, *Э.М. Абиева*, *Ф.Р. Исрафилбекова*, *Г.М. Дадашова*

Научно-исследовательский институт кардиологии имени академика Дж.М. Абдуллаева, Баку, Азербайджан

EXPERIENCE OF REMOTE MONITORING OF TREATMENT QUALITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DURING THE CURRENT PANDEMIC PERIOD

*Д.А. Bekhbudova**, *Т.А. Akhmedova*, *Е.М. Abieva*, *Ф.Р. Israfilbekova*, *Г.М. Dadashova*

Scientific Research Institute of Cardiology named after Academician J.M. Abdullaev, Baku, Azerbaijan

Цель. Проведение ретроспективной оценки динамики уровня артериального давления, качества антигипертензивной терапии и частоты контактов с врачами в условиях пандемии среди пациентов с АГ, выявленных при профилактическом обследовании населения в организованной популяции г. Баку.

Материалы и методы. Исследованы две группы пациентов: 1-я группа – больные АГ, осведомленные о своем заболевании до начала профилактического обследования; 2-я группа – пациенты, у которых при профилактическом обследовании впервые выявлено наличие АГ. Изучены результаты опроса указанных пациентов с помощью контактов по телефону по анкете, включающей в себя вопросы, связанные с контролем уровня артериального давления, приемом антигипертензивных препаратов, частотой обращаемости к врачам в течение двух лет после первичного профилактического обследования.

Результаты. Результаты, полученные в 1-й группе, свидетельствуют, что прием антигипертензивных препаратов без периодического врачебного контроля эффективности проводимой терапии

© Бехбудова Д.А., Ахмедова Т.А., Абиева Э.М., Исрафилбекова Ф.Р., Дадашова Г.М., 2023

тел. +99 455 762 17 18

e-mail: Statya2021@mail.ru

[Бехбудова Д.А. (*контактное лицо) – заведующая отделением профилактической кардиологии, кандидат медицинских наук; Ахмедова Т.А. – научный сотрудник отделения профилактической кардиологии; Абиева Э.М. – старший научный сотрудник отделения профилактической кардиологии, кандидат медицинских наук; Исрафилбекова Ф.Р. – старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; Дадашова Г.М. – директор, доктор медицинских наук].

© Bekhbudova D.A., Akhmedova T.A., Abieva E.M., Israfilbekova F.R., Dadashova G.M., 2023

tel. +99 455 762 17 18

e-mail: Statya2021@mail.ru

[Bekhbudova D.A. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Preventive Cardiology; Akhmedova T.A. – researcher of the Department of Preventive Cardiology; Abieva E.M. – Candidate of Medical Sciences, senior researcher of the Department of Preventive Cardiology; Israfilbekova F.R. – Candidate of Medical Sciences, senior researcher of the Department of Preventive Cardiology; Dadashova G.M. – MD, PhD, Director].

в большинстве случаев не позволяет достичь целевых значений артериального давления. Результаты, полученные во 2-й группе, демонстрируют низкую приверженность пациентов к врачебным рекомендациям и обосновывают необходимость создания системы активного выявления и наблюдения лиц с АГ, не знающими о своем заболевании.

Выводы. Необходимо создать такую систему дистанционного наблюдения за вновь выявленными и состоящими на диспансерном учете больными артериальной гипертензией, которая на основе современных технологических достижений позволила бы осуществлять контакты пациентов с врачами (в том числе дистанционные) с рассчитанной периодичностью и, таким образом, обеспечила бы регулярный контроль качества лечения и соблюдения пациентами рекомендаций по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова. Артериальная гипертензия, профилактика, антигипертензивная терапия.

Objective. To conduct a retrospective assessment of the dynamics of blood pressure (BP), the quality of antihypertensive therapy and the frequency of contacts with doctors in conditions of pandemic among patients with hypertension identified during a preventive examination of the population in an organized population of Baku.

Materials and methods. Two groups of patients were studied: group 1 – patients with hypertension who were aware of their disease before the start of the preventive examination; group 2 – patients who were diagnosed hypertension for the first time during the preventive examination. The results of the survey of these patients according to the questionnaire by means of telephone contacts, which includes questions regarding the control of blood pressure (BP), taking antihypertensive drugs, frequency of visiting doctors for 2 years after the initial preventive examination were studied.

Results. The results, obtained in group 1, indicate that taking antihypertensive drugs without periodic medical control over the effectiveness of therapy in most cases does not allow achieving the target values of blood pressure. The results, obtained in group 2, demonstrate poor adherence of patients to medical recommendations and justify the need to create a system of active detection and monitoring of persons with hypertension, who do not know about their disease.

Conclusions. It is necessary to create such a system of remote monitoring of newly identified and registered patients with hypertension, which based on modern technological advances, would allow patients to contact doctors (including remote ones) with a calculated frequency, and thus would ensure regular monitoring of the quality of treatment and adherence to recommendations regarding the treatment and prevention of cardiovascular diseases.

Keywords. Arterial hypertension, prevention, antihypertensive therapy.

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях проблема распространённости вируса COVID-19 занимает приоритетные позиции. Основные усилия ученых и врачей всего мира направлены на разработку средств борьбы с пандемией COVID-19. Однако, судя по данным многочисленных клинических наблюдений, вопросы профилактики основных неинфекционных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе артериальной гипертензии (АГ), не только не потеряли, но приобрели еще большую остроту и актуальность. Появились сообщения о большей подверженности инфекции лиц с ССЗ, в частности с АГ, и существенно более высоком риске развития неблагоприятных

исходов у этой группы пациентов [1; 2].

АГ является ведущим фактором риска (ФР) развития ССЗ. По данным эпидемиологических исследований распространённость АГ среди взрослого населения в общей популяции составляет 30–45 %, а ежегодное число смертей в мире, связанное с АГ, достигает 10,4 млн в год [3; 4].

За последнее десятилетие наряду со значительным ростом числа больных АГ отмечено растущее потребление антигипертензивных препаратов. В то же время эффективность лечения больных АГ в большинстве случаев остается низкой. Сообщается также о достаточно высокой доле лиц с АГ, не осведомленных о своем заболе-

ваний и не получающих соответствующего лечения [5–7].

Все вышеизложенное свидетельствует о важности своевременного выявления и регулярного наблюдения пациентов с АГ. Согласно современным представлениям, наибольшего эффекта при лечении АГ можно добиться при сочетанном применении современной антигипертензивной терапии с рекомендациями по здоровому образу жизни. Только в этом случае можно рассчитывать на достижение основной цели лечения пациентов с АГ – максимального снижения уровня сердечно-сосудистого риска.

Цель исследования – проведение ретроспективной оценки динамики уровня артериального давления (АД), качества антигипертензивной терапии и частоты контактов с врачами в условиях пандемии среди пациентов с АГ, выявленных при профилактическом обследовании населения в организованной популяции г. Баку.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При профилактическом обследовании сотрудников одной из научных библиотек г. Баку (всего 110 человек), проведенном в начале 2020 г., наличие АГ было выявлено у 26,4 % обследованных. Из них 10,9 % составили пациенты, у которых наличие АГ было выявлено впервые.

В связи с тем, что настоящее исследование выполнялось в условиях пандемии COVID-19, было решено проводить контроль соблюдения пациентами с АГ врачебных рекомендаций, выданных на основании результатов первичного профилактического обследования, с помощью контактов по телефону. Всего в исследование было включено 28 пациентов с АГ: 16 больных АГ, осведомленных о своем заболевании до начала профилактического обследования (12 жен-

щин и 4 мужчины), и 12 пациентов, у которых при профилактическом обследовании впервые было выявлено наличие АГ (8 женщин и 4 мужчины). Опрос пациентов проводился дважды в течение исследуемого периода с интервалом в 10 месяцев по специально составленной анкете, включающей в себя вопросы, связанные с контролем уровня и динамики АД, приема антигипертензивных препаратов и частоты обращаемости к врачам по поводу данного заболевания. Динамику уровня АД оценивали по данным самостоятельно заполняемых пациентами дневников, в которые заносились результаты измерения собственного АД, а также фиксировались случаи ухудшения самочувствия и принятые меры по его нормализации.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили при использовании стандартного компьютерного пакета статистических программ (Excel 2010) методами описательной статистики (вычисление средних, стандартных ошибок, относительных показателей в %). Для частотного анализа использовали критерий χ^2 Пирсона. Достоверность различий данных, представленных в средних значениях в виде $M \pm m$, осуществляли с использованием парного t -критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Результаты опроса больных АГ, осведомленных о своем заболевании к началу профилактического обследования.

Средний возраст больных АГ составил $58,8 \pm 2,05$ г. ($59,7 \pm 2,7$ г. для женщин и $56,8 \pm 2,7$ г. для мужчин).

37,5 % больных АГ изучаемой группы зафиксировали ежедневные эпизоды повышенного уровня АД (41,7 % среди женщин и 25 % среди мужчин). Еще 18,75 % больных АГ указали на периодически отмечавшиеся подье-

мы АД с частотой до 2–3 раз в неделю. Остальные 43,75 % больных АГ (33,3 % среди женщин и 75 % среди мужчин) указали на менее частые случаи повышения уровня АД – от 1 до 3 раз в месяц (рис. 1).

Был изучен также вопрос, касающийся частоты измерений уровня собственного АД. По результатам подсчета полученных данных оказалось, что 43,75 % больных АГ (50 % женщин и 25 % мужчин) ежедневно измеряли АД в условленное время и по мере необходимости фиксировали данные в специально подготовленных для этой цели дневниках. 25 % больных (25 % женщин и 25 % мужчин) отметили еженедельное измерение АД («хотя бы 2–3 раза в неделю»).

Следует отметить также, что в группе больных АГ оказались пациенты, проводившие измерение уровня своего АД всего 2–3 раза в месяц (18,75 %) и даже еще реже (12,5 %) (рис. 2).

В качестве причины подобного отношения к рекомендованной процедуре контроля уровня АД больные чаще всего указывали на отсутствие свободного времени и условий для измерения АД (отсутствие навыков самостоятельного измерения АД и/или отсутствие аппарата для измерения АД).

Интересно, что на вопрос о том, какой уровень АД больные АГ считают для себя «оптимальным», т.е. позволяющим чувствовать себя удовлетворительно, только 37,5 % опрошенных с уверенностью отметили уровень АД 120–130/80 мм рт. ст. (рис. 3). 12,5 % опрошенных указали уровень АД 130–140/90 мм рт. ст. В этой же группе оказалась больная АГ, которая в качестве «оптимального» для себя АД отметила уровень 150/90 мм рт. ст. Еще 31,25 % больных АГ отметили уровень АД 140/90 мм рт. ст. и ниже.

Как показано на рис. 3, остальные 12,5 % больных АГ вообще не смогли ответить на поставленный вопрос об «оптимальном» для себя уровне АД.

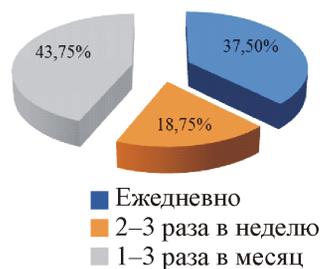


Рис. 1. Частота случаев повышения уровня АД среди пациентов с АГ, осведомленных о своем заболевании до начала профилактического обследования

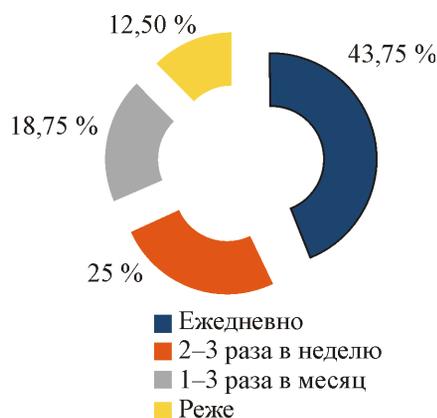


Рис. 2. Частота измерений АД среди пациентов с АГ, осведомленных во своем заболевании до начала профилактического обследования

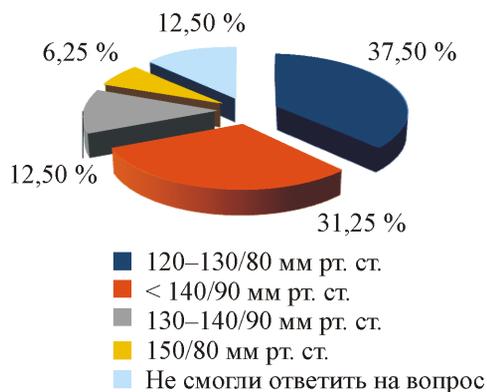


Рис. 3. Уровень «оптимального для себя» АД по результатам опроса пациентов с АГ, осведомленных о своем заболевании до начала профилактического обследования

Следует отметить, что в рассматриваемой группе среди больных АГ не было случаев самопроизвольного приема антигипертензивных препаратов. По данным опроса большинство больных АГ изучаемой группы принимали назначенные врачами современные антигипертензивные препараты (триплиksam, престанс, нолипрел, эксфорж, биффект, диротон, рилейс-плюс) в дозах, рекомендованных до начала периода пандемии.

Обращает на себя внимание, что 43,75 % больных АГ рассматриваемой группы ни разу не обращались к врачам по поводу коррекции терапии в течение двух лет после профилактического обследования (рис. 4).

В период пандемии, связанной с необходимостью соблюдения режима самоизоляции и специальных карантинных правил поведения, а также в связи с поступающей информацией о растущем уровне заболеваемости COVID-19 на ухудшение самочувствия указали 37,5 % больных АГ.

75 % больных АГ исследуемой группы отметили ощутимое улучшение самочувствия после отмены режима самоизоляции в период «строгого карантинного режима».

2. Результаты опроса пациентов, у которых при профилактическом обследовании было впервые выявлено наличие АГ.

Средний возраст пациентов с впервые выявленной АГ на момент обследования составил $45,8 \pm 3,95$ г. ($49 \pm 3,08$ г. для женщин и $39,5 \pm 10,4$ г. для мужчин).

Как показано на рис. 5, практически все опрошенные рассматриваемой группы указали на редкие случаи повышения уровня своего АД в течение исследуемого периода времени – не чаще, чем один (66,7 %), 2 (16,7 %), 3 (16,7 %) раза в месяц.

При этом следует отметить, что и изменение АД проводилось указанными пациентами примерно с такой же частотой, несмотря на настоятельные рекомендации вести ре-

гулярную запись уровня АД в специально подготовленных дневниках.

В качестве причины невнимательного отношения к своему здоровью и профилактическим рекомендациям пациенты указывали на удовлетворительное самочувствие, не требующее повышенного внимания.

На вопрос о том, какие лекарственные препараты пациенты исследуемой группы принимают при повышении уровня АД и ухудшении самочувствия, некоторые пациенты отметили самостоятельный прием таких препаратов, как валокордин и раунатин (по 16,7 %). По словам большинства пациентов исследуемой группы, даже в случае ухудшения самочувствия они не связывали свое состояние с изменением уровня АД, не измеряли АД и, соответственно, не принимали какие-либо препараты, действуя по принципу «само пройдет».

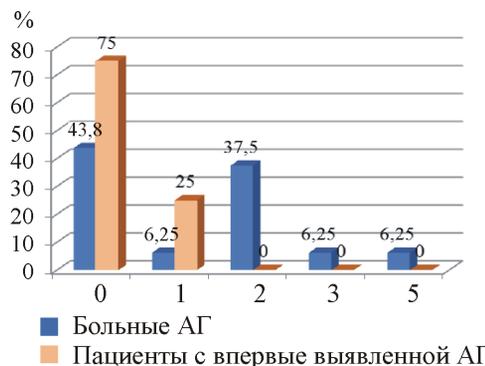


Рис. 4. Количество контактов с врачами среди пациентов с АГ за исследуемый период

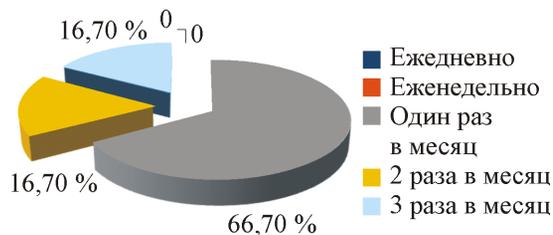


Рис. 5. Частота случаев повышения уровня АД среди пациентов с впервые выявленной АГ

Следует отметить, что за исследуемый период времени 75 % пациентов исследуемой группы ни разу не обращались к врачу за медицинской помощью. Остальные 25 % опрошенных отметили однократный визит к врачу по поводу ухудшившегося самочувствия.

Результаты настоящего исследования, полученные в группе больных АГ, осведомленных о своем заболевании к началу профилактического обследования (о частоте подъемов АД и достигнутом в результате лечения уровне АД, определяемом больными АГ как «оптимальное для себя»), свидетельствуют в пользу недостаточной эффективности проводимой антигипертензивной терапии и необходимости ее периодической коррекции.

Полученные в настоящем исследовании данные являются очередным подтверждением положения о том, что прием антигипертензивных препаратов, даже в том случае, если они были изначально назначены врачом, однако без периодического контроля над эффективностью проводимой терапии, не позволяет достичь основной цели лечения – снижения уровня сердечно-сосудистого риска и повышения качества жизни пациентов с АГ.

В отличие от больных АГ первой группы, среди пациентов с впервые выявленной АГ при профилактическом обследовании в основном было отмечено эпизодическое бесконтрольное самолечение, нерегулярная регистрация уровней АД (43,8 против 6,25 %, $p < 0,001$) и отсутствие контактов с врачами для получения рекомендаций по лечению АГ (37,5 против 0 %, $p < 0,001$), оправдываемое специфичными условиями жизни в периоде пандемии и связанным с этим нежеланием подвергать себя опасности заражения вирусом.

Полученные данные обосновывают необходимость активного контроля над пациентами с выявленной на ранней стадии АГ, не вполне осознающими возможные послед-

ствия ее дальнейшего развития в случае несоблюдения рекомендаций по ее лечению и профилактике, о негативном влиянии на продолжительность и качество жизни больных АГ бесконтрольного употребления гипотензивных средств и низкой приверженности к врачебным рекомендациям.

Таким образом, по-видимому, назрела необходимость рассмотреть возможность реализации программы профилактики ССЗ с помощью привлечения к участию в ней работников первичного звена здравоохранения. Одним из вариантов решения этой проблемы может явиться пересмотр организационных форм работы поликлинического отдела медицинской помощи населению.

Выводы

1. Необходимо создать систему активного выявления и наблюдения за лицами с АГ, не знающими о своем заболевании и его возможных последствиях, отличающимися низкой приверженностью к врачебным рекомендациям по лечению и профилактике АГ и ее осложнений.

2. Необходимо создать такую систему дистанционного наблюдения за вновь выявленными и состоящими на диспансерном учете больными АГ, которая на основе современных технологических достижений позволила бы осуществлять контакты пациентов с врачами (в том числе дистанционные) с рассчитанной периодичностью и, таким образом, обеспечила бы регулярный контроль качества лечения и соблюдения пациентами рекомендаций по лечению и профилактике ССЗ.

3. Однократно проведенное профилактическое обследование не позволяет надеяться на то, что лица относительно молодого возраста (моложе 50 лет), у которых впервые было установлено наличие АГ, правильно

распорядятся полученной информацией о выявленном заболевании и методах профилактики его дальнейшего развития.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Коростовцева Л.С. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? Артериальная гипертензия 2020; 2: 124–132. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132 PDF

2. Мамедов М. Ведение пациентов во время коронавирусной пандемии и после нее. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021; 20 (4): 2910.

3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13 (6): 4–11.

4. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risk for 95 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1923–1994.

5. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13 (4): 4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.

6. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В., Тимофеева Т.Н., Иванов В.М., Капустина А.В., Деев А.Д. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населе-

ния Российской Федерации. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 4 (60): 45–50.

7. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., Reed J.E., Kearney P.M., Reynolds K., Chen J., He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population – based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016; 134 (6): 441–450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.

REFERENCES

1. Korostovtseva L.S. Arterial'naya gipertenziya. *Arterial hypertension* 2020; 2: 124–132. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132 PDF(RUS) (in Russian).

2. Mamedov M. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. *Cardiovascular therapy and prevention* 2021; 20(4): 2910. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-20-4-2910 (in Russian).

3. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. i dr. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. *Cardiovascular therapy and prevention* 2014; 13(6): 4–11 (in Russian).

4. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risk for 95 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1923–94.

5. Boitsov S.A., Balanova Yu.A., Sbal'nova S.A. i dr. (51 avt) Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. *Cardiovascular therapy and prevention* 2014; 13(4): 4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 (in Russian).

6. Sbal'nova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V., Kapustina A.V., Deev A.D. Ros. kardiolog. zhurn. *Ros. cardiolog. journal* 2006; 4(60): 45–50 (in Russian).

7. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., Reed J.E., Kearney P.M., Reynolds K., Chen J., He J. Global disparities of hypertension preva-

lence and control: a systematic analysis of population – based studies from 90 countries. *Circulation* 2016; 134 (6): 441–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 04.12.2022

Одобрена: 18.12.2022

Принята к публикации: 14.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Опыт дистанционного наблюдения за качеством лечения больных с артериальной гипертензией в условиях текущего периода пандемии / Д.А. Бехбудова, Т.А. Ахмедова, Э.М. Абиева, Ф.Р. Исрафилбекова, Г.М. Дадашова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 53–60. DOI: 10.17816/pmj40153-60

Please cite this article in English as: Bekhbudova D.A., Akhmedova T.A., Abieva E.M., Israfilbekova F.R., Dadashova G.M. Experience of remote monitoring of treatment quality in patients with arterial hypertension during the current pandemic period. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 53-60. DOI: 10.17816/pmj40153-60

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 611.813.3

DOI: 10.17816/pmj40161-77

МОРФОЛОГИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Ю.П. Торсунова, Н.В. Афанасьева**

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

MORPHOLOGY AND FUNCTIONING OF LIMBIC SYSTEM: LITERATURE REVIEW

*Yu.P. Torsunova, N.V. Afanasieva**

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Представлен литературный обзор по строению и функционированию лимбической системы. Обзор создан с целью преодоления проблемы отсутствия систематизированных данных относительно лимбической системы, поскольку во многих научных работах рассматривается какой-либо один аспект морфологии или функционирования составляющих системы. Методом исследования является анализ многочисленных научных трудов, представленных в базах Cyberleninka, Nature, Medscape, National Library of Medicine и других и в учебной литературе по фундаментальным медицинским наукам.

Ключевые слова. Лимбическая система, гиппокамп, миндалина, гипоталамус, память, эмоции, мотивация.

Literature review on the structure and functioning of limbic system is presented in this article. Nowadays, in medical science there is a problem of the lack of systematic data regarding limbic system, because scientists often explore only one aspect of the structure or functioning of the system components. This review is aimed at overcoming this problem. The method of research involves analysis of numerous scientific articles, which are published in Cyberleninka, Nature, Medscape, National Library of Medicine etc. as well as educational literature on fundamental medical disciplines. It was established that there are available different influences of limbic system structures on behavior, cognitive function, motivation and body as a whole. Therefore, to study

© Торсунова Ю.П., Афанасьева Н.В., 2023

тел. +7 912 780 45 52

e-mail: nina.v.afanaseva@yandex.ru

[Торсунова Ю.П. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной, топографической анатомии и оперативной хирургии; Афанасьева Н.В. (*контактное лицо) – студентка II курса лечебного факультета].

© Torsunova Yu.P., Afanasieva N.V., 2023

tel. +7 912 780 45 52

e-mail: nina.v.afanaseva@yandex.ru

[Torsunova Yu.P. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Normal, Topographic Anatomy and Operative Surgery; Afanasieva N.V. (*contact person) – second-year student].

the limbic system, scientists should use an integrated approach and consider the limbic system specificity from the point of view of anatomy, histology, physiology and biochemistry.

Keywords. Limbic system, hippocampus, amygdala, hypothalamus, memory, emotions, motivation.

ВВЕДЕНИЕ

Перед современной наукой стоит задача сотрудничества нейробиологии и физиологии, неврологии, психиатрии, психологии с целью изучения функционирования мозга, исследования эффективности различных форм обучения, мотивации, запоминания. Для данных дисциплин особый интерес представляют структуры головного мозга, осуществляющие высшие нервные функции, в их числе – кортикальные центры анализаторов, ассоциативные зоны коры, структуры второй сигнальной системы, лимбическая система, таламус, базальные ядра.

Уникальность лимбической системы состоит в следующем. Во-первых, она объединяет кортикальные и субкортикальные структуры, участвующие в процессах памяти, обучения, эмоциональных реакциях, регуляции висцеральных функций. Во-вторых, её составляющие имеют широкую систему связей практически со всеми структурами головного мозга, что объясняет разлитое влияние лимбической системы на всю работу центральной нервной системы и организма в целом.

В настоящее время проведено впечатляющее количество исследований относительно функционирования лимбической системы, её взаимодействия с ретикулярной формацией и гипоталамо-гипофизарной системой, влияния её структур на мотивацию, память, обучение, эмоциональные переживания, стрессовые реакции, сон, половое и пищевое поведение. Несмотря на такое число публикаций, остро ощущается потребность в систематизированном литературном обзоре функционирования лимбической системы, поскольку в многочисленных исследованиях отражен лишь определенный аспект работы её структур.

Цель исследования – создание литературного обзора о строении лимбической системы и её влиянии на различные формы деятельности организма человека (когнитивные функции, эмоциональные реакции, регуляция гомеостатических механизмов, мотивация).

СТРОЕНИЕ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Лимбическая система (от лат. *limbus* – кайма, край) представляет собой комплекс структур коркового, диэнцефального, мезэнцефального происхождения, расположенных на медиальной и нижней поверхностях большого мозга. Данные образования непрерывно взаимодействуют друг с другом, регулируют физиологические и психоэмоциональные процессы [1].

Впервые термин «лимбус» был использован в 1664 г. Томасом Уиллисом по отношению к структурам, ограничивающим медиальный край больших полушарий. В работах Поля Брока встречается понятие «большая лимбическая доля». Он подразумевал под этим термином подмозолистую область и сводчатую извилину. Первоначально структуры медиальной поверхности больших полушарий объединялись в единую систему лишь на основании пространственного расположения. Их функциональное взаимодействие было выявлено в исследованиях Джеймса Пейпеца и Поля Мак-Лина (он же и сформулировал сам термин «лимбическая система») [2].

Согласно современным представлениям, лимбическая система делится на лимбическую кору и подкорковые структуры. Лимбическая кора включает в себя поясную, парагиппокампальную (вместе с крючком), зубчатую извилины и гиппокамп [3]. Некоторые авторы объединяют поясную извилину,

её перешеек, парагиппокампальную извилину в единое образование – сводчатую извилину [1]. Также в источниках указывают принадлежность орбитофронтальной коры (10, 11 и 47 поля по Бродману), фронтально-теменной коры и гипоталамуса к лимбической системе [4]. В подкорковые структуры входят миндалевидное тело, прозрачная перегородка и её ядра, передние таламические ядра, обонятельная луковица, обонятельный тракт, обонятельный треугольник, переднее продырявленное вещество, сосцевидные тела, черная субстанция [3; 5]. Наиболее полифункциональными структурами являются гиппокамп и сосцевидные тела [6]. Лимбическая система имеет обширную сеть связей между своими структурами и с различными структурами головного мозга, представленными ассоциативными, комиссуральными и проекционными волокнами.

Гиппокамп

Гиппокамп является парным образованием, расположенным на медиальной поверхности височной доли больших полушарий, образует медиальную стенку нижних рогов бокового желудочка мозга. В его составе выделяют аммонов рог (собственно гиппокамп, делится на головку и тело), зубчатую извилину (пластинку), основание гиппокампа (субикулюм). Гистологически в гиппокампе выделяют три слоя: краевой (аксоны пирамидных и тела корзинчатых нейронов), пирамидный (тела пирамидных нейронов) и молекулярный (дендриты пирамидных нейронов) [7].

По отношению к образованиям гиппокампа выделяют две зоны коры: субикулярную кору¹ и гиппокампальную формацию² [8].

¹ Субикулярная кора – область больших полушарий, окаймляющая гиппокамп, включает парагиппокампальную и поясную извилины.

² Гиппокампальная формация – область мозга, которая включает в себя Аммонов рог, зубчатую извилину и энторинальную кору.

Функционально гиппокамп задействован в процессах памяти и внимания, однако точный механизм его работы не выяснен. Далее в статье будет подробно рассказано о роли гиппокампа в процессах «перевода» информации из кратковременной в долговременную память.

Миндалевидное тело (амигдала)

Парное скопление ядер, находится в белом веществе височной доли под скорлупой. В соответствии с одной из множества классификаций в амигдале выделяют две группы ядер: базолатеральную (включает латеральное ядро и латеральную часть базального ядра) и кортикомедиальную (включает медиальное, кортикальное, центральное ядра и мелкоклеточную часть базального ядра) [9].

Латеральное ядро обрабатывает информацию, поступающую от сенсорных зон коры больших полушарий, медиальное – от обонятельного мозга. Центральное ядро связано ассоциативными волокнами со структурами ствола мозга [10]. Если говорить обобщенно, то функциями миндалины являются формирование эмоциональных реакций (в первую очередь страха), участие в процессах памяти, принятия решений.

Прозрачная перегородка

Прозрачная перегородка представляет собой пластинку из двух листков, между которыми располагается полость. Септум находится между мозолистым телом (окружает его тело, клюв, колено) и сводом, разделяет передние рога боковых желудочков. Спереди перегородка проходит от конечной пластинки до валика мозолистого тела. Ядра перегородки имеют двухсторонние связи с гиппокампом и зубчатой извилиной, гипоталамусом. Перегородку можно рассматривать как корреляционный центр, обеспечивающий циркуляцию информации по гиппо-

кампу, амигдале, ретикулярной формации. Соответственно, септум как «посредник информации» принимает участие в формировании эмоциональных реакций и полового поведения, сне, поддержании гомеостаза [11].

Сосцевидные тела

Сосцевидные тела представляют собой два округлых образования, относятся к структурам заднего отдела гипоталамуса, располагаются между серым бугром (сзади) и задним продырявленным веществом (спереди). Согласно современным представлениям, в каждом теле находится два ядра: медиальное и латеральное, они разделены межамиллярной бороздой. Связь между ядрами осуществляется через супраамиллярную комиссуру [12].

Мамиллярные ядра связаны с пирамидальными клетками гиппокампа, ядрами покрышки, ядрами ретикулярной формации среднего мозга, ядрами спинного мозга (через медиальную петлю), VIII и X парами ядер черепно-мозговых нервов, базальными ганглиями. Через тела проходит промежуточный пучок обонятельного пути. Также мамиллярные ядра формируют эфферентные пути гипоталамуса: мамиллярный пучок выходит из медиального ядра и в субталамической области разделяется на пучок Вик д'Азира (мамилло-таламический тракт) и пучок Гуддена (мамилло-теgmentальный тракт) [13]. Тела являются подкорковыми центрами обоняния, участвуют в процессах памяти, регуляции эмоциональных реакций и полового поведения совместно с ядрами передней и средней зон гипоталамуса.

Передние ядра таламуса

Таламус (зрительный бугор) – парная структура промежуточного мозга, располагается по обеим сторонам третьего желудочка. Задний отдел утолщен и носит название «подушка», передний отдел заострен, называется

«передний бугорок». Медиальные поверхности таламусов соединены интерталамическим сращением. Латеральные поверхности граничат с внутренней капсулой, покрышками ножек мозга. В таламусе выделяют несколько групп ядер: передние (относятся к лимбической системе), медиальные, задние ядра [14].

В таламусе сходятся все восходящие проводящие пути, следовательно, функционально таламус является подкорковым центром всех видов чувствительности, центром экстрапирамидной системы³. В его передние ядра поступают сигналы от сосцевидных тел, то есть вентральная зона таламуса – связующее звено между корковыми и подкорковыми центрами обоняния. Также передние ядра влияют на внимание и эпизодическую память [15].

Гипоталамус⁴

Гипоталамус расположен под таламусом, кзади от внутренней капсулы и зрительного перекреста, по обе стороны III желудочка. Он связан с ножкой гипофиза с помощью воронки, в которой проходят аксоны нейронов крупных ядер и кровеносные сосуды. В гипоталамусе выделяют серый бугор и сосцевидные тела.

Топографически не выделены как четкие границы самого гипоталамуса, так и границы скопления его ядер. Например, гипоталамус разделяют на три зоны в поперечном направлении: перивентрикулярную, медиальную и латеральную. Медиальная и латеральная части разделены столбом свода

³ Экстрапирамидная система – часть ЦНС, управляющая движением, в которой нисходящие пути начинаются от подкорковых, стволовых структур и не проходят через пирамиды продолговатого мозга.

⁴ Многие авторы не относят гипоталамус к лимбической системе, но данной работе необходимо подробно рассмотреть его морфологические характеристики, поскольку через гипоталамус реализуются вегетативные проявления влияния лимбической системы.

и пучком Вика д'Азира. Перивентрикулярная зона является тонкой полоской, прилежащей к III желудочку.

Другие авторы выделяют три области ядерных скоплений в сагитальном направлении: переднюю (хиазматическую), срединную (булбистую), заднюю (мамиллярную).

К передней группе ядер гипоталамуса относятся медиальное и латеральное преоптические, паравентрикулярное, супраоптическое, супрахиазматическое, переднее и латеральное гипоталамические ядра [16]. Крупные ядра передней области (паравентрикулярное и супраоптическое) секреторуют нейрого르몬ы – вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин. Данные нейрого르몬ы поступают по аксонам нейронов соответствующих ядер в нейрогипофиз [17].

Переднее продырявленное вещество

Переднее продырявленное вещество – скопление серого вещества четырехугольной формы, располагается кзади от обонятельного треугольника и прямой извилины. Своё название структура получила в связи с тем, что состоит из малых отверстий, через которые проходят передняя и средняя мозговые артерии⁵ [18]. Переднее продырявленное вещество является подкорковым обонятельным центром, в нем обонятельный тракт разделяется на три пучка: медиальный, промежуточный и латеральный⁶.

Черная субстанция

Ядро расположено на всем протяжении ножки мозга от моста до промежуточного мозга. Черная субстанция является важным компонентом экстрапирамидной системы,

⁵ Передняя и средняя мозговые артерии – ветви внутренней сонной артерии, которые участвуют в образовании Виллизиева круга.

⁶ см. раздел «Обонятельные луковицы, треугольники, тракт».

участвует в реализации вегетативных функций. Анатомически делится на две части: ретикулярную (расположена медиодорсально) и компактную (расположена вентролатерально). Ретикулярная часть выступает в роли связующего звена, принимает сигналы из полосатого тела, субталамического ядра, управляет их в четверохолмие, таламус и снова в полосатое тело. Компактная часть имеет двусторонние связи с полосатым телом, образуя нигро-стрио-нигральную петлю⁷, влияет на активность базальных ганглиев [19].

Обонятельные луковицы, треугольники, тракт

Обонятельная луковица располагается на нижней поверхности лобной доли полушария большого мозга, прилежит снизу к обонятельной борозде (располагается латеральнее срединной щели головного мозга). Структура парная, с гистологической точки зрения состоит из нескольких клеточных слоев: клубочковый слой, внешний плексиформный слой, слой митральных клеток, внутренний плексиформный слой, слой зернистых клеток. В данных слоях располагаются тела прегломерулярных, митральных, зернистых, пучковых клеток и их отростки. С данными клетками связываются волокна обонятельного нерва (I пара черепно-мозговых нервов) [20]. Между клетками выстроена сложная сеть синаптических контактов, которые позволяют модулировать локальные возбуждающие и тормозящие влияния, передачу импульсов на другие структуры проводящего обонятельного пути. Аксоны митральных клеток формируют обонятельный тракт [21].

⁷ Нигро-стрио-нигральная петля – система двусторонних связей между черной субстанцией и стриатумом. Черная субстанция выделяет дофамин, который оказывает тормозно-модулирующее влияние на синапсы между корой и полосатым телом. Нейроны стриатума выделяют ГАМК, сдерживающую секрецию дофамина черной субстанцией.

Обонятельный тракт достигает обонятельного треугольника, переднего продырявленного вещества и подмозолистой извилины. В данных структурах он разветвляется на три пучка [20]. Медиальный пучок направляется в поясную, парагиппокампаальную извилины, крючок (ункус). Промежуточный пучок последовательно проходит через прозрачную перегородку, свод, сосцевидные тела, гиппокамп, ункус. Латеральный пучок делится на две части: первая следует в крючок, вторая – в миндалевидное тело, вегетативные ядра гипоталамуса и другие структуры лимбической системы.

Поскольку структуры обонятельного мозга⁸ относятся к лимбической системе, ощущение запаха человеком может вызывать у него определенные эмоции. Например, фруктовый запах вызывает чувство наслаждения, удовольствия, мятный – удивление, камфарный – печаль [22].

ВЛИЯНИЕ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НА ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Под эмоциональными реакциями в физиологии понимается субъективная реакция организма на любое раздражение, отражающее отношение актуальной потребности и вероятности её удовлетворения, оцениваемое на основе индивидуального опыта и генетически заложенных механизмов [23].

В 1937 г. американский невролог Дж. Пейпец выдвинул гипотезу относительно формирования эмоциональных реакций в структурах лимбической системы.

Он предполагал, что эмоции являются результатом движений нервных импульсов по круговым связям между гипоталамусом, передневентральным ядром таламуса, пояс-

ной извилиной, гиппокампом, сосцевидными телами. Гипоталамус в круге является источником нервных импульсов, движение которых по связям будет приводить к возникновению эмоциональных реакций [24]. Данная система связей получила название «большой круг Пейпеца».

В настоящее время теория возникновения эмоций отличается от гипотезы Пейпеца, поскольку американский невролог не учитывал влияние новой коры и ретикулярной формации на развитие эмоций. Однако установлено, что данный круг участвует в процессах памяти и обучения⁹. Помимо большого круга Пейпеца выделяют малый круг Пейпеца (или круг Наута). Связи в данном круге обеспечивают взаимодействие гипоталамуса, миндалевидного тела и структур среднего мозга. Согласно современным данным, малый круг обеспечивает агрессивнo-оборонительные формы поведения, влияет на пищевое и сексуальное поведение [25].

Принятая в наши дни концепция возникновения эмоциональных реакций выглядит следующим образом. Эмоции контролируются единой эмоциональной системой, основными структурами которой являются амигдала, орбитофронтальная кора, ядра височной доли. Механизмы возникновения положительных и отрицательных эмоций различны.

Механизм положительных эмоций

Приятные раздражители (вкусовые, тактильные, сексуальные) воспринимаются соответствующей областью коры. От неё сигналы поступают на ракушку прилегающего ядра (вентральная часть стриатума). От ракушки импульсы передаются на бледный шар и срединные дорсальные ядра таламуса. От таламуса информация проходит по таламокортикальным путям в лобную долю коры.

⁸ Обонятельный мозг – комплекс структур, к которому относятся обонятельные луковица, треугольник, тракт, переднее продырявленное вещество, гиппокамп, сводчатая и зубчатая извилины.

⁹ См. раздел «Влияние лимбической системы на память и обучение».

Механизм отрицательных эмоций

Стимулы (ноцицептивные и соматосенсорные) от парабрахияльных ядер ствола, специфических ядер таламуса, сенсомоторной коры¹⁰ направляются к латеральной части миндалина. Информация от миндалевидного тела поступает к латеральным ядрам гипоталамуса и серому веществу вокруг сильвиевого водопровода.

Психосоматические проявления эмоциональных реакций, такие как учащение сердцебиения и дыхания, повышение артериального давления, потливость, связывают с работой гипоталамуса (он одновременно имеет большое количество связей с лимбической системой и является центром вегетативной нервной системы) [26].

Значение гиппокампа в возникновении эмоций остается не изученным в полной мере. По мнению многих современных ученых, влияние гиппокампа на эмоции преувеличено. Некоторые исследователи допускают влияние гиппокампа на эмоции как интегративного центра сенсорной активности [27]. Несмотря на противоречивые данные, в 2017 г. в журнале Nature было опубликовано исследование об изменениях мозга у подростков с тяжелой депрессией. В результате исследования подтвердилась связь между размером гиппокампа и возникновением депрессии: при статистически меньших размерах гиппокампа депрессия у юношей возникает чаще. Более того, существует прямая зависимость между уменьшением размеров гиппокампа и проживанием опыта насилия в детстве [28].

Ведущая роль амигдалы в эмоциональных реакциях подтверждается многими исследованиями. При стимуляции миндалевидного тела электрическим током у человека возникают гнев, страх, редко – удовольст-

¹⁰ Нейроны поясной извилины участвуют в формировании негативные эмоции при восприятии боли.

вие [29]. У животных при двусторонней амигдалотомии наблюдается потеря способности к агрессивному поведению и конкуренции, борьбе за лидерство [24]. В настоящее время обсуждается допустимость и эффективность амигдалотомии у людей с тяжелыми расстройствами поведения [30].

Сейчас многие ученые изучают переднюю поясную извилину в парадигме анализа человеком собственных эмоций, сочувствия окружающим, способности к реализации социальных взаимодействий. Группой ученых было проведено исследование, в ходе которого установлено существование прямой зависимости между размерами передней поясной коры и способностью к эмпатии, распознаванию эмоций, выстраиванию социальных связей. Более того, было установлено, что ментальная травматизация в детстве вызывает снижение объема передней поясной извилины во взрослом возрасте [31].

Влияние лимбической системы на память и обучение

Гиппокамп участвует в формировании пространственных представлений в сознании и в консолидации¹¹.

В 1978 г. группа ученых¹² проводила исследования на крысах. В мозг грызунов имплантировали электроды и отслеживали активность различных зон мозга (генерирование клетками тета-ритма). Как только животные оказывались в знакомом месте, клетки гиппокампа возбуждались, что регистрировалось электродами. Можно сделать вывод, что гиппокамп создает простран-

¹¹ Консолидация – процесс «перехода» информации из кратковременной памяти в долговременную.

¹² В группу входили Джон О'Киф, Мей-Бритт Мозер и Эдвард Мозер. В 2014 г. они получили Нобелевскую премию по медицине и физиологии за исследование пространственной функции гиппокампа.

венную карту, благодаря чему мы можем распознавать знакомые нам места [32].

Недавно было проведено другое исследование, в котором участниками стали таксисты Лондона. В Великобритании от водителей такси требуют безупречное знание города, способность незамедлительно построить несколько маршрутов из точки *A* в точку *B*. Ученые провели МРТ мозга таксистам и мужчинам, занятым в других профессиональных сферах. У водителей размеры гиппокампа превышали размеры в контрольной группе. Это подтверждает идею, что гиппокамп хранит данные об ориентации на местности и, соответственно, может увеличиваться в размерах при развитии пространственного мышления [33].

Миндалина и гиппокамп совместно участвуют в процессах обучения и памяти. Был проведен эксперимент на обезьянах: их обучили выбору одного незнакомого предмета из двух предложенных (второй предмет всегда был знакомым). После того, как животные давали верный ответ в 100 % случаев, им проводили двустороннюю абляцию и амигдалы, и гиппокампа. В результате утраты данных структур обезьяны стали не способны выполнять задачу с выбором незнакомой вещи, они ошибались в 60 % случаев. Животные либо не могли осознать задачу, либо не могли дифференцировать предметы на знакомые и незнакомые. Если ученые удалили лишь одну из структур (либо гиппокамп, либо миндалевидное тело), то значительных ухудшений результатов не наблюдалось (91 и 97 % соответственно). Следовательно, данные структуры могут компенсировать утрату другой и сохранить способности к обучению и запоминанию, но их совместная потеря делает невозможным дальнейшее познание [34].

Процессы формирования памяти связаны с движением информации по структурам большого круга Пейпеца, в котором ключе-

вая роль принадлежит гиппокампу. Новая информация, поступающая посредством органов чувств, сначала анализируется соответствующим кортикальным центром и фиксируется в кратковременной памяти. Кратковременная память – память, существующая за счет временных нейронных связей. Считается, что в данной памяти может сохраняться 7 ± 2 элемента. Далее информация должна несколько раз пройти по всем структурам большого круга Пейпеца, чтобы произошла консолидация [35]. Долговременная память – память, в которой сохраняются данные на длительный срок и могут без труда извлекаться для использования.

У пациентов, которым была проведена электрошоковая терапия, отмечалась фрагментарная амнезия. В памяти пациентов были утеряны события последних лет, но более давние воспоминания сохранились и не изменились. Люди потеряли способность к сохранению новых событий в долговременной памяти: они не могли воспроизвести моменты, которые происходили полчаса назад. Известно, что данная терапия оказывает разрушительное влияние на гиппокамп. В связи с чем можно сделать вывод, что при обширной травматизации гиппокампа запоминание нового материала, а следовательно, обучение чему-либо не освоенному ранее невозможно [36].

В литературе часто встречается пример потери памяти у пациента, у которого был удален гиппокамп. В 1957 г. Генри Молисон (в научных источниках известен как Н.М.) обратился к нейрохирургу Уильяму Сквиллу с жалобами на эпилептические припадки. Врач принял решение удалить гиппокамп, амигдалу и часть энторинальной коры. После операции у Генри больше не было приступов эпилепсии, но он потерял способность к запоминанию. Многие ученые заинтересовались этим и провели многочисленные исследования над Н.М. В резуль-

тате экспериментов выяснилось, что у Генри страдает как эпизодическая, так и семантическая память¹³. Таким образом, исследования Н.М. положили начало пониманию гиппокампа как центра перевода информации в долговременную память [37–39].

ВЛИЯНИЕ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НА МОТИВАЦИЮ

Мотивация – система внутренних факторов (мотиваторов), вызывающих поведение человека, направленное на достижение определенных целей [40].

В мозге выделяют две системы: систему вознаграждения (поощрения) и систему наказания. Первая система генерирует приятные ощущения, эмоции, в результате которых поведение закрепляется. Например, ученик получает удовольствие, радость от хороших оценок и продолжает прилежно выполнять задания. Система вознаграждения включает в себя широкий спектр структур (так называемая кортико-базально-таламокортикальная петля): базальные ганглии, составляющие лимбической системы, вентральную тегментальную область. Основными медиаторами системы выступают ГАМК и дофамин.

В системе поощрения ключевым является мезолимбический путь. Он является дофаминергическим трактом, связывающим покрывку среднего мозга и черную субстанцию (источники дофамина) со структурами лимбической системы (гиппокампом, парагиппокампулярной и поясной извилинами, миндалиной, перегородкой), гипоталамусом и корой лобной доли [41].

¹³ Эпизодическая и семантическая память является составными частями долговременной памяти. В эпизодической памяти сохраняются автобиографические воспоминания (память о переживаниях, личном опыте, впечатлениях). Семантическая память служит для сохранения знаний о мире (слова из языков, названия различных объектов, имена).

В первую очередь воздействию дофамина подвержены ядра миндалины, в связи с чем амигдала является ключевой структурой в формировании мотивации и иницировании зависимости (аддикции). От самого миндалевидного тела отходят ГАМКергические проекции, которые направлены на вентральную тегментальную область.

Система наказаний является менее изученной, её действие противоположно системе вознаграждения: она вызывает негативные эмоции, неприятные ощущения, в результате которых человек отказывается от какой-либо формы поведения. В данном случае примером может служить поведение спортсмена после неудачного старта: после плохого результата спортсмен сделал выводы об ошибках в своей подготовке и в дальнейшем избегал прежней формы поведения (например, усиленных тренировок в день соревнований). К данной системе относятся глутаматергические проекции миндалины на вентральную тегментальную область [42].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИЕЙ И ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМОЙ

Наиболее фундаментально взаимодействие лимбической системы с ретикулярной формацией (РФ), гипоталамо-гипофизарной системой (ГГС), корой можно охарактеризовать в парадигме теории функциональной системы П.К. Анохина. Лимборетикулярный комплекс (ЛРК) является надсегментарным отделом вегетативной нервной системы и, как следствие, аппаратом управления любой функциональной системы. Согласно теории, аппарат управления должен включать центр синтеза информации (анализ обстановочной и пусковой афферентации, мотивации, памяти), центр принятия решения (формирование представления результата и

программы действий). ЛРК посылает сигналы к сегментарным центрам вегетативной нервной системы и к гипоталамо-гипофизарной системе. ЛРК и кора связаны двусторонними связями, структуры больших полушарий формируют поведенческие реакции, которые также являются регуляторным механизмом функциональной системы [43].

Далее стоит разобрать частные взаимодействия структур лимбической системы и структур ГС, РФ.

РФ располагается в стволе мозга, в её состав входит ядро шва, голубое пятно, черная субстанция (частично). В ней располагаются дыхательный, пищеварительный и сосудодвигательный центры [26].

Болевые сигналы, воспринимаемые чувствительными нейронами спинномозговых узлов, проходят через РФ. Она имеет широкую систему связей с постцентральной извилиной (анализ информации от ноцицепторов), лимбической корой (возникновение негативных эмоций при боли). Наличие обширных связей РФ с лимбической корой и центрами памяти объясняет явление невротической боли: после исчезновения соматического симптома (или даже выздоровления) человек может ощущать боль, сохраняющуюся длительный промежуток времени [44].

Ядро шва РФ является частью антиноцицептивной системы: оно выделяет серотонин, снижающий восприятие болевых ощущений и облегчающий эмоциональные реакции при боли [45].

Голубое пятно является сложной структурой, включающей в себя в основном норадренергические нейроны. Во-первых, пятно имеет связи практически со всеми системами мозга, поскольку участвует в цикле сна и бодрствования [46]. Во-вторых, голубое пятно участвует в формировании эмоциональных реакций и состояний. Стимуляция током области пятна вызывает у животных

страх и тревогу, данное явление объясняется связями нейронов пятна с гипоталамусом и амигдалой [47].

Миндалевидное тело образует связи с передней и средней частями гипоталамуса, которые соответственно связаны с нейро- и аденогипофизом. Данные взаимодействия обеспечивают вегетативные реакции при эмоциях.

Стресс-реакции «бей – беги» находятся под контролем лимбической системы. Нервные влияния страха/агрессии активируют миндалину, она в свою очередь возбуждает гипоталамус. Гипоталамус (как центр вегетативной нервной системы) действует на мозговое вещество надпочечников, вызывая выделение адреналина в кровь. Далее нейросекреторные клетки среднего отдела гипоталамуса выделяют кортиколиберин, который стимулирует секрецию адренотропного гормона аденогипофизом. Данный гормон в свою очередь действует на пучковую и сетчатую зоны надпочечников, стимулируя синтез глюкокортикоидов и половых гормонов [48]. Кроме реализации стресс-реакций, нейроны амигдалы могут контролировать концентрацию гормонов пучковой и сетчатой зоны надпочечников, поддерживая её на постоянном уровне. В амигдале расположены рецепторы, которые регистрируют содержание данных гормонов в крови, проходящей через регионарные сосуды. Рецепторы изменяют активность нейронов миндалины, которые в свою очередь действуют на гипоталамус, механизм восстановления концентраций совпадает с механизмом реализации стресс-реакций [49].

Также миндалевидное тело влияет на выбор пищи, осуществляет эмоциональную модуляцию приема пищи. В данном случае вновь важна его связь с гипоталамусом, поскольку вентромедиальное ядро гипоталамуса является центром насыщения. Данное взаимодействие объясняет значение ритуалов при

приеме пищи в профилактике расстройства пищевого поведения: дети, которые принимают пищу всегда за столом, совместно с другими членами семьи, без использования гаджетов во время употребления пищи, реже подвержены ожирению и расстройствам пищевого поведения [50].

Выводы

Данная статья является результатом систематизации многочисленных данных относительно лимбической системы и её связи с другими структурами мозга. В ходе создания литературного обзора удалось установить значимость лимбической системы для функционирования человека и с биологической, и с социально-психологической точки зрения. Обзор является очередным подтверждением, что все процессы высшей нервной деятельности имеют под собой субстрат в виде структур головного мозга и их влияния друг на друга и другие системы организма. Основными выводами статьи являются следующие положения:

1. Лимбическую систему следует рассматривать как сложный комплекс разнородных структур, деятельность которых направлена на реализацию сложных форм поведения и поддержание нормальной жизнедеятельности организма.

2. Вегетативные влияния лимбической системы возможны благодаря её сочетанной работе с РФ и ГТС.

3. В эмоциональных реакциях задействованы амигдала, гипоталамус, обонятельный мозг.

4. Реализация запоминания и обучения возможна благодаря взаимодействию гиппокампа, поясной извилины, таламуса, гипоталамуса, мамиллярных тел и миндалевидного тела.

5. Структуры лимбической системы являются составной частью систем поощрения и наказания.

6. Лимбическая система влияет на половое и пищевое поведение.

Разумеется, ученым предстоит прийти к консенсусу по многим вопросам, связанным с лимбической системой (например, о роли гиппокампа в эмоциональных реакциях или других структурах лимбической системы (кроме амигдалы), которые являются частью системы наказания мозга). Данный обзор будет полезен для таких научных дисциплин, как: анатомия, физиология, психиатрия, неврология, психотерапия, психология, педагогика и социология. Такой широкий спектр наук обусловлен разлитым влиянием лимбической системы на центральную нервную систему в целях реализации сложных форм поведения и поддержания гомеостаза. В связи с чем к изучению лимбической системы необходимо подходить в парадигме комплексного подхода, учитывая как морфологические аспекты, так и функциональные особенности, связанные с обеспечением различных форм высшей нервной деятельности.

Библиографический список

1. *Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И.* Анатомия центральной нервной системы (краткий курс): учебное пособие. СПб.: ЭЛБИ-СПб 2010; 108.

2. *Ведясова О.А., Романова И.Д., Ковалёв А.М.* Механизмы регуляции дыхания структурами лимбической системы. Самара: Издательство «Самарский университет» 2010; 170.

3. *Сатин М.Р., Билич Г.Л.* Анатомия человека: учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медия 2008; 320.

4. *Раджмохан В., Мохандас Э.* Лимбическая система. National Library of Medicine, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2917081/>

5. *Зайнуллин Р.А., Романова И.Д.* Респираторные влияния структур лимбической

системы и возможные ГАМКергические механизмы их взаимоотношений. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/respiratornye-vliyaniya-struktur-limbicheskoy-sistemy-i-vozmozhnye-gamkergicheskie-mehanizmy-ih-vzaimootnosheniya/viewer>

6. Волобуев А.Н., Романчук П.И., Булгакова С.В. Нейросеть «Мозг – нейробиота»: регуляция «висцерального» мозга и накопление когнитивной памяти. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/neyroset-mozg-mikrobiota-regulyatsiya-vistseralnogo-mozga-i-nakoplenie-kognitivnoy-pamyati/viewer>

7. Зимушкина Н.А., Косарева П.В., Черкасова В.Г., Хоринко В.П. Гистологическая и морфометрическая характеристика гиппокампа в различные возрастные периоды. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gistologicheskaya-i-morfometricheskaya-harakteristika-gippokampa-v-razlichnye-vozzrastnye-periody/viewer>

8. Цукерман В.Д., Еременко З.С., Каримова О.В., Сазыкин А.А., Кулаков С.В. Математическая модель пространственного кодирования в гиппокампальной формации. I. Нейродинамика решетчатых клеток. SearchWorks, available at: https://searchworks.stanford.edu/articles/edselr__edselr.17900921

9. Кашиатов Ф.Ф. Особенности биологии миндалевидного комплекса при тревоге и агрессивности. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-biologii-mindalevidnogo-kompleksa-pri-trevoge-i-agressivnosti/viewer>

10. Sawada M., Adolfs R., Dlowby B.J., Jenison R.L., Ron A.E., Kovacs K.K., Greenley D.V., Howard M.A., Oya H. Mapping effective connectivity of human amygdala subdivisions with intracranial stimulation. Nature, available at: https://www.nature.com/articles/s41467-022-32644-y?error=cookies_not_supported&code=95b86409-1c34-457e-a946-3c6b68d0266f

11. Sarwar M. The septum pellucidum: normal and abnormal. National Library of

Medicine, available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2505543/>

12. Ведяев Ф.П., Майоров О.Ю. Мамиллярные тела. Большая медицинская энциклопедия, available at: https://бмэ.орг/index.php/МАМИЛЛЯРНЫЕ_ТЕЛА

13. Павлов А.В. Закономерности морфофункциональной организации сосцевидных тел головного мозга человека в постнатальном периоде онтогенеза: дис. ... канд. мед. наук. М. 2014.

14. Анатомия ЦНС: конспект лекций для направления «Психология». Шахты 2019.

15. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека. СПб.: Издательский дом СПбМАПО 2006; 720.

16. Malone H. Hypothalamus Anatomy. Medscape, available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1949061-overview?reg=1#a3>

17. Четвертных В.А., Березина Е.А., Гуляева Н.И., Лебединская О.В. Общая и частная гистология. Пермь: Издательство Пермского государственного медицинского университета 2017; 151.

18. Croft T. Anterior perforated substance. Radiopaedia, available at: <https://radiopaedia.org/articles/anterior-perforated-substance>

19. Оттедизано М.Д.Л., Вилочкина А.Д. Морфофункциональные особенности черной субстанции головного мозга. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfofunktsionalnye-osobennosti-chernoy-substantsii-golovnogo-mozga/viewer>

20. Vokshur A. Olfactory System Anatomy. Medscape, available at: <https://emedicine.medscape.com/article/835585-overview#a4>

21. Семенова В.М., Медведев В.В. Обонятельная луковица как источник накопления и дифференцировки нейтральных стволовых клеток в постнатальном мозге человека (обзор литературы). Cyberleninka, available at <https://cyberleninka.ru/article/n/obonyatel'naya-lukovitsa-kak-istochnik-nakopleniya-i-differentsirovki-neyrалnyh-stvolovyh->

kletok-v-postnatalnom-mozge-cheloveka-obzor/viewer

22. *Березина Т.Н.* Возникновение позитивных и негативных базовых эмоций под влиянием базовых запахов. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozniknovenie-pozitivnyh-i-negativnyh-bazovyh-emotsiy-pod-vliyaniem-bazovyh-zapahov/viewer>

23. *Сятковский В.А., Азарова Л.А.* Учебно-методический комплекс по дисциплине «Психофизиология». Минск 2017.

24. *Гиноян Р.В., Хомутов А.Е.* Физиология эмоций. Н. Новгород: Издательство Нижегородского государственного университета 2010; 66.

25. *Антохина Н.Ю., Василенко Ф.И.* Оценка основных показателей функций лимбической системы головного мозга, вкуса и обоняния больных пародонтитом. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-osnovnyh-pokazateley-funktsiy-limbicheskoy-sistemy-golovnogo-mozga-vkusa-i-obonyaniya-bolnyh-parodontitom/viewer>

26. *Брин В.Б., Захаров Ю.М., Мазинг Ю.А., Недоспасов В.О., Пятин В.Ф., Ткаченко Б.И.* Нормальная физиология. М.: ГЭОТАР-Медия 2018; 688.

27. *Блум Ф., Лейзерсон А., Хофстедтер Л.* Мозг, разум, поведение. М.: Мир 1988; 248.

28. *Redlich R., Opel N., Burger K. et al.* The Limbic System in Youth Depression: Brain Structural and Functional Alterations in Adolescent In-patients with Severe Depression. Nature, available at: https://www.nature.com/articles/npp2017246?error=cookies_not_supported&code=a0530808-44ee-4708-b908-28f5dcef3d50

29. *Агаджанян Н.А., Смирнов В.М.* Нормальная физиология. М.: Издательство «Медицинское информационное агентство» 2012; 576.

30. *Мракопулу М., Gatos H., Brotis A., Paterakis K.N., Fontas K.N.* Stereotactic amygdalotomy in the management of severe aggressive behavioral disorders. National Library of Medicine, available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18590383/>

31. *Rokita K.I., Holleran L., Dauvermann M.R.* Childhood Trauma, Brain Structure and Emotion Recognition in Patients With Schizophrenia and Healthy Participants. Medscape, available at: https://www.medscape.com/viewarticle/944252_1

32. *O'Keefe J., Nadel L.* The Hippocampus as a Cognitive Map. Oxford: Oxford University Press 1978; 571.

33. *E.A. Maguire, D.G. Gadian, J. Jonsrudom et al.* Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. National Library of Medicine, available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10716738/>

34. *Murray E.A., Mishkin M.* Severe tactual as well as visual memory deficits follow combined removal of the amygdala and hippocampus in monkeys. National Library of Medicine, available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6491723/>

35. *Чураков В.О., Зайцев А.Ю., Анохин К.В. и др.* Анестезия, седация и память – все ли настолько просто? Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/anesteziya-sedatsiya-i-pamyat-vse-li-nastolko-prosto/viewer>

36. *Моррис Р., Филленз М.* Science of the brain. Ливерпуль: Издательство Ливерпульского университета, 2003; 56.

37. *Вартанов А.В., Козловский С.А., Скворцова В.Б. и др.* Память человека и анатомические особенности гиппокампа. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pamyat-cheloveka-i-anatomicheskie-osobennosti-gippokampa/viewer>

38. *Stetka B.S., Brigar F.* How Memory Works (and How to Preserve It). Medscape, available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/839541>

39. *Сафи А.И.* Семантическая память и гиппокамп. PsyAndNeuro, available at: <https://psyandneuro.ru/stati/semantic-memory-and-the-hippocampus/>

40. *Афонин А.Ю.* Понятие и значение мотивации и мотивационного процесса. National Library of Medicine, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ponyatie-i-znachenie-motivatsii-i-motivatsionnogo-protsessa>

chenie-motivatsii-i-motivatsionnogo-protssesa/viewer

41. Колотилова О.И., Коренюк И.И., Хусаинов Д.Р., Черетаев И.В. Дофаминергическая система мозга. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dofaminergicheskaya-sistema-mozga/viewer>

42. Dutta S.S. Limbic System and Motivation. News medical life sciences, available at: <https://www.news-medical.net/health/Limbic-System-and-Motivation.aspx>

43. Андрианов В.В., Василюк Н.А., Судяков К.В. Курс нормальной физиологии на основе теории функциональных систем. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kurs-normalnoy-fiziologii-na-osnove-teorii-funktsionalnyh-sistem/viewer>

44. Mangold S.A., Das J.M. Neuroanatomy, Reticular Formation. National Library of Medicine, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556102/>

45. Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В. и др. Антиноцицептивная система. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antinotsitseptivnaya-sistema/viewer>

46. Толкушкина Д.Н., Морозова Е.Л., Меркулова Н.А. Респираторные реакции на микроинъекции L-глутамата в область голубого пятна. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/respiratornye-reaktsii-na-mikroineksii-l-glutamata-v-oblast-golubogo-pyatna/viewer>

47. Колотилова О.И., Павленко В.Б. Поведенческие и биологические корреляты деятельности аминергических систем и возможное действие на них психостимулирующего вещества бемитила. Cyberleninka, available at: [https://cyberleninka.ru/article/n/povedencheskie-i-biologicheskie-korrelaty-deyatelnosti-aminergicheskikh-sistem-i-vozmozhnoe-deystvie-na-nih-psihostimuliruyuschego/viewer](https://cyberleninka.ru/article/n/povedencheskie-i-biologicheskie-korrelaty-deyatelnosti-aminergicheskikh-sistem-i-vozmozhnoe-deystvie-na-nih-psihostimuliruyuschego-vedstva-bemitila/viewer)

48. Dutta S.S. Limbic System and Motivation. News medical life sciences, available at:

<https://www.news-medical.net/health/Limbic-System-and-Behavior.aspx>

49. Шульговский В.В. Основы нейрофизиологии. М.: Аспект Пресс 2000; 277.

50. Jiang Q., Xing G., Wang H. et al. Family risk factors of overweight and obesity in pre-school children. National Library of Medicine, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ponyatie-i-znachenie-motivatsii-i-motivatsionnogo-protssesa/viewer>

REFERENS

1. Gajvoponskij I.B., Hichipopyk G.I. Anatomiya central'noj nervnoj sistemy (kratkij kurs): uchebnoe posobie. Saint Petersburg: ELBI-SPb 2010; 108 (in Russian).

2. Vedyasova O.A., Romanova I.D., Kovalyov A.M. Mekhanizmy regulyatsii dyhaniya strukturami limbicheskoy sistemy. Samara: Izdatel'stvo «Samarskij universitet» 2010; 170 (in Russian).

3. Sapin M.R., Bilich G.L. Anatomiya cheloveka: uchebnyk dlya vuzov. Moscow: GEOTAR-Mediya 2008; 320 (in Russian).

4. Radzmboban V., Mobandas E. Limbicheskaya sistema. National Library of Medicine, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2917081> (in Russian).

5. Zajnul'in R.A., Romanova I.D. Respiratornye vliyaniya struktur limbicheskoy sistemy i vozmozhnye GAMKergicheskie mekhanizmy ih vzaimootnoshenij. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/respiratornye-vliyaniya-struktur-limbicheskoy-sistemy-i-vozmozhnye-gamkergicheskie-mekhanizmy-ih-vzaimootnosheniy/viewer> (in Russian).

6. Volobuev A.N., Romanchuk P.I., Bulgakova S.V. Nejroset "Mozg-nejrobiota": regulyatsiya "visceral'nogo" mozga i nakoplenie kognitivnoj pamyati. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nejroset-mozg-mikrobiota-regulyatsiya-vistseralnogo-mozga-i-nakoplenie-kognitivnoy-pamyati/viewer> (in Russian).

7. *Zimushkina N.A., Kosareva P.V., Cherkasova V.G., Horinko V.P.* Gistologicheskaya i morfometricheskaya harakteristika gippokampa v razlichnye vozrastnye periody. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gistologicheskaya-i-morfometricheskaya-harakteristika-gippokampa-v-razlichnye-vozrastnye-periody/viewer> (in Russian).
8. *Cukerman V.D., Eremenko Z.S., Karimova O.V., Sazykin A.A., Kulakov S.V.* Matematicheskaya model' prostranstvennogo kodirovaniya v gippokampal'noj formacii. I. Nejrodinamika reshchatykh kletok. SearchWorks, available at: https://searchworks.stanford.edu/articles/edselr_edselr.17900921 (in Russian).
9. *Kashapov F.F.* Osobennosti biologii mindalevidnogo kompleksa pri trevoge i agresivnosti. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-biologii-mindalevidnogo-kompleksa-pri-trevoge-i-agresivnosti/viewer> (in Russian).
10. *Sawada M., Adolfs R., Dlowby B.J., Jenison R.L., Ron A.E., Kovacs K.K., Greenley D.V., Howard M.A., Oya H.* Mapping effective connectivity of human amygdala subdivisions with intracranial stimulation. Nature, available at: https://www.nature.com/articles/s41467-022-32644-y?error=cookies_not_supported&code=95b86409-1c34-457e-a946-3c6b68d0266f
11. *Sarwar M.* The septum pellucidum: normal and abnormal. National Library of Medicine, available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2505543/>
12. *Vedyaev F.P., Majorov O. Yu.* Mamil'yarnye tela. Bol'shaya medicinskaya enciklopediya, available at: https://bme.org/index.php/MAMILLYARNYE_TELA (in Russian).
13. *Pavlov A.V.* Zakonomernosti morfofunkcional'noj organizacii soscevidnykh tel golovnogo mozga cheloveka v postnatal'nom periode ontogeneza: dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2014 (in Russian).
14. *Anatomiya CNS: konspekt lekcij dlya napravleniya «Psihologiya».* SHahty 2019 (in Russian).
15. *Prives M.G., Lysenkov N.K., Bushkovich V.I.* Anatomiya cheloveka. Saint Petersburg: Izdatel'skij dom SPbMAPO 2006; 720 (in Russian).
16. *Malone H.* Hypothalamus Anatomy. Medscape, available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1949061-overview?reg=1#a3>
17. *CHetvertnyh V.A., Berezina E.A., Gulyaeva N.I., Lebedinskaya O.V.* Obshchaya i chastnaya gistologiya. Perm': Izdatel'stvo perm'skogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta 2017; 151 (in Russian).
18. *Croft T.* Anterior perforated substance. Radiopaedia, available at: <https://radiopaedia.org/articles/anterior-perforated-substance>
19. *Oppedizano M.D.L., Vilochkina A.D.* Morfofunkcional'nye osobennosti chernoj substancii golovnogo mozga. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfofunksionalnye-osobennosti-chyornoy-substancii-golovnogo-mozga/viewer> (in Russian).
20. *Voksbur A.* Olfactory System Anatomy. Medscape, available at: <https://emedicine.medscape.com/article/835585-overview#a4>
21. *Semenova V.M., Medvedev V.V.* Obonyatel'naya lukovica kak istochnik nakopleniya i differencirovki nejtral'nykh stvolovykh kletok v postnatal'nom mozge cheloveka (obzor literatury). Cyberleninka, available at <https://cyberleninka.ru/article/n/obonyatel'naya-lukovitsa-kak-istochnik-nakopleniya-i-differentsirovki-nejtralnykh-stvolovykh-kletok-v-postnatalnom-mozge-cheloveka-obzor/viewer> (in Russian).
22. *Berezina T.N.* Vozniknovenie pozitivnykh i negativnykh bazovykh emocij pod vliyaniem bazovykh zapahov. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozniknovenie-pozitivnykh-i-negativnykh-bazovykh-emotsiy-pod-vliyaniem-bazovykh-zapahov/viewer> (in Russian).
23. *Syatkovskij V.A., Azarova L.A.* Uchebno-metodicheskij kompleks po discipline «Psihologiya». Minsk 2017 (in Russian).
24. *Ginoyan R.V., Homutov A.E.* Fiziologiya emocij. Nizhnij Novgorod: Izdatel'stvo Nizhe-

gorodskogo gosuniversiteta 2010; 66 (in Russian).

25. *Antobina N.Yu., Vasilenko F.I.* Ocenka osnovnykh pokazatelej funkcij limbicheskoy sistemy golovno go mozga, vkusa i obonyaniya bol'nyh parodontitom. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-osnovnykh-pokazateley-funktsiy-limbicheskoy-sistemy-golovno-go-mozga-vkusa-i-obonyaniya-bolnyh-parodontitom/viewer> (in Russian).

26. *Brin V.B., Zabarov YU.M., Mazing YU.A., Nedospasov V.O., Pyatin V.F., Tkachenko B.I.* Normal'naya fiziologiya. Moscow: GEOTAR-Mediya 2018; 688 (in Russian).

27. *Blum F., Lejzerson A., Hofstedter L.* Mozg, razum, povedenie. Moscow: Mir 1988; 248 (in Russian).

28. *Redlich R., Opel N., Burger K. et al.* The Limbic System in Youth Depression: Brain Structural and Functional Alterations in Adolescent In-patients with Severe Depression. Nature, available at: https://www.nature.com/articles/npp2017246?error=cookies_not_supported&code=a0530808-44ee-4708-b908-28f5dcef3d50

29. *Agadzhanyan N.A., Smirnov V.M.* Normal'naya fiziologiya. Moscow: Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo» 2012; 576 (in Russian).

30. *Mpakopulu M., Gatos H., Brotis A., Paterakis K.N., Fontas K.N.* Stereotactic amygdalotomy in the management of severe aggressive behavioral disorders. National Library of Medicine, available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18590383/>

31. *Rokita K.I., Holleran L., Dauvermann M.R.* Childhood Trauma, Brain Structure and Emotion Recognition in Patients With Schizophrenia and Healthy Participants. Medscape, available at: https://www.medscape.com/viewarticle/944252_1

32. *O'Keefe J., Nadel L.* The Hippocampus as a Cognitive Map. Oxford: Oxford University Press 1978; 571.

33. *Maguire E.A., Gadian D.G., Jonsrudom J. et al.* Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. National Library of Medicine, available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10716738/>

34. *Murray E.A., Mishkin M.* Severe tactual as well as visual memory deficits follow combined removal of the amygdala and hippocampus in monkeys. National Library of Medicine, available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6491723/>

35. *CHurakov V.O., Zajcev A. YU., Anobin K.V. i dr.* Anesteziya, sedaciya i pamyat' – vse li nastol'ko prosto? Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/anesteziya-sedatsiya-i-pamyat-vse-li-nastolko-prosto/viewer> (in Russian).

36. *Morris R., Fillenz M.* Science of the brain. Liverpool: Izdatel'stvo Liverpool'skogo universiteta, 2003; 56 (in Russian).

37. *Vartanov A.V., Kozlovskij S.A., Skvorcova V.B. i dr.* Pamyat' cheloveka i anatomicheskie osobennosti gippokampa. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pamyat-cheloveka-i-anatomicheskie-osobennosti-gippokampa/viewer> (in Russian).

38. *Stetka B.S., Brigar F.* How Memory Works (and How to Preserve It). Medscape, available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/839541>

39. *Safi A.I.* Semanticheskaya pamyat' i gippokamp. PsyAndNeuro, available at: <https://psyandneuro.ru/stati/semantic-memory-and-the-hippocampus> (in Russian).

40. *Afonin A.Yu.* Ponyatie i znachenie motivacii i motivacionnogo processa. National Library of Medicine, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ponyatie-i-znachenie-motivatsii-i-motivatsionnogo-protssesa/viewer> (in Russian).

41. *Kolotilova O.I., Korenyuk I.I., Husainov D.R., Cheretaev I.V.* Dofaminergicheskaya sistema mozga. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dofaminergicheskaya-sistema-mozga/viewer> (in Russian).

42. *Dutta S.S.* Limbic System and Motivation. News medical life sciences, available at: <https://www.news-medical.net/health/Limbic-System-and-Motivation.aspx>

43. *Andrianov V.V., Vasilyuk N.A., Sudaikov K.V.* Kurs normal'noj fiziologii na osnove teorii funkcional'nyh sistem. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kurs-normalnoy-fiziologii-na-osnove-teorii-funktsionalnyh-sistem/viewer> (in Russian).

44. *Mangold S.A., Das J.M.* Neuroanatomy, Reticular Formation. National Library of Medicine, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556102/>

45. *Ovsyannikov V.G., Bojchenko A.E., Alekseev V.V. i dr.* Antinociceptivnaya sistema. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antinotsitseptivnaya-sistema/viewer> (in Russian).

46. *Tolkushkina D.N., Morozova E.L., Merkulova N.A.* Respiratornye reakcii na mikroin'ekcii L-glutamata v oblast' golubogo pyatna. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/respiratornye-reaktsii-namikroinektsii-l-glutamata-v-oblast-golubogo-pyatna/viewer> (in Russian).

47. *Kolotilova O.I., Pavlenko V.B.* Povedencheskie i biologicheskie korrelyaty deyatelnosti aminergicheskikh sistem i vozmozhnoe

dejstvie na nih psihostimuliruyushchego veshchestva bemitila. Cyberleninka, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/povedencheskie-i-biologicheskie-korrelyaty-deyatelnosti-aminergicheskikh-sistem-i-vozmozhnoe-deystvie-na-nih-psihostimuliruyushchego-viewer> (in Russian).

48. *Dutta S.S.* Limbic System and Motivation. News medical life sciences, available at: <https://www.news-medical.net/health/Limbic-System-and-Behavior.aspx>

49. *SHul'govskij V.V.* Osnovy nejrofiziologii. Moscow: Aspekt Press 2000; 277 (in Russian).

50. *Jiang Q., Xing G., Wang H. et al.* Family risk factors of overweight and obesity in preschool children. National Library of Medicine, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ponyatie-i-znachenie-motivatsii-i-motivatsionnogo-protssesa/viewer>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 15.12.2022

Одобрена: 25.12.2022

Принята к публикации: 14.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Торсунова, Ю.П. Морфология и функционирование лимбической системы: обзор литературы / Ю.П. Торсунова, Н.В. Афанасьева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 61–77. DOI: 10.17816/pmj40161-77

Please cite this article in English as: Torsunova Yu.P., Afanasieva N.V. Morphology and functioning of limbic system: literature review. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 61-77. DOI: 10.17816/pmj40161-77

Научный обзор
УДК 616: 612.017.1
DOI: 10.17816/pmj40178-93

**ДИСЛИПИДЕМИИ ПЛАЗМЫ КРОВИ:
ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ.
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

А.А. Артеменков

Череповецкий государственный университет, Россия

**PLASMA DYSLIPIDEMIA: PATHOGENESIS AND DIAGNOSTIC VALUE.
LITERATURE REVIEW**

A.A. Artemenkov

Cherepovets State University, Russian Federation

Рассматривается проблема диагностики атеросклероза с позиции необходимости разработки новых подходов и новых принципов более эффективного выявления данного заболевания на ранних стадиях его развития у человека. Указываются недостаточно изученные основные этапы и механизмы обмена липидов, которые в дальнейшем могут иметь диагностическую ценность. Дается оценка липидному составу плазмы крови и ее фракциям, с которыми связан высокий риск возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний. Делается акцент на определение роли холестерина, липопротеинов и аполипопротеинов в патогенезе атеросклероза, на широкую изменчивость атерогенного липидного профиля и его непосредственную связь с кальциевым обменом при атеросклеротическом повреждении сосудистой стенки. Наглядно показывается, что в основе дислипидемий и болезней цивилизации (атеросклероз, ожирение, сахарный диабет) лежит расстройство механизмов нейрогуморальной регуляции липидного обмена. Достаточно подробно обсуждаются иммунологические механизмы патогенеза атеросклеротического процесса и признаки-маркеры, идентифицирующие этот процесс. Приводится обобщенная схема перекисной модификации липопротеинов плазмы крови и последующие молекулярно-клеточные этапы формирования атеросклеротических бляшек в интиме сосудистой стенки. Кратко описываются существующие современные методы диагностики дислипидемий и отмечаются гиполипидемические эффекты некоторых лекарственных средств, дается прогноз о создании новых, более эффективных статинов. В заключение подтверждается важность изуче-

© Артеменков А.А., 2023

тел. +7 911 516 21 40

e-mail: aartemenkov@chsu.ru

[Артеменков А.А. – кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой теоретических основ физической культуры, спорта и здоровья факультета биологии и здоровья человека, ORCID iD: 0000-0001-7919-3690].

© Artemenkov A.A., 2023

tel. +7 911 516 21 40

e-mail: aartemenkov@chsu.ru

[Artemenkov A.A. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Theoretical Basis of Physical Culture, Sport and Health of the Faculty of Biology and Human Health, ORCID iD: 0000-0001-7919-3690].

ния качественного состава липидов и расширения физико-химических и молекулярно-генетических диагностических методов исследования обмена веществ.

Ключевые слова. Холестерин; липопротеины; атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания; диагностика.

This review discusses the problem of diagnostics of atherosclerosis from the standpoint of the need of developing new approaches and principles for more effective detection of this disease at the early stages of its course in the humans. The insufficiently studied basic stages and mechanisms of lipid metabolism are indicated, which in the future may have diagnostic value. The lipid composition of blood plasma and its fractions, which are associated with a high risk of the occurrence and development of cardiovascular disease (CVD) is assessed. The determining of the role of cholesterol, lipoproteins and apolipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis, a wide variability of the atherogenic lipid profile and its direct relationship with calcium metabolism in atherosclerotic damage of the vascular wall is accentuated. It is shown that the basis of dyslipidemia and civilization diseases (atherosclerosis, obesity, diabetes mellitus) is a disorder of the mechanisms of neurohumoral regulation of lipid metabolism. The immunological mechanisms of the pathogenesis of atherosclerotic process and the marker signs that identify this process are discussed in details. A generalized scheme of peroxidation of blood plasma lipoproteins and the subsequent molecular-cellular stages of the formation of atherosclerotic plaques in the intima of the vascular wall is presented. The current modern methods of diagnosing dyslipidemia are briefly described and the lipid-lowering effects of certain drugs are noted, a forecast is given for the creation of new, more effective statins. In conclusion, the work confirms the importance of studying the qualitative composition of lipids and the expansion of physico-chemical and molecular genetic diagnostic methods for studying metabolism.

Keywords. Cholesterol, lipoproteins, atherosclerosis, cardiovascular disease, diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз различной локализации и по настоящее время является основной причиной возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как в нашей стране, так и во всем мире. Проблема его выявления непосредственно связана с совершенствованием методов ранней диагностики данного заболевания. Имеющихся в распоряжении клинико-диагностических лабораторий унифицированных биохимических методов исследования липидного обмена сегодня явно недостаточно, чтобы в полной мере выявить молекулярные механизмы, лежащие в основе атеросклеротического повреждения сосудистой стенки. Сегодня как никогда нужны новые подходы и новые принципы лабораторной диагностики атеросклероза, которые охватывали бы не только определение атерогенных фракций плазмы крови, но и включали бы диагностику переваривания и всасывания липи-

дов в желудочно-кишечном тракте, определение компонентов транспорта липидов по системе крови, контроль промежуточного обмена (процессов биосинтеза и распада) простых и сложных липидов в тканях организма человека. Несомненно, необходимо определять в крови модифицированные липиды, возникшие в процессе перекисного окисления, расширять диапазон применения физико-химических, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования нарушений метаболизма липидов. Сегодня не в полной мере проводится так необходимая диагностика нарушений нервно-гуморальной регуляции липидного обмена. А ведь хорошо известно, что даже эмоциональный стресс или физическая нагрузка увеличивают выброс в кровь адреналина и норадреналина, которые, усиливая в организме процессы липолиза, способствуют выходу жирных кислот из жировой ткани, повышая содержание их в плазме крови.

Конечно, нет никакого сомнения в том, что основной причиной формирования в организме атеросклероза является изменение липидного состава плазмы крови и нарушение иммунных свойств организма. Но подобные нарушения, пожалуй, являются лишь небольшой частью общей картины патологических изменений при формировании атеросклеротической бляшки. Существующие современные теории атеросклероза (липидная, аутоиммунная, воспалительная, моноклональная, инфекционная, эндотелиальная, нервно-метаболическая, тромбогенная и другие), рассматривая с разных сторон данную проблему, пытаются найти новые специфические подходы к диагностике, лечению и профилактике атеросклероза, так как на сегодняшний день ССЗ являются одной из основных причин смертности и инвалидизации в современном обществе. В связи с этим продолжают попытки поиска новых, более эффективных диагностических подходов для раннего выявления атерогенеза и признаков-маркеров этого заболевания.

И хотя уже сегодня имеются достаточно четкие представления о диагностическом значении показателей липидов плазмы крови, но мы все же недостаточно четко осознаем функциональную роль каждого из компонентов липидного обмена и метаболические пути, приводящие к формированию атеросклеротического патологического воспалительного очага. Остаются не в полной мере ясными молекулярно-клеточные, иммунобиохимические механизмы возникновения и развития атеросклероза и истинная роль Т- и В-лимфоцитов в этом процессе. Следует также уточнить роль белка плазмы крови аполипопротеина А-1 (апоА-1) в атеросклеротическом процессе.

И если сегодня иммунобиохимические методы не в полной мере могут диагностировать развитие атеросклероза на ранних стадиях его формирования, то необходимо

разрабатывать и внедрять в практику новые методы молекулярной диагностики атеросклероза. Исходя из этого, мы имеем полное основание говорить о необходимости доработки системы диагностики атеросклероза на основе новых принципов и новых подходов медико-биологической науки.

Цель исследования – на основе данных литературы обобщить сведения о патогенетических механизмах возникновения и развития дислипидемий плазмы крови у больных атеросклерозом и показать их значение в иммунобиохимической диагностике нарушений липидного обмена у человека.

ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

При клинико-лабораторной диагностике ишемических нарушений, связанных с атеросклерозом, обычно проводят биохимическое исследование липидного состава сыворотки крови: определение холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [1; 2]. И это в определенной степени оправданно, поскольку повышение уровня простых и сложных липидов в сыворотке крови является показателем атеросклеротического поражения сосудистой стенки. В настоящее время общепризнано, что липидные профили плазмы крови являются базовыми критериями оценки риска развития ССЗ. Например, не так давно [3] выделены подгруппы людей с различными профилями липопротеинов и соответственно – разным риском возникновения ишемической болезни сердца. Определено, что подгруппа лиц, страдающих ишемической болезнью сердца, имела самые высокие концентрации липопротеинов в плазме крови, а не страдающих – самые низкие. Интересно заметить, что не все молекулы липидов про-

являют выраженные атерогенные свойства в организме человека. Имеются данные о том, что значительная часть риска ишемических нарушений связана преимущественно с частицами липопротеинов, содержащих аполипопротеин В (апоВ).

Однако холестеринотворная теория атеросклероза отводит ведущую роль в этом процессе холестерину. Но, заметим, что в организме человека гомеостаз холестерина имеет большое значение в жизнедеятельности, поскольку в процессе эволюции эукариотических клеток сложился дивергентный набор путей для удовлетворения потребностей организма в холестерине. Одним из таких путей является перенос амфифильных липидов на клеточную мембрану после контакта частиц липопротеина с мембранным образованием. Таким образом, в организме человека происходит постоянный обмен амфифильными липидами между частицами липопротеинов и клеточной мембраной [4]. Но каким же образом выполняющий в организме важнейшие функции холестерин начинает играть ключевую роль в атерогенезе? По-видимому, в этом процессе главную роль играет эндогенный холестерин, который синтезируется в печени и транспортируется в составе ЛПНП к органам и тканям организма. И действительно, повышенные уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП в плазме крови статистически ассоциированы с увеличением частоты возникновения ССЗ и, наоборот, снижение уровня липопротеинов в плазме приводит к положительному влиянию липидного состава крови на сосудистую стенку и уменьшает риск ССЗ [5].

Заметим, что циркулирующие в крови стеринины образуются в результате биосинтеза холестерина либо поставляются в результате кишечного всасывания и в основном они этерифицированы. Между тем установлено, что интенсивно накапливаются в атероскле-

ротических бляшках именно стеролы, поэтому особенное клинико-диагностическое значение имеет соотношение их уровней. Однако имеются данные о том, что молекулы холестерина как и стерининов, менее этерифицированы в бляшках, чем в плазме крови [6].

Отметим, еще одно важное обстоятельство, заключающееся в том, что атерогенный липидный профиль плазмы крови у человека может существенно меняться в зависимости от состояния здоровья и физиологического состояния организма. Так, повышенный риск возникновения липидных нарушений и атерогенной дислипидемии был обнаружен более чем у половины женщин после наступления менопаузы [7]. Тем не менее здесь мы видим ослабление влияния эстрогенов на липидный метаболизм, и повышенное отложение жира в жировой клетчатке может служить показателем ослабления эстрогенной активности. Однако в ряде случаев сочетанное поражение каротидных и коронарных артерий сопровождается изменениями фракционного спектра липопротеинов плазмы крови, что является дополнительным маркером атерогенности липидного профиля [8]. Напротив, при локализации атеросклероза в сосудах нижних конечностей выявляется высокая концентрация в сыворотке крови липопротеина (а) (ЛП(а)) и С-реактивного белка (СРБ) в лейкоцитарных супернатантах [9]. С другой стороны, при ишемии сосудов головного мозга у пациентов активный процесс воспаления сосудистой стенки сопровождается повышением уровня моноцитарного хемоактивного протеина-1 и СРБ [10].

Имеющиеся в литературе данные указывают на взаимосвязь показателей окислительно-антиоксидантного статуса, липидного и углеводного обменов при формировании атеросклероза у лиц мужского пола. Проведенная лабораторная диагностика показала наличие в крови у таких больных по-

вышение концентрации ХС ЛПНП, ТГ, apoB, изменение соотношения apoB/apoA, ЛП(а), СРБ и снижение ХС ЛПВП, уровня ретинола, β -каротина и уменьшение резистентности ЛПНП к окислению [11]. Ведь, действительно, доказано, что антиоксидантные свойства ЛПВП могут ослабляться в богатой кислородной среде артериальной крови. Поэтому частицы ЛПВП из плазмы артериальной крови обладают менее выраженными антиоксидантными свойствами по сравнению с частицами венозного происхождения, что согласуется с развитием атеросклероза именно в артериальной стенке [12].

Также имеются убедительные доказательства того, что повышенный уровень ЛП(а) плазмы крови повышает риск ССЗ, так как, подобно частицам ЛПНП, молекулы ЛП(а) содержат холестерин, что способствует развитию атеросклероза [13]. Кроме того, липидные фракции плазмы крови, независимые от ХС ЛПНП, вносят значительный вклад в риск ССЗ, поскольку циркулирующие липопротеины составляют лишь небольшую долю общего холестерина, имеющегося в организме человека. Следовательно, мобилизация и выделение холестерина из плазмы крови и тканевого пула может быть важным фактором риска ССЗ, что является своего рода защитным средством от возникновения и развития атеросклероза. Таким образом, обратный путь транспорта холестерина, включающий кишечник и плазму крови, а также тканевый холестериновый пул могут быть детерминантой риска возникновения ССЗ [14].

С другой стороны, немаловажную роль в метаболизме липопротеинов при атеросклерозе играет у человека метаболически активная бурая жировая ткань. Так, активированные адипоциты интенсивно используют свои внутриклеточные запасы триглицеридов для образования и окисления жирных кислот [15]. Тем не менее избыточное

накопление адипоцитами жировых включений при ожирении способствует снижению защитных функций ЛПВП и увеличивает риск атеросклеротической нагрузки на организм [16].

И еще хотелось бы остановиться на вопросе взаимосвязи основных показателей кальциевого и липидного обменов у лиц с атеросклерозом. По данным [17], у мужчин с коронарным атеросклерозом при биохимическом анализе крови выше нормы оказались уровни кальция, магния, кальцитонина, щелочной фосфатазы и триглицеридов и ниже референтных значений – уровень ХС ЛПВП. Подобные взаимосвязи указывают на непосредственное влияние кальция на атеросклеротический очаг повреждения артериальных сосудов. Доказательством тому служат имеющиеся в литературе данные, свидетельствующие об активном участии остеогенных прогениторных клеток в развитии атеросклеротической кальцификации сосудистой стенки [18].

Таким образом, обобщение вышеизложенных данных показывает, что суть нормального липидного метаболизма в организме при атеросклерозе заключается в том, что одни липиды должны накапливаться и выполнять свои физиологические функции, а другие – удаляться из организма для достижения идеального состояния сосудистой стенки. Но в патогенезе атеросклероза еще требуется конкретизировать атерогенные свойства липидов и молекулярные механизмы, ответственные за их накопление и снижение в плазме крови [19].

Механизмы, управляющие обменом липидов между клетками, клеточными органеллами и плазмой крови, напрямую участвуют в развитии дислипидемий. И эти механизмы липидного гомеостаза могут легко нарушаться вследствие расстройства нейрогуморальных механизмов регуляции переваривания, всасывания и промежуточного об-

мена липидов. Возбуждение вегетативной нервной системы усиливает мобилизацию жира из депо в кровь, а затем в печень, где они окисляются. В свою очередь инсулин усиливает липогенез и превращение углеводов в жиры, тормозит окисление жирных кислот. Контринсулярные гормоны, напротив, активируют обратные процессы и стимулируют липолиз. Иными словами, расстройство процессов регуляции, особенно с возрастом, приводит к дислипидемиям и метаболическим болезням цивилизации: атеросклерозу, ожирению, сахарному диабету. В работе [20] нами представлена модель сосудистого старения, в основе которой лежит дезадаптивное повреждение всех слоев сосудистой стенки (интимы, медиа и адвентиции) при старении организма вследствие нарушений нейрогуморальной регуляции функций под влиянием целого ряда факторов внешней и внутренней среды. Также ранее [21] описана закономерность, заключающаяся в снижении метаболизма клеток при воздействии на организм неблагоприятных факторов среды. В связи с этим сделан вывод, что в условиях нарушения регулирующих влияний на орган метаболизм устанавливается на уровне незавершенной физиолого-биохимической адаптации (принцип лимитирования клеточного метаболизма). Таким образом, мы считаем, что атеросклероз связан с нарушением всего обмена веществ и нервно-гуморального аппарата, регулирующего кровообращение и питание сосудистой стенки.

ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ – МАРКЕРЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА

К настоящему времени хорошо известно, что в развитии атеросклероза принимают участие многочисленные иммунокомпетентные клетки (макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты), а также эндотелиаль-

ные и гладкомышечные клеточные элементы, которые взаимодействуют с липопротеинами плазмы крови. При этом процессе циркулирующие в крови CD₄⁺ Т-лимфоциты дифференцируются преимущественно в клетки Th1, которые реагируют на специфические антигены (окисленные ЛПНП). Однако к настоящему времени не совсем понятно, зависит ли развитие атеросклероза от сбалансированного участия регуляторных Т-клеток (Treg) с супрессорной активностью, поскольку имеются данные о снижении содержания Treg у пациентов с выраженным атеросклерозом [22]. Из сказанного видно, что окисленные ЛПНП и антитела к ним играют ключевую роль в иммунно-воспалительном процессе при атеросклерозе. Иначе говоря, окисленные ЛПНП являются аутоантигенами, индуцирующими локальный иммунный ответ в артериальных кровеносных сосудах. Именно окислительная модификация преобразует ЛПНП в форму, захватываемую макрофагами в десятки раз быстрее, чем нативные ЛПНП, что способствует прогрессированию атеросклеротического процесса. В упрощенном виде окислительную модификацию ЛПНП и ЛПОНП в кровяном русле и в артериальной стенке можно представить следующим образом: под влиянием активных форм кислорода (O₃, ¹O₂, O₂, HO, H₂O₂) липопротеины, как и другие липиды, подвергаются перекисному окислению с образованием гидроперекисей (ROOH), малонового диальдегида (CH₂(CHO)₂) и других продуктов перекисидации. В дальнейшем перекисно-модифицированные липопротеины приобретают аутоиммунные свойства, к которым в организме человека образуются антитела. Химически модифицированные липопротеины и аутоиммунные комплексы «липопротеин – антитело» в артериальной стенке активно захватываются макрофагами. Макрофаги накапливают в цитоплазме большое количество холестерина и превра-

щаются в так называемые пенистые клетки, которые в последующем разрушаются, и холестерин в большом количестве попадает в интиму артериальных сосудов. В последующем в данной области сосуда формируется фиброзно-холестериновая бляшка с последующей кальцификацией (рисунок).

В связи с этим уровень окисленных ЛПНП в сыворотке крови может являться прогностическим признаком риска возникновения ССЗ, а антитела к ним могут считаться маркерами окисления ЛПНП и предиктором прогрессирования атеросклеротического процесса [23].

Напомним, что ЛПНП активно транспортируют холестерин к тканям и органам нашего тела, где он подвергается различным превращениям и используется для нужд клеток. Но каким образом холестерин стал играть существенную роль в иммунологических реакциях при атеросклерозе, протекающих *in vivo*, пока не совсем понятно? И все же на этот счет имеются некоторые дан-

ные, указывающие, что, например, у больных с ишемической болезнью сердца, по сравнению со здоровыми лицами, повышен уровень холестерина циркулирующих иммунных комплексов (ХС ЦИК) и снижен уровень антител (IgM) к гипохлорит-ЛПНП [24]. Нам хорошо известно, что холестерин вызывает воспаление артериальной стенки и многоуровневый клеточный иммунный ответ у человека. Так, в экспериментах *in vitro* доказано, что холестерин накапливается в гемопоэтических стволовых и прогениторных клетках человека. Полученные данные предполагают наличие воспалительного компонента в атерогенности холестерина, способствующего повышению риска возникновения ССЗ [25]. И хотя развитие атеросклероза в значительной степени сопровождается накоплением липидов в стенках сосудов, оно также связано с апоптозом макрофагов, гладкомышечных и эндотелиальных клеток кровеносных сосудов [26]. И в этом процессе, пожалуй, немаловажную роль играет

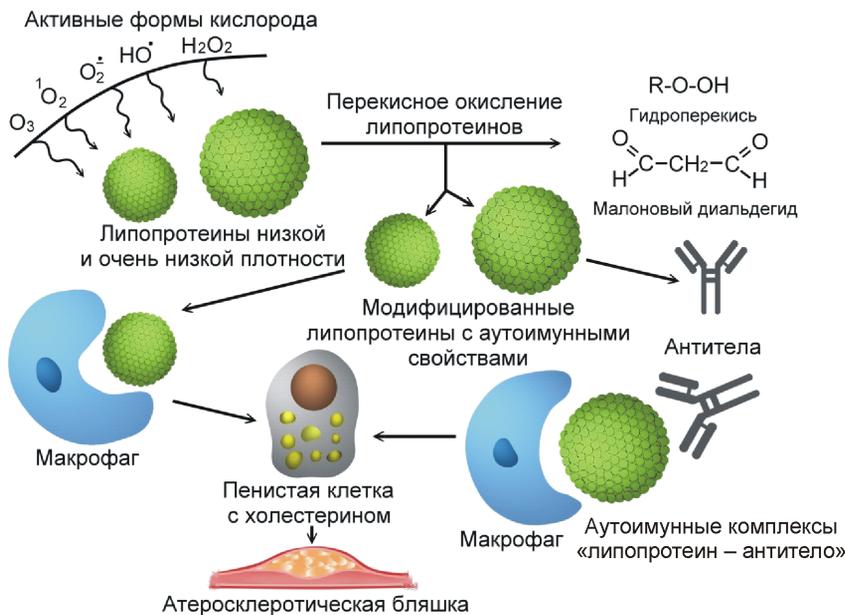


Рис. Схема иммунобиохимических процессов, лежащих в основе образования атеросклеротических бляшек в кровеносных сосудах

избыточное накопление жировых включений в клетках жировой ткани (адипоцитах), что, по-видимому, также активирует дегенеративно-дистрофический процесс во всех слоях сосудистой стенки. Доказательством этого является факт того, что на фоне висцерального ожирения при ишемической болезни сердца происходит изменение адипокино-цитокинового профиля адипоцитов эпикардиальной жировой ткани. Результаты работы показали наличие «метаболического воспаления», связанного с вовлечением адипоцитов в патогенез ишемической болезни за счет формирования адипокинозного дисбаланса и активации противовоспалительных реакций в организме человека [27].

Таким образом, нет сомнения в том, что атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием, возникающим в результате взаимодействия липопротеинов, макрофагов, Т-лимфоцитов и других клеточных элементов в сосудистой стенке. Причем, производные макрофагов, пенистые клетки, играют в этом процессе ключевую роль как на ранней стадии развития заболевания, так и на поздней [28]. Однако заметим, что в ответ на атеросклеротическое повреждение сосудистой стенки в организме человека формируются защитно-приспособительные иммунологические реакции, предотвращающие эти процессы. Так, не так давно стало известно, что В-лимфоцитарно-опосредованный иммунитет в организме играет защитную роль при атеросклерозе. В-клетки крови стали важными модуляторами противовоспалительных эффектов при атеросклерозе [29].

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Итак, большое многообразие иммуно-биохимических процессов, участвующих в атеросклеротическом повреждении сосудистой стенки, предполагает направленный по-

иск диагностических маркеров для раннего установления локализации этого патологического процесса. Проведенный сравнительный анализ биохимических маркеров при сочетанном атеросклерозе показывает, что хорошим лабораторно-диагностическим критерием атеросклероза являются повышенные концентрация ХС и ЛПНП, которые сопровождаются прогрессивным ростом СРБ и индекса атерогенности. Имеющиеся результаты свидетельствуют о существенном влиянии атерогенных липидов и острофазных воспалительных белков на атеросклеротический воспалительный процесс [30]. С другой стороны, сейчас для диагностики риска инфаркта миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца разработана информационная панель, включающая довольно значимые лабораторные показатели. Такими лабораторными биохимическими факторами являются уровень шаперонной активности и концентрация гомоцистеина в сыворотке крови, а также повышение СРБ и активности фермента супероксиддисмутазы [31].

В литературе, посвященной диагностике атеросклероза, имеются сведения о том, что люди с концентрацией ЛП(а) в плазме крови > 200 мг/л имеют повышенный риск возникновения ССЗ ввиду его участия в атерогенезе, тромбогенезе и воспалении. К тому же доподлинно известно, что длительно циркулирующий в крови ЛП(а) может взаимодействовать с компонентами коагуляционного каскада и таким образом влиять на процесс свертывания крови усиливая развитие атеросклеротического процесса. Поэтому для диагностики атеросклероза сейчас очень важно определить молекулярные пути, с помощью которых ЛП(а) воздействует на сосудистую стенку, поскольку молекулы ЛП(а) очень устойчивы к гипополипидемическим методам лечения [32].

Итак, нет сомнения в том, что нарушение липидного обмена действительно является

значимым фактором риска развития ССЗ. Поэтому в диагностике ишемической болезни или другой сердечно-сосудистой патологии традиционно проводится определение уровня общего холестерина ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ. Однако в последние годы клиницисты и врачи-биохимики стали пристальное внимание уделять проблеме пересечения метаболических путей биосинтеза холестерина и сфинголипидов. Это связано с тем, что повышение уровня церамида и сфингозина, которое наблюдается при ишемии, и снижение уровня сфингозин-1-фосфата (S-1-P) в плазме крови может быть важным клинико-диагностическим фактором в развитии атеросклероза. Таким образом, для ранней диагностики ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии предлагается определять уровень сфинголипидов в плазме крови [33].

Оправданным является также использование в лабораторной диагностике атеросклероза и дислипидемий других биомаркеров. Заметим, что в настоящее время проводятся исследования по следующим маркерам атеросклероза: липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2, СРБ, ЛП(а), ассоциированный с беременностью плазменный белок А, асимметричный диметиларгинин [34; 35].

Сегодня уже созданы мультимаркерные диагностические панели для неинвазивной детекции коронарного атеросклероза, названные атеромаркерами: 1) коэффициент *K*, отражающий соотношение между атерогенными и физиологически активными субфракциями липопротеинов; 2) дуплексные диагностические комплексы в виде отношения адипонектин/эндотелин; 3) интегрированный бимаркер неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза (i-BIO) [36].

В последние годы интенсивно проводятся молекулярно-генетические исследования, результаты которых проецируются на лечебно-диагностический процесс. Обсуждается роль микро-РНК, которая может ис-

пользоваться в качестве биомаркера атерогенеза ввиду того, что молекулы микро-РНК имеют достаточно высокую стабильность и косвенно отражают уровень экспрессии генов, участвующих в развитии атеросклероза [37]. Изучается процесс метилирования ДНК, который является одним из важнейших эпигенетических механизмов, изменяющих экспрессию генов. Причем, этот механизм играет важную роль в инициации и развитии атеросклероза у человека [38].

Давно известно, что сердечно-сосудистыми факторами риска развития атеросклеротических поражений сосудов у пациентов являются также мужской пол, курение, артериальная гипертензия, положительный семейный анамнез гиперлипидемии и повышенный уровень ЛП(а) [39]. Также выявляется зависимость между повышенной массой тела и уровнем ЛП(а) в плазме крови и риском ССЗ [40]. Новые результаты клинико-лабораторных исследований показывают, что уровень ЛП(а) и особенно его низкомолекулярного фенотипа апоА является фактором риска коронарного атеросклероза. А липид-аферез является основной гиполипидемической терапией у пациентов, страдающих дислипидемией [41].

Таким образом, нарушение физико-химических параметров ЛПОНП является немаловажным патогенетическим фактором развития гиперлипопротеинемии и атеросклероза. Согласно филогенетической теории общей патологии В.Н. Титова, афизиологичная индукция субстратом связана с высоким содержанием в пище пальмитиновой жирной кислоты и пальмитиновых форм триглицеридов, что возникает при употреблении большого количества мясной пищи и недостаточном потреблении углеводов. А каковы пути противодействия развитию атеросклероза? Для нормализации биологической функции эндозеологии необходимо соблюдение следующих условий: во-первых,

уменьшить поступление в интиму кровеносных сосудов безлигандных пальмитиновых ЛПНП и, во-вторых, ингибировать атеросклероз, нормализовав биологическую функцию питания (то есть необходимо уменьшить количество мясной пищи, заменив ее рыбой) и увеличить потребление растительных продуктов питания [42]. В наше время дислипидемии могут интенсивно сформироваться в случае, если травоядный в филогенезе *Homo sapiens* начнет злоупотреблять мясной пищей. При этом нарушится биологическое, энергетическое и кинетическое совершенство и в человеческой популяции начнут преобладать такие метаболические пандемии, как атеросклероз и атероматоз, резистентность к инсулину, ожирение и жировая инфильтрация печени [43].

И, действительно, сегодня во всем мире нормализация обмена липидов является частью глобальной профилактики ССЗ, вызванных атеросклерозом. Но сейчас необходим поиск новых статинов, способных эффективно изменять уровень липопротеинов в плазме крови в нужную сторону. В этом отношении сегодня используются новые комбинации лекарственных препаратов оказывающие липидный модифицирующий эффект (статины+эзетимиб) и снижающие уровень общего холестерина ХС ЛПНП, апоВ, ТГ и одновременно повышающие уровень ХС ЛПВП у пациентов с гиперхолестеринемией. Инновациями в области гиполипидемической терапии является также применение моноклональных антител против пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) (ингибиторы PCSK9), позволяющих достаточно быстро снизить уровень холестерина в крови, а также использование специфических олигонуклеотидных последовательностей, блокирующих трансляцию определенного белка, применение ингибиторов микросомального белка – переносчика триглицеридов [44].

Выводы

Таким образом, основной причиной возникновения дислипидемий при атеросклерозе является нарушение равновесия между количеством распавшихся и вновь синтезированных липидов. Поэтому существенное значение в диагностике атеросклероза приобретает изучение качественных особенностей отдельных липидов (триглицеридов, липопротеинов) и определение жирнокислотного состава хиломикрон. Неблагоприятное действие на развитие атеросклероза оказывают триглицериды богатые насыщенными жирными кислотами и ЛПНП, накопление которых приводит к выраженной гиперхолестеринемии и атероматозу. Поэтому на ранних стадиях развития атеросклероза немаловажное диагностическое значение имеет определение не только содержания холестерина в крови, но и широкого спектра липидных фракций плазмы крови.

Остается еще недостаточно изученной роль макрофагов, которые играют основную роль в патогенезе атеросклероза. Сегодня мы четко знаем, что в структуре атеросклеротической бляшки содержится множество компонентов, контролирующих активность макрофагов. Проведенное комплексное картирование широкого спектра макрофагов и их фенотипов, находящихся в атеросклеротической артериальной стенке, позволило рассматривать их как специфические маркеры атеросклероза. Глубокое изучение фенотипа иммунных клеток в атеросклеротической бляшке является основой для создания новых подходов к диагностике и лечению атеросклероза.

Таким образом, сейчас необходимо расширять использование физико-химических методов исследования (методы электрофореза, жидкостной хроматографии, масс-спектрометрии, ядерной магнитной резонансной спектроскопии) в диагностике атеросклероза,

которые позволят с высокой эффективностью выявлять патологию липидного обмена и изучать дислипидемии различного генеза. Большие надежды в перспективе связывают с использованием методов молекулярной биологии (полимеразной цепной реакции) в диагностике атеросклероза на ранних стадиях его развития. Мы надеемся, что в конечном счете все передовые технологии биологии и медицины позволят сохранить биохимический гомеостаз организма на постоянном уровне и продлить человеку жизнь.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ковалева Ю.В., Пырх О.В. Изменения биохимических показателей сыворотки крови при атеросклерозе сосудов различной локализации. Актуальные научные исследования в современном мире 2018; 11–6 (43): 20–23.
2. Пишибиева С.В., Сижажева А.М., Шогенова Р.С., Хулаев И.В. Применение различных лабораторных методов при диагностике атеросклероза ишемической болезни сердца. Современные проблемы науки и образования 2016; 2: 53.
3. Obukainen P., Kuusisto S., Kettunen J. et al. Data-driven multivariate population subgrouping via lipoprotein phenotypes versus apolipoprotein B in the risk assessment of coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2019; 294: 10–15. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.009.
4. Axmann M., Strobl W.M., Plochberger B., Stangl H. Cholesterol transfer at the plasma membrane. *Atherosclerosis* 2019; 290: 111–117. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.022.
5. Pašková U. Lipid profile and risks of cardiovascular diseases in conditions of rheumatoid arthritis. *Ceska Slov Farm* 2019; 68 (6): 219–228.
6. Ceglarek U., Dittrich J., Leopold J. et al. Free cholesterol, cholesterol precursor and plant sterol levels in atherosclerotic plaques are independently associated with symptomatic advanced carotid artery stenosis. *Atherosclerosis* 2019; 295: 18–24. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.018.
7. Krakowiak J., Raczkiewicz D., Wdowiak A. et al. Atherogenic lipid profile and health behaviours in women post-menopause working in agriculture. *Ann Agric Environ Med*. 2019; 26 (4): 585–591. DOI: 10.26444/aaem/105391.
8. Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Озерова И.Н. и др. Особенности субфракционного спектра алипопротеин В-содержащих липопротеинов у больных с каротидным и/или коронарным атеросклерозом. Российский кардиологический журнал 2016; 10 (138): 64–70. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-10-64-70
9. Мишланов В.Ю., Владимирский В.Е. Лейкоцитарные и сывороточные факторы риска у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Современные проблемы науки и образования 2015; 1 (1): 1306.
10. Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б., Тарасова Ю.С., Терешкина Н.Е. Биомаркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии головного мозга. Медицинский альманах 2018; 5 (56): 41–43.
11. Капитанова Е.В., Черняковский А.М., Полонская Я.В. и др. Исследование комплекса биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом. Российский кардиологический журнал 2016; 2 (130): 60–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-60-64
12. Bonnefont-Rousselot D., Benouda L., Bittar R. et al. Antiatherogenic properties of high-density lipoproteins from arterial plasma are attenuated as compared to their counterparts of venous origin. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020; 30 (1): 33–39. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.07.022.
13. Vuorio A., Watts G.F., Schneider W.J., Tsimikas S. Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein (a): double heritable risk

and new therapeutic opportunities. *J Intern Med*. 2020; 287 (1): 2–18. DOI: 10.1111/joim.12981.

14. *Lin X., Racette S.B., Ma L. et al.* Endogenous Cholesterol Excretion Is Negatively Associated With Carotid Intima-Media Thickness in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017; 37 (12): 2364–2369. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310081.

15. *Hoeke G., Koopman S., Boon M.R. et al.* Role of Brown Fat in Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016; 118 (1): 173–182. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306647.

16. *De Lima-Junior J.C., Virginio VWM., Moura F.A. et al.* Excess weight mediates changes in HDL pool that reduce cholesterol efflux capacity and increase antioxidant activity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020; 30 (2): 254–264. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.09.017.

17. *Полонская Я.В., Каушанова Е.В., Мурашев И.С. и др.* Взаимосвязь основных показателей кальциевого и липидного обмена с атеросклерозом коронарных артерий. *Атеросклероз и дислипидемии* 2015; 1 (18): 24–29.

18. *Мичурова М.С., Калашиников В.Ю., Смирнова О.М. и др.* Значение циркулирующих прогениторных клеток с остеогенной активностью в развитии атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Ожирение и метаболизм* 2019; 16 (1): 62–69. DOI: 10.14341/omet9831

19. *Sposito A.C., Zimetti F., Barreto J., Zanotti I.* Lipid trafficking in cardiovascular disease. *Adv Clin Chem*. 2019; 92: 105–140. DOI: 10.1016/bs.acc.2019.04.002.

20. *Артеменков А.А.* Дезадаптивный нейропатологический синдром старения кровеносных сосудов. *Российский кардиологический журнал* 2019; 24 (9): 33–40. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-9-33-40

21. *Артеменков А.А.* Дезадаптивные нарушения регуляции функций при старении. *Успехи геронтологии* 2018; 31 (5): 696–706.

22. *Козлов В.А.* Клетки супрессоры – основа иммунопатогенеза атеросклероза. *Атеросклероз* 2015; 11 (2): 37–42.

23. *Шогенова М.Х., Жетишева Р.А., Карпов А.М. и др.* Роль окислительных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в иммуно-воспалительном процессе при атеросклерозе. *Атеросклероз и дислипидемии* 2015; (2): 17–21.

24. *Белик И.В., Иванцова А.А., Мамедова З.Э., Денисенко А.Д.* Содержание антител к модифицированным липопротеинам низкой плотности и их комплексов в крови пациентов с различными проявлениями атеросклероза. *Биомедицинская химия* 2016; 62 (4): 471–475.

25. *Bernelot Moens S.J., Verweij S.L., Schnitzler J.G. et al.* Remnant Cholesterol Elicits Arterial Wall Inflammation and a Multilevel Cellular Immune Response in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017; 37 (5): 969–975. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308834.

26. *Paone S., Baxter A.A., Hulett M.D., Poon I.K.H.* Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*. 2019; 76 (6): 1093–1106. DOI: 10.1007/s00018-018-2983-9.

27. *Gruzdeva O.V., Borodkina D.A., Akbasheva O.E. et al.* Adipokino-cytokine profile of adipocytes of epicardial adipose tissue in coronary heart disease on the background of visceral obesity. *Obesity and metabolism* 2017; 14 (4): 38–45. DOI: 10.14341 / OMET2017438-45

28. *Yang X.J., Liu F., Feng N. et al.* Berberine Attenuates Cholesterol Accumulation in Macrophage Foam Cells by Suppressing AP-1 Activity and Activation of the Nrf2/HO-1 Pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020; 75 (1): 45–53. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000769.

29. *Upadhye A, Sturek J.M., McNamara C.A.* 2019 Russell Ross Memorial Lecture in Vascular Biology: B Lymphocyte-Mediated Protective Immunity in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40 (2): 309–322. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313064.

30. *Билютин-Асланян С.Р., Хайцев Н.В., Балашиов Л.Д., Кравцова А.А.* Роль дислипи-

демии и воспалительных белков в развитии изолированного и мультифокального атеросклеротического повреждения сосудов головного мозга и сердца. Российские биомедицинские исследования 2017; 2 (4): 26–32.

31. Котова Ю.А., Зуёкова А.А., Страхова Н.В., Красноруцкая О.Н. Разработка информационной панели для лабораторной диагностики риска инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Медицинский алфавит 2019; 1 (9): 33–37.

32. Labudovic D., Kostovska I., Tosbeska Trajkovska K. et al. Lipoprotein (a) – Link between Atherogenesis and Thrombosis. Prague Med Rep. 2019; 120 (2–3): 39–51. DOI: 10.14712/23362936.2019.9.

33. Alessenko A.V., Zateyshchikov D.A., Lebedev A.T., Kurochkin I.N. Participation of Sphingolipids in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Kardiologija 2019; 59 (8): 77–87. DOI: 10.18087/cardio.2019.8.10270.

34. Залова Т.Б. Роль липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 в развитии сосудистого ремоделирования и атеросклероза магистральных артерий. Вестник КРСУ 2016; 16 (7): 89–91.

35. Соловьева Л.Н. Лабораторные тесты и биопсихосоциальный подход при обследовании пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий. Региональное кровообращение и микроциркуляция 2017; 16-2 (62): 4–16.

36. Метельская В.А. Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (8): 65–72. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-65-72

37. Магрук М.А., Мосилян А.А., Бабенко А.Ю. Биомаркеры, ассоциированные с атерогенезом: актуальный статус и перспективные направления. Российский кардиологический журнал 2019; 24 (12): 148–152. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-12-148-152

38. Tabaei S., Tabaei S.S. DNA methylation abnormalities in atherosclerosis. Artif Cells Nanomed Biotechnol 2019; 47 (1): 2031–2041. DOI: 10.1080/21691401.2019.1617724.

39. Schatz U., Fischer S., Müller G. et al. Cardiovascular risk factors in patients with premature cardiovascular events attending the University of Dresden Lipid Clinic. Atheroscler Suppl. 2019; 40: 94–99. DOI: 10.1016/j.atherosclerosissup.2019.08.044.

40. Varvel S., McConnell J.P., Tsimikas S. Prevalence of Elevated Lp (a) Mass Levels and Patient Thresholds in 532 359 Patients in the United States. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016; 36 (11): 2239–2245.

41. Зуева И.Б., Бараташвили Г.Г., Кривоносов Д.С. и др. Липопротеин (а) как фактор сердечно-сосудистого риска. Современное состояние проблемы. Вестник Российской военно-медицинской академии 2017; 1 (57): 219–225.

42. Тутов В.Н., Щекотова А.П. Олеиновые, пальмитиновые триглицериды, липопротеины очень низкой плотности. Атеросклероз, атероматоз артерий и патогенез ишемической болезни сердца. Пермский медицинский журнал 2019; 36 (1): 102–117. DOI: 10.17816/pmj361102-117

43. Тутов В.Н., Сажина Н.Н., Евтеева Н.М. Озон окисляет олеиновую жирную кислоту с наиболее высокой константой скорости реакции, пальмитиновую же не окисляет вообще. Развитие физико-химических параметров субстратов и роль в филогенезе. Клиническая лабораторная диагностика 2019; 64 (3): 132–139.

44. Vrblík M. Current and future trends in the treatment of dyslipidemias. Vnitř Lek. 2019; 65 (10): 643–650.

REFERENCES

1. Kovaleva Yu.V., Pyrkh O.V. Changes in the biochemical parameters of blood serum

with atherosclerosis of blood vessels of various localization. *Actual scientific research in the modern world* 2018; 11–6 (43): 20–23 (in Russian).

2. *Pshibieva S.V., Sizhazbeva A.M., Shogenova R.S., Kbulaeu I.V.* The use of various laboratory methods in the diagnosis of atherosclerosis of coronary heart disease. *Modern problems of science and education* 2016; 2: 53 (in Russian).

3. *Obukainen P., Kuusisto S. Kettunen J. et al.* Data-driven multivariate population subgrouping via lipoprotein phenotypes versus apolipoprotein B in the risk assessment of coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2019; 294: 10–15. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.009.

4. *Axmann M., Strobl W.M., Plochberger B., Stangl H.* Cholesterol transfer at the plasma membrane. *Atherosclerosis* 2019; 290: 111–117. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.022.

5. *Pašková U.* Lipid profile and risks of cardiovascular diseases in conditions of rheumatoid arthritis. *Ceska Slov Farm.* 2019; 68 (6): 219–228.

6. *Ceglarek U., Dittrich J., Leopold J. et al.* Free cholesterol, cholesterol precursor and plant sterol levels in atherosclerotic plaques are independently associated with symptomatic advanced carotid artery stenosis. *Atherosclerosis* 2019; 295: 18–24. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.018.

7. *Krakowiak J., Raczkiewicz D., Wdowiak A. et al.* Atherogenic lipid profile and health behaviours in women post-menopause working in agriculture. *Ann Agric Environ Med.* 2019; 26 (4): 585–591. DOI: 10.26444/aaem/105391.

8. *Gavrilova N.E., Metelskaya V.A., Ozerova I.N. et al.* Features of the subfraction spectrum of alipoprotein B-containing lipoproteins in patients with carotid and / or coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology* 2016; 10 (138): 64–70. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-10-64-70 (in Russian)

9. *Misblanov V.Yu., Vladimirsky V.E.* Leukocyte and serum risk factors in patients with arteriosclerosis obliterans of the lower limb arteries. *Modern problems of science and education* 2015; 1–1: 1306 (in Russian).

10. *Voskresenskaya O.N., Zakharova N.B., Tarasova Yu.S., Tereshkina N.E.* Biomarkers of endothelial dysfunction in chronic cerebral ischemia. *Medical almanac* 2018; 5 (56): 41–43 (in Russian).

11. *Kashtanova E.V., Chernyakovsky A.M., Polonskaya Y.V. et al.* Study of a complex of blood biomarkers in men with coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology* 2016; 2 (130): 60–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-60-64 (in Russian)

12. *Bonnefont-Rousselot D., Benouda L., Bittar R. et al.* Antiatherogenic properties of high-density lipoproteins from arterial plasma are attenuated as compared to their counterparts of venous origin. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020; 30 (1): 33–39. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.07.022.

13. *Vuorio A., Watts G.F., Schneider W.J., Tsimikas S.* Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein (a): double heritable risk and new therapeutic opportunities. *J Intern Med.* 2020; 287 (1): 2–18. DOI: 10.1111/joim.12981.

14. *Lin X., Racette S.B., Ma L. et al.* Endogenous Cholesterol Excretion Is Negatively Associated With Carotid Intima-Media Thickness in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017; 37 (12): 2364–2369. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310081.

15. *Hoeke G., Kooijman S., Boon M.R. et al.* Role of Brown Fat in Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118 (1): 173–182. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306647.

16. *de Lima-Junior J.C., Virgínio VWM., Moura F.A. et al.* Excess weight mediates changes in HDL pool that reduce cholesterol efflux capacity and increase antioxidant activity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020; 30 (2): 254–264. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.09.017.

17. Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Murashev I.S. and others. The relationship of the main indicators of calcium and lipid metabolism with atherosclerosis of the coronary arteries. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2015; 1 (18): 24–29 (in Russian).
18. Michurova M.S., Kalashnikov V.Yu., Smirnova O.M. et al. Importance of circulating progenitor cells with osteogenic activity in the development of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Obesity and metabolism* 2019; 16 (1): 62–69. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet9831> (in Russian)
19. Sposito A.C., Zimetti F., Barreto J., Zanotti I. Lipid trafficking in cardiovascular disease. *Adv Clin Chem.* 2019; 92: 105–140. DOI: 10.1016/bs.acc.2019.04.002.
20. Artemenkov A.A. Maladaptive neuropathological syndrome of blood vessel aging. *Russian Journal of Cardiology* 2019; 24 (9): 33–40. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-9-33-40 (in Russian)
21. Artemenkov AA. Disadaptive violations of the regulation of functions during aging. *Advances in gerontology* 2018; 31 (5): 696–706 (in Russian).
22. Kozlov V.A. Suppressor cells are the basis of atherosclerosis immunopathogenesis. *Atherosclerosis* 2015; 11 (2): 37–42 (in Russian).
23. Shogenova M.Kh., Zhetisheva R.A., Karpov A.M. et al. Role of oxidative low-density lipoproteins and antibodies to them in the immuno-inflammatory process in atherosclerosis. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2015; (2): 17–21 (in Russian).
24. Belik I.V., Ivantsova A.A., Mamedova Z.E., Denisenko A.D. The content of antibodies to modified low density lipoproteins and their complexes in the blood of patients with various manifestations of atherosclerosis. *Biomedical chemistry* 2016; 62 (4): 471–475 (in Russian).
25. Bernelot Moens S.J., Verweij S.L., Schnitzler J.G. et al. Remnant Cholesterol Elicits Arterial Wall Inflammation and a Multilevel Cellular Immune Response in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017; 37 (5): 969–975. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308834.
26. Paone S., Baxter A.A., Hulett M.D., Poon I.K.H. Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76 (6): 1093–1106. DOI: 10.1007/s00018-018-2983-9.
27. Gruzdeva O.V., Borodkina D.A., Akbasheva O.E. et al. Adipokino-cytokine profile of adipocytes of epicardial adipose tissue in coronary heart disease on the background of visceral obesity. *Obesity and metabolism* 2017; 14 (4): 38–45. DOI: 10.14341 / OMET2017438-45
28. Yang X.J., Liu F., Feng N. et al. Berberine Attenuates Cholesterol Accumulation in Macrophage Foam Cells by Suppressing AP-1 Activity and Activation of the Nrf2/HO-1 Pathway. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020; 75 (1): 45–53. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000769.
29. Upadhye A, Sturek J.M., McNamara C.A. 2019 Russell Ross Memorial Lecture in Vascular Biology: B Lymphocyte-Mediated Protective Immunity in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020; 40 (2): 309–322. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313064.
30. Bilyutin-Aslanyan S.R., Khaitsev N.V., Balashov L.D., Kravtsova A.A. The role of dyslipidemia and inflammatory proteins in the development of isolated and multifocal atherosclerotic damage to the vessels of the brain and heart. *Russian biomedical research* 2017; 2 (4): 26–32 (in Russian).
31. Kotova Yu.A., Zuykova A.A., Strakbova N.V., Krasnorutskaya O.N. Development of an information panel for laboratory diagnosis of myocardial infarction risk in patients with stable coronary heart disease. *Medical alphabet.* 2019; 1 (9): 33–37 (in Russian).
32. Labudovic D., Kostovska I., Tosbeska Trajkovska K. et al. Lipoprotein (a) – Link between Atherogenesis and Thrombosis. *Prague Med Rep.* 2019; 120 (2–3): 39–51. DOI: 10.14712/23362936.2019.9.

33. Alessenko A.V., Zateysbchikov D.A., Lebedev A.T., Kurochkin I.N. Participation of Sphingolipids in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Kardiologiya* 2019; 59 (8): 77–87. DOI: 10.18087/cardio.2019.8.10270.
34. Zalova T.B. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in the development of vascular remodeling and atherosclerosis of the main arteries. *Bulletin of KRSU* 2016; 16 (7): 89–91 (in Russian).
35. Solovieva L.N. Laboratory tests and a biopsychosocial approach for examining patients with atherosclerosis of brachiocephalic arteries. *Regional blood circulation and microcirculation* 2017; 16–2 (62): 4–16 (in Russian).
36. Metelskaya V.A. Atherosclerosis: multi-marker diagnostic panels. *Russian Journal of Cardiology* 2018; 23 (8): 65–72. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-65-72 (in Russian)
37. Magruk M.A., Mosikyan A.A., Babenko A.Yu. Biomarkers associated with atherogenesis: current status and promising directions. *Russian Journal of Cardiology* 2019; 24 (12): 148–152. DOI: 10.15829 / 1560-4071-2019-12-148-152 (in Russian)
38. Tabaei S., Tabaei S.S. DNA methylation abnormalities in atherosclerosis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019; 47 (1): 2031–2041. DOI: 10.1080/21691401.2019.1617724.
39. Schatz U., Fischer S., Müller G. et al. Cardiovascular risk factors in patients with premature cardiovascular events attending the University of Dresden Lipid Clinic. *Atheroscler Suppl.* 2019; 40: 94–99. DOI: 10.1016/j.atherosclerosissup.2019.08.044.
40. Varvel S., McConnell J.P., Tsimikas S. Prevalence of Elevated Lp (a) Mass Levels and Patient Thresholds in 532 359 Patients in the United States. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36 (11): 2239–2245.
41. Zueva I.B., Baratashvili G.G., Krivososov D.S. et al. Lipoprotein (a) as a factor of cardiovascular risk. The current state of the problem. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2017; 1 (57): 219–225 (in Russian).
42. Titov V.N., Schekotova A.P. Oleic, palmitic triglycerides, very low density lipoproteins. Atherosclerosis, atherosclerosis of the arteries and the pathogenesis of coronary heart disease. *Perm Medical Journal* 2019; 36 (1): 102–117. DOI: 10.17816/pmj361102-117 (in Russian)
43. Titov V.N., Sazhina N.N., Evteeva N.M. Ozone oxidizes oleic fatty acid with the highest reaction rate constant, while palmitic acid does not oxidize at all. The development of physico-chemical parameters of substrates and the role in phylogenesis. *Clinical laboratory diagnostics* 2019; 64 (3): 132–139 (in Russian).
44. Vrablík M. Current and future trends in the treatment of dyslipidemias. *Vnitř Lek.* 2019; 65 (10): 643–650.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора 100 %.

Поступила: 14.12.2022

Одобрена: 28.12.2022

Принята к публикации: 14.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Артеменков, А.А. Дислипидемии плазмы крови: патогенез и диагностическое значение. Обзор литературы / А.А. Артеменков // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 78–93. DOI: 10.17816/pmj40178-93

Please cite this article in English as: Artemenkov A.A. Plasma dyslipidemia: pathogenesis and diagnostic value. Literature review. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 78–93. DOI: 10.17816/pmj40178-93

Научный обзор

УДК 616.1-06: 616.34-008.87]-092

DOI: 10.17816/pmj40194-107

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ПАТОГЕНЕЗ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.С. Степанов, Н.С. Карпунина, О.В. Хлынова, А.В. Туев, А.П. Годовалов*

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

INFLUENCE OF INTESTINAL MICROBIOTA ON PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

M.S. Stepanov, N.S. Karpunina, O.V. Khllynova, A.V. Tudev, A.P. Godovalov*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Микробиота кишечника – маркер состояния макроорганизма, способный взаимодействовать с ним напрямую и опосредованно. Основными механизмами, лежащими в основе взаимодействия, являются иммунорегуляция и энергетический обмен. Через данные интеракции реализуется действие метаболитов, образующихся в ходе жизнедеятельности микробиоты. Некоторые метаболиты способны негативно влиять на эндотелий сосудов, запуская и поддерживая системный воспалительный ответ в организме, являющийся предтечей всех главных кардиальных факторов риска. Такие метаболиты и макромолекулы, как липополисахарид или N-оксид триметиламина, посредством активации инфламмасом и провоспалительных цитокинов инициируют эндотелиальную дисфункцию и тем самым запускают процессы атерогенеза, инсулинорезистентности и даже влияют на повышение уровня артериального давления. Короткоцепочечные жирные кислоты, включающие основные метаболиты: ацетат, пропионат и бутират, являются антагонистами липополисахарида и N-оксид триметиламина. Данные вещества служат источником энергии для эпителиальных клеток кишечника. Они поддерживают гомеостаз, а также стимулируют выработку противовоспалительных компонентов и активируют репаративные процессы. Еще одним важным фактором, оказывающим влияние на уровни артериального давления и системного воспаления, является дисфункция кишечного барьера, определяющаяся с помощью белка-регулятора зонулина. Кроме

© Степанов М.С., Карпунина Н.С., Хлынова О.В., Туев А.В., Годовалов А.П., 2023

тел. +7 912 589 02 78

e-mail: maximpractice@gmail.com

[Степанов М.С. (*контактное лицо) – аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии; Карпунина Н.С. – профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии, доктор медицинских наук, доцент; Хлынова О.В. – заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН; Туев А.В. – профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии, доктор медицинских наук, профессор; Годовалов А.П. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии].

© Stepanov M.S., Karpunina N.S., Khllynova O.V., Tudev A.V., Godovalov A.P., 2023

tel. +7 912 589 02 78

e-mail: maximpractice@gmail.com

[Stepanov M.S. (*contact person) – postgraduate student, Department of Hospital Therapy and Cardiology; Karpunina N.S. – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology; Khllynova O.V. – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Hospital Therapy and Cardiology; Tudev A.V. – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology; Godovalov A.P. – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Microbiology and Virology].

того, существуют доказанные рецепторные взаимодействия, а также качественные и количественные изменения состава микробиоты, способные влиять на уровень артериального давления, атерогенез, инсулинорезистентность и ожирение. Для каждой отдельной кардиоваскулярной нозологии характерен свой микробиологический паттерн и преобладание конкретных метаболитов. Представлен обзор современной литературы, обобщающий экспериментальные и клинические данные о роли кишечной микробиоты в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова. Микробиота кишечника, триметиламин, короткоцепочечные жирные кислоты, атерогенез, зонулин.

The intestinal microbiota is a marker of the organism state, capable of direct and indirect interacting. The main mechanisms underlying interactions are immunoregulation and energy metabolism. Metabolites, formed during the life of microbiota, realize their actions through these engagements. Some metabolites arouse negative effects on endothelial vessels, causing and maintaining a systemic inflammatory response, which stands behind major cardiac risk factors. Metabolites and molecules such as lipopolysaccharide or trimethylamine N-oxide initiate endothelial dysfunction, and thus trigger the processes of atherogenesis, insulin resistance and even increase blood pressure by activating inflammasomes and pro-inflammatory cytokines. Short-chain fatty acids including the main metabolites such as acetate, propionate and butyrate are antagonists of lipopolysaccharide and trimethylamine N-oxide. These substances are a source of energy for intestinal epithelial cells. They maintain homeostasis, stimulate the production of anti-inflammatory components and activating reparative processes. Another important factor influencing levels on blood pressure and systemic inflammation is intestinal barrier dysfunction, which is determined by the regulatory protein zonulin. Besides, there are proved receptor interactions, as well as qualitative and quantitative changes in the composition of the microbiota that can influence blood pressure and atherogenesis. Each cardiovascular disease is characterized by its own microbiological pattern and the predominance of specific metabolites. The article presents a review, summarizing experimental and clinical data on the role of microbiota in the development of atherosclerosis and cardiovascular diseases.

Keywords. Gut microbiota, trimethylamine, short chain fatty acids, atherogenesis, zonulin.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) с их растущими показателями распространенности и смертности влекут за собой как угрозу здоровью, так и экономическое бременение для нашего общества. Кардиоваскулярные заболевания имеют хроническое прогрессирующее течение и определенный спектр факторов риска. Самыми негативными среди них являются ожирение, дислиппротеинемия, диабет 2-го типа и артериальная гипертензия. Они повреждают сосудистую стенку и приводят к неблагоприятным клиническим исходам. Вклад наследственности в манифестацию ССЗ составляет лишь 20 %, в то время как диета и статус питания являются гораздо более значимыми предикторами с продолжительным воздействием [1].

Сегодня появляется все больше данных, указывающих на тесную связь между кишечной микробиотой (КМ) и развитием сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Кишечная микробиота включает в себя триллионы микроорганизмов-комменсалов, находящихся в кишечнике в определенной пропорции, которую легко нарушить погрешностями и злоупотреблениями в диете, образом жизни и влиянием окружающей среды [3]. Микробное сообщество является важным и сложным «органом», преобразующим пищу в небольшие соединения и метаболиты, модулирующие структуру кишечника, целостность кишечного барьера, воспалительный статус и метаболизм хозяина как напрямую, так и косвенно [4]. Огромный набор микробных генов и их функции описываются как микробиом, который значительно превосходит геном человека [5]. Хотя характеристики ки-

шечного сообщества могут быть унаследованы в раннем возрасте, его состав также может изменяться под воздействием внешних условий [6]. Соответствующая структура кишечной микробиоты и функции метаболитов необходимы для поддержания гомеостаза, тогда как дисбактериоз кишечника способствует атеросклерозу, гипертонии, сердечной недостаточности, аритмиям, сердечным опухолям и другим заболеваниям [7]. В связи с этим *целью настоящего исследования* явилась систематизация актуальных знаний о возможных механизмах влияния качественного, количественного состава микробиоты кишечника, а также ее метаболитов на патогенез различных кардиоваскулярных заболеваний.

Кишечная микробиота состоит из бактерий, грибов и вирусов, основным ее компонентом являются бактерии. В кишечной флоре выделяют пять основных семейств: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* [8]. Хотя разнообразие видов велико, кишечная микробиота относительно фиксирована в разных местах. Тем не менее различия в количестве кишечных микроорганизмов в разных местах значительны, наиболее густо населенной является восходящая ободочная кишка. В физиологических условиях более 90 % бактерий составляют *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Было отмечено, что повышенное соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* (*F/B*) связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями [9]. Кроме того, с увеличением индекса массы тела (ИМТ) соотношение *F/B* также увеличивалось [10]. Впоследствии оценка состава микробиоты кишечника детей и ИМТ подтвердила, что соотношение *F/B* является ключевым показателем риска детского ожирения. Вдобавок к этому, отношение *F/B* ассоциировано с вялотекущим воспалением, ведущим к развитию сахарного диабета [11]. Являясь неблагоприятным фоном, они вполне

могут способствовать прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо поддержания целостности кишечника, кишечные метаболиты служат важными мессенджерами в общении между кишечной микробиотой и хозяином. Основными механизмами, лежащими в основе взаимодействия между микробиотой кишечника и хозяином, особенно при сердечно-сосудистых заболеваниях, являются: иммунорегуляция, энергетический обмен и гомеостаз, а также запрограммированная гибель клеток.

ИММУНОРЕГУЛЯЦИЯ

Образующиеся в результате ферментации клетчатки в толстой кишке короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) включают три основных метаболита, а именно ацетат, пропионат и бутират [12]. Они являются питательными веществами и источниками энергии для эпителиальных клеток кишечника и могут поступать в кровоток, участвуя в иммунной регуляции и модуляции воспаления двумя путями: через связывание с рецепторами, связанными с G-белком (GPCR), либо путем ингибирования деацетилаз гистонов (ИДГ), и тем самым влияя на гомеостаз кишечника.

Лоуренс и др. обнаружили, что КЦЖК индуцируют активацию воспаления NLRP3 и последующую обильную секрецию IL-18 GPR43- и GPR109A-методами, тем самым оказывая благоприятное влияние на поддержание целостности кишечного барьера [13]. Следует отметить, что GPR43 и GPR109A представляют собой два рецептора, которые экспрессируются на эпителиальных клетках кишечника и некоторых иммунных клетках, где GPR43 в основном связывается с ацетатом и пропионатом, тогда как GPR109A специфически активируется бутиратом [14]. Исследования показали, что КЦЖК положительно влияют не только на пролиферацию

и дифференцировку регуляторных Т-клеток (Treg), но и на противовоспалительный IL-10, секретируемый из Foxp3+ Treg, который в свою очередь опосредован активацией GPR43 и ингибированием ИДГ [15].

Кроме того, было показано, что бутират подавляет провоспалительные факторы, включая IL-6, IL-12 и NO из кишечных макрофагов, путем ингибирования ИДГ. Точно так же Бартоломеус и соавт. было доказано, что противовоспалительная роль КЦЖК значительно снижает количество эффекторных Т-клеток памяти и Т-хелперов 17, тем самым смягчая сердечно-сосудистые повреждения [16]. Однако существуют и данные о провоспалительных функциях, опосредованных GPR41 и GPR43, что указывает на то, что КЦЖК-индуцированные иммунорегуляторные эффекты зависят от различных типов клеток.

Иным важным метаболитом кишечного сообщества является N-оксид триметиламина (ТМАО), который обычно исследуется как индикатор риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, неалкогольной жировой болезни печени и других метаболических событий [17–19]. Как конечный продукт диетического холина и L-карнитина, ТМАО превращается из триметиламина (ТМА) в печени с помощью флавинодержащих монооксигеназ (ФМО). Однако редко обсуждается, как именно ТМАО регулирует гомеостаз. Согласно Sun et al., ТМАО вызывает воспаление, активируя инфламмасому ROS-TXNIP-NLRP3, тем самым способствуя эндотелиальной дисфункции в эндотелиальных клетках пупочной вены человека. ТМАО способствует высвобождению воспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 посредством активации инфламмасы NLRP3 из клеток толстой кишки плода человека. Кроме того, было показано, что инъекция ТМАО значительно увеличивает маркеры воспаления, включая циклооксигеназу 2, IL-6, E-селектин

и ICAM-1, через сигнальные пути MAPK и NF- κ B, которые затем привлекают лейкоциты и вызывают сосудистое воспаление. Все эти данные подтверждают провоспалительную роль ТМАО.

КМ превращает холестерин в плохо усваиваемый копростанол, снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний. Дальнейшее выяснение показывает, что за опосредование такого метаболизма отвечает присутствие генов А метаболизма стеролов в кишечнике [20]. Еще одним ключевым аспектом микробиоты кишечника является метаболизм желчных кислот. Первичные желчные кислоты относятся к стероидным молекулам, образующимся в результате разложения холестерина в печени. Большинство из них рециркулирует в печень, а остальные попадают в кишечник, где с помощью кишечной микробиоты происходит превращение во вторичные желчные кислоты. Наиболее хорошо изученными вторичными желчными кислотами являются: дезоксихолевая кислота (ДХК), литохолевая кислота (ЛХК) и урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Данные кислоты часто функционируют через свои рецепторы, включая VA 1-рецептор, связанный с G-белком (TGR5), фарнезоидный X-рецептор (FXR) и рецептор витамина D (VDR) [21]. При связывании с рецептором TGR5 вторичные желчные кислоты вызывают активацию макрофагов, а затем продукцию воспалительных цитокинов. Известно, что низкие концентрации вторичных желчных кислот оказывают противовоспалительное действие, в то время как высокие концентрации вызывают повреждения. Например, Ванг и др. продемонстрировали, что низкие дозы ДХК смягчают воспалительную реакцию у птиц [22]. Кроме того, эти продукты комменсальной микробиоты запускают передачу сигналов врожденного иммунитета, тем самым связываясь с хозяином. Микробно-ассоциированные молекулярные паттерны

(MAMP), включая ЛПС или пептидогликан, распознаются такими рецепторами, как Toll-подобные рецепторы (TLR), NOD-подобные рецепторы (NLR), и другими. Связь между TLRs и атеросклерозом была подтверждена в генетических исследованиях на мышах. В модели мышей TLR4^{-/-} apoE^{-/-}, получавших диету, богатую холестерином, размер аортальной бляшки был значительно уменьшен. Дефицит TLR2 в миелоидных клетках не влиял на развитие атеросклероза, что свидетельствует о роли эндотелиального TLR2 в атерогенезе [23]. Кроме того, развитие артериального тромбоза было связано с передачей сигналов NOD2, TLR2 и TLR9 в тромбоцитах, а также путями TLR2 и TLR4 в эндотелиальных клетках.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН И ГОМЕОСТАЗ

Среди многочисленных факторов риска, вносящих вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, основными являются патологическая иммунная регуляция и метаболические нарушения. В последние годы большое внимание уделяется связи между микробиотой кишечника, метаболизмом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Например, Ден и его коллеги считали, что КЦЖК несут метаболические преимущества для людей с диетой с высоким содержанием жиров за счет ингибирования гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ), превращая синтез липидов в окисление липидов [24]. Более того, богатая клетчаткой диета повышает уровень КЦЖК в кишечнике, что затем способствует кишечному глюконеогенезу. КЦЖК ускоряют выработку GLP-1, связываясь с GPR41 и GPR43, тем самым способствуя секреции инсулина [25]. Напротив, ТМАО усугублял накопление триглицеридов и липогенез в печени мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров. Было обнаружено, что про-

пионат индуцирует гликогенолиз и гипергликемию за счет усиления секреции глюкогона и белка, связывающего жирные кислоты 4 (FABP4), тем самым препятствуя действию инсулина. У мышей с ожирением желчная кислота способствует секреции GLP-1 через путь TGR5, тем самым модулируя уровень сахара в крови. Примечательно, что существует множество связей между кишечной микробиотой и их микробиомом. Например, ТМАО может изменять профиль и метаболизм желчных кислот, тем самым способствуя стеатозу печени и атеросклерозу [26], тогда как желчные кислоты стимулируют экспрессию FMO3 через FXR, что в конечном счете приводит к продукции ТМАО. Более того, было обнаружено, что бутират восстанавливает дисрегуляцию желчных кислот и противодействует воспалению печени [27]. Таким образом, микробиота кишечника общается с хозяином различными способами. Во-первых, КЦЖК и вторичные желчные кислоты являются ее двумя основными метаболитами. Они играют иммунорегуляторную роль, либо непосредственно влияя на пролиферацию иммунных клеток, либо стимулируя выработку цитокинов. Более того, КЦЖК участвуют как в метаболизме липидов, так и в метаболизме сахаров. Во-вторых, ТМАО, который является продуктом переработки поступающего из пищи L-карнитина и холина, участвует в модуляции воспаления, способствуя высвобождению IL-18 и IL-1 β или активируя сигнальный путь MAPK/NF- κ B, тем самым повышая уровни COX2, IL-6 и ICAM1. Более того, MAMP, включая LPS и пептидогликан, служат еще одним жизненно важным фактором в развитии атеросклероза и артериального тромбоза, в основном через TLR и NLR.

В работе, проведенной Li et al., выполняли фекальную трансплантацию от гипертоников к стерильным мышам. Вместе с изменением качественного и количественного

состава бактерий менялось и артериальное давление мышей, что указывает на содействующую роль микробиоты кишечника при артериальной гипертензии [28]. Было продемонстрировано, что бактерии, продуцирующие бутират, и уровни бутирата относительно низки у пациентов с АГ, что указывает на то, что для поддержания гомеостаза и оптимума систолического давления важной опцией является сбалансированная выработка метаболитов КЦЖК. У мышей, получающих в экспериментальных условиях ангиотензин II, добавление бутирата эффективно снижало артериальное давление. Кроме того, было обнаружено, что дисфункция кишечного барьера является еще одним фактором, влияющим на АГ, о чем свидетельствуют повышенные уровни зонулина, белка-регулятора плотного соединения кишечного эпителия [29]. Однако один и тот же метаболит может вызывать противоположные биологические эффекты через разные рецепторы. Например, Дженнифер и др. обнаружили, что пропионат может повышать артериальное давление через обонятельный рецептор 78 (Olf78), оказывая при этом гипотензивное действие посредством активации Gpr41 [30]. У мышей, получавших западную диету, эндотелиальная дисфункция была связана со снижением доли *Bifidobacterium spp.*, тогда как введение антибиотиков помогло смягчить такое сосудистое повреждение. В сравнении со стерильными мышами, мыши, выращенные традиционным способом и получавшие ангиотензин II, имели более высокий уровень IL-4 и IL-10 [31]. В метаанализе восьми исследований более высокий уровень циркулирующего ТМАО был положительно связан с риском артериальной гипертензии, который зависел от его концентрации. Лю и коллеги определили, что введение штамма *Lactobacillus rhamnosus GG* является эффективным подходом для предотвращения дестабилизации АГ, что час-

точно опосредовано снижением уровня ТМАО [32]. Однако стоит отметить, что применение только ТМАО не изменяет уровень артериального давления у нормотензивных крыс, но продлевает сосудосуживающий эффект ангиотензина II. Существует механизм, оказывающий влияние на уровень артериального давления, отличный от воспаления или регуляции иммунитета. У мышей с гипертензией, индуцированной высоким содержанием соли, повышенное артериальное давление тесно связано с повышенным уровнем кортикостерона кишечного происхождения [33].

Таким образом, воспаление сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция при посредничестве метаболитов КМ являются двумя ключевыми процессами в развитии артериальной гипертензии. В совокупности зависимость концентраций КЦЖК, зонулина и отдельных видов микроорганизмов, с одной стороны, и уровня артериального давления – с другой, подтверждают, что кишечная микробиота играет значимую роль в регуляции системной вазоконстрикции и вазодилатации.

В последние годы кишечные микроорганизмы все больше привлекают внимание с точки зрения их регуляторных возможностей при развитии атеросклеротических поражений. Так, имеются данные о негативных и позитивных влияниях конкретных микроорганизмов на различные кардиоваскулярные нозологии. Корен и др. впервые идентифицировали бактериальную ДНК в атеросклеротических бляшках, причем количество ДНК было связано с инфильтрацией атеросклеротических бляшек лейкоцитами [34]. Более того, измененный состав кишечного микробиома был подтвержден в ходе метагеномного ассоциативного исследования, в котором приняли участие 218 человек с атеросклерозом и 187 здоровых людей из контрольной груп-

пы. В частности, количество *Enterobacteriaceae*, *Ruminococcus gnavus* и *Eggerthella lenta* было значительно увеличено у пациентов с атеросклерозом. Тогда как количество *Roseburia enteralis* и *Faecalibacterium cf. prausnitzii*, обе бактерии, выделяющие бутират, было снижено [35]. Приведенные выше данные убедительно свидетельствуют о корреляции между микробиотой кишечника и атеросклерозом.

Касахара и его коллеги продемонстрировали, что *Roseburia intestinalis* способна улучшать течение атеросклероза за счет регуляции экспрессии генов, усиления метаболизма жирных кислот и уменьшения воспалительной реакции. Однако лечение бутиратом заметно снижает образование атеросклеротических бляшек за счет усиления ABCA1 и последующего оттока холестерина. Напротив, производство ТМАО кишечной микробиотой оказывает негативное влияние на атеросклероз [36].

В крысиной модели острого инфаркта миокарда (ОИМ), по сравнению с группой контроля, преобладали тип *Synergistetes*, семейство *Lachnospiraceae*, тип *Spirochaetes*, семейство *Syntrophomonadaceae* и роды *Tissierella* и *Soehgenia*, что одновременно коррелировало с нарушением кишечного барьера [37]. У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) также наблюдалось системное изменение КМ. Было установлено, что более 12 % плазматических бактерий подвергались транслокации из кишечника после ИМпST, что частично связано с воспалительной реакцией. Соответственно, по истечении бактериальной транслокации было замечено уменьшение воспалительной реакции и повреждения сердца. Имеющие клиническое значение уровни ТМАО в плазме могут быть потенциальными маркерами для прогнозирования риска возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с болью в груди. Такая

эффективность может быть частично объяснена провоспалительным увеличением моноцитов, связанным с ТМАО [38]. Более того, Танг и соавт. продемонстрировали, что КЦЖК, полученные из кишечной микробиоты, способствуют восстановлению сердца и улучшат исход после ИМ за счет уменьшения воспалительного ответа. При введении пробиотика *Lactobacillus plantarum 299v* уровень лептина в крови снижался, что приводило к повышению ишемической толерантности миокарда и меньшему поражению сердца после ИМ [39].

Снижение сердечного выброса при ХСН приводит к повреждению барьера слизистой оболочки кишечника и дисбактериозу с повышением уровня патогенных микроорганизмов, таких как *Candida* [40], и снижением уровня противовоспалительных бактерий, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*. В свою очередь, кишечная флора способствует развитию сердечной недостаточности (СН), участвуя в модуляции иммунитета слизистых оболочек. Сегментообразующие нитчатые бактерии могут стимулировать секрецию IL-6 и IL-23, а затем способствовать дифференцировке клеток Th17. *Bacteroides fragilis* увеличивает количество клеток Foxp3+ Treg и индуцирует секрецию противовоспалительных цитокинов, которые, как было обнаружено, уменьшают ремоделирование желудочков у мышей с ИМ [41].

Истощение КЦЖП приводит к разрушению кишечного барьера, что затем облегчает транслокацию эндотоксина и других воспалительных молекул в кровоток, вызывая системную реакцию и в конечном счете приводя к СН [42]. Сави и др. обнаружили, что ТМАО способствует высвобождению ионов кальция в клетках сердечной мышцы здоровых мышей и тем самым изменяет их сократительную способность [43]. Работа, проведенная Jin et al., показала, что ТМАО оказывает пагубное воздействие на кардиомиоциты взрос-

лых, индуцируя повреждение сети Т-тубочек и нарушение обработки Са. Когда ТМАО вводили мышам с СН, Organ et al. обнаружили, что глобальная сократимость сердца мышей значительно ухудшилась, что привело к отеку легких, увеличению сердца и снижению фракции выброса. Шуэтт и др. доказали, что ТМАО может повышать восприимчивость пациентов к СН за счет усиления миокардиального фиброза. Точно так же Ван и его команда доказали, что 3,3-диметил-1-бутанол (ДМБ) улучшает неблагоприятное структурное ремоделирование сердца у мышей с СН, вызванной перегрузкой, путем снижения уровня ТМАО [44]. Учитывая критическую роль ТМАО при СН, он может служить потенциальной терапевтической мишенью.

Аритмии, в том числе фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковые аритмии и атриовентрикулярная блокада, способствуют развитию сердечной недостаточности или внезапной сердечной смерти. Цзо и др. ранее выявили переменные метаболические паттерны, а также несбалансированный состав кишечной микробиоты у пациентов с ФП, у которых достоверно повышена доля руминококков, стрептококков и энтерококков, тогда как *Faecalibacterium*, *Alistipes*, *Oscillibacter* и *Bilophila* явно снижены [45]. Позже было обнаружено, что пациенты с персистирующей ФП более подвержены различным дисбиотическим нарушениям в толстой кишке. В их последнем исследовании была изучена фекальная микробиота пациентов с персистирующей ФП в сравнении с пароксизмальной формой ФП, что подтвердило сходную картину кишечной микробиоты с аналогичным соотношением *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [46].

Свинген и др. провели исследование с участием тысяч пациентов с подозрением на стабильную стенокардию и предположили, что уровни ТМАО в плазме определенно связаны с ФП. Хорошо известно, что у пациен-

тов с ФП в ушке левого предсердия легко могут образовываться тромбы, что затем приводит к эмболии. Гонг и др. обнаружили, что у пациентов с ФП повышенный уровень ТМАО связан с образованием тромбов, что проявляется гиперреактивностью тромбоцитов. Мэн и др. впервые предположили, что сохранение дисбактериоза или влияние на метаболиты, такие как ТМАО, может быть целью лечения аритмии из-за способности ТМАО стимулировать ВНС сердца и уменьшать количество вызванных ишемией желудочковых аритмий путем высвобождения провоспалительных маркеров, таких как IL-1 β и TNF- α [47]. Точно так же, согласно эксперименту Yu et al., кишечные микробы обладают способностью противодействовать прогрессированию ФП, продуцируя ТМАО, и, таким образом, могут активировать ВНС сердца в модели ФП у собак, индуцированной быстрой предсердной стимуляцией [48]. Аналогичным образом в модели мышей с гипертензией, получавших пропионат, была значительно снижена восприимчивость к сердечным желудочковым аритмиям, что указывает на возможные связи между КЦЖК и развитием аритмии.

Выводы

Данные, полученные в результате компиляции исследований на животных и людях, показывают, что влияние кишечной микробиоты и ее метаболитов на сердечно-сосудистые заболевания продолжает всесторонне изучаться. Благодаря высокопроизводительным технологиям, становится доступной проверка состава кишечной флоры, ее метаболитов и механизмов обоюдного влияния. Связь между кишечной микробиотой и развитием заболеваний крайне сложна: должны учитываться иммунная регуляция, воспалительная реакция, целостность кишечного барьера и метаболический гомеостаз.

Необходимы дальнейшие исследования конкретных механизмов, обуславливающих инсулинорезистентность, ожирение, повышение уровня артериального давления, стимулирование атерогенеза, прогрессирования ХСН. Управление количественным и качественным составом микробиоты кишечника и ее метаболитами может стать новой терапевтической мишенью и позволит напрямую и опосредованно влиять на прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Brown J.M. and Hazen S.L.* Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nature Reviews Microbiology* 2018; 16: 171–181.
2. *Tang W.H., Kitai T., and Hazen S.L.* Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation Research* 2017; 120: 1183–1196.
3. *Tang W., Li D.Y., and Hazen S.L.* Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nature Reviews Cardiology* 2019; 16: 137–154.
4. *Kioutsi K. and Reinhardt C.* Contribution of the commensal microbiota to atherosclerosis and arterial thrombosis. *British journal of pharmacology* 2018; 175: 4439–4449.
5. *Marques F.Z., Mackay C.R., and Kaye D.M.* Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nature Reviews Cardiology* 2018; 15: 20–32.
6. *Li Y., Faden H.S., and Zhu L.* The response of the gut microbiota to dietary changes in the first two years of life. *Frontiers in Pharmacology* 2020; 11: 334.
7. *Tang W.H.W., Backhed F., Landmesser U., and Hazen S.L.* Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 73: 2089–2105.
8. *Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635–1638.
9. *Gill S.R., Pop M., DeBoy R.T. et al.* Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355–1359.
10. *Koliada A., Syzzenko G., Moseiko V. et al.* Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiology* 2017; 17: 1–6.
11. *Pascale A., Marchesi N., Govoni S., Coppola A., and Gazzaruso C.* The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Current Opinion in Pharmacology* 2019; 49: 1–5.
12. *Chang P.V., Hao L., Offermanns S., and Medzhitov R.* The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2014; 111: 2247–2252.
13. *Macia L., Tan J., Vieira A.T. et al.* Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nature communications* 2015; 6: 6734.
14. *Tan J., McKenzie C., Potamitis M., Thorburn A.M., Mackay C.R., and Macia L.* The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Advances in Immunology* 2014; 121: 91–119.
15. *Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N. et al.* The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569–573.
16. *Bartolomaeus H., Balogh A., Yakoub M. et al.* Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage. *Circulation* 2019; 139: 1407–1421.
17. *Schiattarella G.G., Sannino A., Toscano E. et al.* Gutmicrobe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *European Heart Journal* 2017; 38: 2948–2956.
18. *Zhuang R., Ge X., Han L. et al.* Gut microbe-generated metabolite trimethylamine

N-oxide and the risk of diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Obesity Reviews* 2019; 20: 883–894.

19. Manor O., Zubair N., Conomos M.P. *et al.* A multi-omic association study of trimethylamine N-oxide. *Cell Reports* 2018; 24: 935–946.

20. Kenny D.J., Plichta D.R., Shungin D. *et al.* Cholesterol metabolism by uncultured human gut bacteria influences host cholesterol level. *Cell Host & Microbe* 2020; 28: 245–257.e6.

21. Ridlon J.M., Harris S.C., Bhowmik S., Kang D.J., and Hylemon P.B. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes* 2016; 7: 22–39.

22. Wang H., Latorre J.D., Bansal M. *et al.* Microbial metabolite deoxycholic acid controls *Clostridium perfringens*-induced chicken necrotic enteritis through attenuating inflammatory cyclooxygenase signaling. *Scientific Reports* 2019; 9: 14541.

23. Mullick A.E., Tobias P.S., and Curtiss L.K. Modulation of atherosclerosis in mice by Toll-like receptor 2. *The Journal of Clinical Investigation* 2005; 115: 3149–3156.

24. den Besten G., Bleeker A., Gerding A. *et al.* Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR γ -Dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes* 2015; 64: 2398–2408.

25. Hernandez M., Canfora E.E., Jocken J., and Blaak E.E. The short-chain fatty acid acetate in body weight control and insulin sensitivity. *Nutrients* 2019; 11: 1943.

26. Ding L., Chang M., Guo Y. *et al.* Trimethylamine-N-oxide(TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism. *Lipids in Health and Disease* 2018; 17: 286.

27. Sheng L., Jena P.K., Hu Y. *et al.* Hepatic inflammation caused by dysregulated bile acid synthesis is reversible by butyrate supplementation. *The Journal of pathology* 2017; 243: 431–441.

28. Li J., Zhao F., Wang Y. *et al.* Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017; 5: 14.

29. Kim S., Goel R., Kumar A. *et al.* Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clinical Science* 2018; 132: 701–718.

30. Pluznick J.L., Protzko R.J., Gevorgyan H. *et al.* Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013; 110: 4410–4415.

31. Man A.W. C., Li H., and Xia N. Resveratrol and the interaction between gut microbiota and arterial remodeling. *Nutrients* 2020; 12: 119.

32. Liu J., Li T., Wu H. *et al.* *Lactobacillus rhamnosus* GG strain mitigated the development of obstructive sleep apnea-induced hypertension in a high salt diet via regulating TMAO level and CD4 (+) T cell induced-type I inflammation. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019; 112: 108580.

33. Yan X., Jin J., Su X. *et al.* Intestinal flora modulates blood pressure by regulating the synthesis of intestinal-derived corticosterone in high salt-induced hypertension. *Circulation Research* 2020; 126: 839–853.

34. Koren O., Spor A., Felin J. *et al.* Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011; 108: 4592–4598.

35. Jie Z., Xia H., Zhong S.L. *et al.* The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Communications* 2017; 8: 845.

36. He Z., Hao W., Kwek E. *et al.* Fish oil is more potent than flaxseed oil in modulating gut microbiota and reducing trimethylamine-N-oxide-exacerbated atherogenesis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2019; 67: 13635–13647.

37. Wu Z.X., Li S.F., Chen H. *et al.* The changes of gut microbiota after acute myocardial infarction in rats. *PLoS One* 2017; 12: 0180717.

38. Hagbikia A., Li X.S., Liman T.G. et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2018; 38: 2225–2235.

39. Lam V., Su J., Koprowski S. et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *The FASEB journal* 2011; 26: 1727–1735.

40. Pasini E., Aquilani R., Testa C. et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC: Heart Failure* 2016; 4: 220–227.

41. Jia Q., Li H., Zhou H. et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in heart failure. *Cardiovascular Therapeutics* 2019; 5164298: 1–10.

42. Nagatomo Y. and Tang W.H. Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis. *Journal of Cardiac Failure* 2015; 21: 973–980.

43. Savi M., Bocchi L., Bresciani L. et al. Trimethylamine-Noxide (TMAO) -induced impairment of cardiomyocyte function and the protective role of urolithin B-glucuronide. *Molecules* 2018; 23: 549.

44. Wang G., Kong B., Shuai W., Fu H., Jiang X., and Huang H. 3,3-Dimethyl-1-butanol attenuates cardiac remodeling in pressure-overload-induced heart failure mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2020; 78: 108341.

45. Zuo K., Li J., Li K. et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation. *GigaScience* 2019; 8: 6.

46. Zuo K., Yin X., Li K. et al. Different types of atrial fibrillation share patterns of gut microbiota dysbiosis. *Mosphere* 2020; 5: 2.

47. Meng G., Zhou X., Wang M. et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N oxide activates the cardiac autonomic nervous system and facilitates ischemia-induced ventricular arrhythmia via two different pathways. *EBioMedicine* 2019; 44: 656–664.

48. Yu L., Meng G., Huang B. et al. A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 2018; 255: 92–98.

REFERENCES

1. Brown J.M. and Hazen S.L. Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nature Reviews Microbiology* 2018; 16: 171–181.

2. Tang W.H., Kitai T., and Hazen S.L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation Research* 2017; 120: 1183–1196.

3. Tang W., Li D.Y., and Hazen S.L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nature Reviews Cardiology* 2019; 16: 137–154.

4. Kiouptsi K. and Reinhardt C. Contribution of the commensal microbiota to atherosclerosis and arterial thrombosis. *British journal of pharmacology* 2018; 175: 4439–4449.

5. Marques F.Z., Mackay C.R., and Kaye D.M. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nature Reviews Cardiology* 2018; 15: 20–32.

6. Li Y., Faden H.S., and Zhu L. The response of the gut microbiota to dietary changes in the first two years of life. *Frontiers in Pharmacology* 2020; 11: 334.

7. Tang W.H.W., Backhed F., Landmesser U., and Hazen S.L. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 73: 2089–2105.

8. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635–1638.

9. Gill S.R., Pop M., DeBoy R.T. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355–1359.

10. Koliada A., Syzenko G., Moseiko V. et al. Association between body mass index and

Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiology* 2017; 17: 1–6.

11. Pascale A., Marchesi N., Govoni S., Coppola A., and Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Current Opinion in Pharmacology* 2019; 49: 1–5.

12. Chang P.V., Hao L., Offermanns S., and Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2014; 111: 2247–2252.

13. Macia L., Tan J., Vieira A.T. et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nature communications* 2015; 6: 6734.

14. Tan J., McKenzie C., Potamitis M., Thorburn A.M., Mackay C.R., and Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Advances in Immunology* 2014; 121: 91–119.

15. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569–573.

16. Bartolomeus H., Balogh A., Yakoub M. et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage. *Circulation* 2019; 139: 1407–1421.

17. Schiattarella G.G., Sannino A., Toscano E. et al. Gutmicrobe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *European Heart Journal* 2017; 38: 2948–2956.

18. Zhuang R., Ge X., Han L. et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine N-oxide and the risk of diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Obesity Reviews* 2019; 20: 883–894.

19. Manor O., Zubair N., Conomos M.P. et al. A multi-omic association study of trimethylamine N-oxide. *Cell Reports* 2018; 24: 935–946.

20. Kenny D.J., Plichta D.R., Shungin D. et al. Cholesterol metabolism by uncultured human gut bacteria influences host cholesterol level. *Cell Host & Microbe* 2020; 28: 245–257.e6.

21. Ridlon J.M., Harris S.C., Bhowmik S., Kang D.J., and Hylemon P.B. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes* 2016; 7: 22–39.

22. Wang H., Latorre J.D., Bansal M. et al. Microbial metabolite deoxycholic acid controls Clostridium perfringens-induced chicken necrotic enteritis through attenuating inflammatory cyclooxygenase signaling. *Scientific Reports* 2019; 9: 14541.

23. Mullick A.E., Tobias P.S., and Curtiss L.K. Modulation of atherosclerosis in mice by Toll-like receptor 2. *The Journal of Clinical Investigation* 2005; 115: 3149–3156.

24. den Besten G., Bleeker A., Gerding A. et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR γ -Dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes* 2015; 64: 2398–2408.

25. Hernandez M., Canfora E.E., Jocken J., and Blaak E.E. The short-chain fatty acid acetate in body weight control and insulin sensitivity. *Nutrients* 2019; 11: 1943.

26. Ding L., Chang M., Guo Y. et al. Trimethylamine-N-oxide(TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism. *Lipids in Health and Disease* 2018; 17: 286.

27. Sheng L., Jena P.K., Hu Y. et al. Hepatic inflammation caused by dysregulated bile acid synthesis is reversible by butyrate supplementation. *The Journal of pathology* 2017; 243: 431–441.

28. Li J., Zhao F., Wang Y. et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017; 5: 14.

29. Kim S., Goel R., Kumar A. et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clinical Science* 2018; 132: 701–718.
30. Pluznick J.L., Protzko R.J., Gevorgyan H. et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013; 110: 4410–4415.
31. Man A.W.C., Li H., and Xia N. Resveratrol and the interaction between gut microbiota and arterial remodeling. *Nutrients* 2020; 12: 119.
32. Liu J., Li T., Wu H. et al. Lactobacillus rhamnosus GG strain mitigated the development of obstructive sleep apnea-induced hypertension in a high salt diet via regulating TMAO level and CD4 (+) T cell induced-type I inflammation. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019; 112: 108580.
33. Yan X., Jin J., Su X. et al. Intestinal flora modulates blood pressure by regulating the synthesis of intestinal-derived corticosterone in high salt-induced hypertension. *Circulation Research* 2020; 126: 839–853.
34. Koren O., Spor A., Felin J. et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011; 108: 4592–4598.
35. Jie Z., Xia H., Zhong S.L. et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Communications* 2017; 8: 845.
36. He Z., Hao W., Kwek E. et al. Fish oil is more potent than flaxseed oil in modulating gut microbiota and reducing trimethylamine-N-oxide-exacerbated atherogenesis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2019; 67: 13635–13647.
37. Wu Z.X., Li S.F., Chen H. et al. The changes of gut microbiota after acute myocardial infarction in rats. *PLoS One* 2017; 12: 0180717.
38. Hagbikia A., Li X.S., Liman T.G. et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2018; 38: 2225–2235.
39. Lam V., Su J., Koprowski S. et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *The FASEB journal* 2011; 26: 1727–1735.
40. Pasini E., Aquilani R., Testa C. et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC: Heart Failure* 2016; 4: 220–227.
41. Jia Q., Li H., Zhou H. et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in heart failure. *Cardiovascular Therapeutics* 2019; 5164298: 1–10.
42. Nagatomo Y. and Tang W.H. Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis. *Journal of Cardiac Failure* 2015; 21: 973–980.
43. Savi M., Bocchi L., Bresciani L. et al. Trimethylamine-N-oxide(TMAO)-induced impairment of cardiomyocyte function and the protective role of urolithin B-glucuronide. *Molecules* 2018; 23: 549.
44. Wang G., Kong B., Shuai W., Fu H., Jiang X., and Huang H. 3,3-Dimethyl-1-butanol attenuates cardiac remodeling in pressure-overload-induced heart failure mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2020; 78: 108341.
45. Zuo K., Li J., Li K. et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation. *GigaScience* 2019; 8: 6.
46. Zuo K., Yin X., Li K. et al. Different types of atrial fibrillation share patterns of gut microbiota dysbiosis. *MSphere* 2020; 5: 2.
47. Meng G., Zhou X., Wang M. et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N oxide activates the cardiac autonomic nervous

system and facilitates ischemia-induced ventricular arrhythmia via two different pathways. *EBioMedicine* 2019; 44: 656–664.

48. Yu L., Meng G., Huang B. *et al.* A potential relationship between gut microbes and atrial fibrillation: trimethylamine N-oxide, a gut microbe-derived metabolite, facilitates the progression of atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 2018; 255: 92–98.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 16.12.2022

Одобрена: 25.12.2022

Принята к публикации: 14.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Влияние кишечной микробиоты на патогенез сердечно-сосудистых заболеваний / М.С. Степанов, Н.С. Карпунина, О.В. Хлынова, А.В. Туев, А.П. Годовалов // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 94–107. DOI: 10.17816/pmj40194-107

Please cite this article in English as: Stepanov M.S., Karpunina N.S., Khlynova O.V., Tuev A.V., Godovalov A.P. Influence of intestinal microbiota on pathogenesis of cardiovascular diseases. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 94-107. DOI: 10.17816/pmj40194-107

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья
УДК 616.31-08
DOI: 10.17816/pmj401108-116

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛНЫМ ОТСУТСТВИЕМ ЗУБОВ

*А.А. Бажин**, *С.В. Казаков*, *О.Н. Урсакий*, *А.В. Старкова*, *Н.Б. Асташина*

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

ASSESSMENT OF ORTHOPEDIC TREATMENT QUALITY IN PATIENTS WITH COMPLETE ABSENCE OF TEETH

*А.А. Bazhin**, *S.V. Kazakov*, *O.N. Ursaky*, *A.V. Starkova*, *N.B. Astashina*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценка результативности стоматологического ортопедического лечения больных с полным отсутствием зубов с применением съемных пластиночных протезов с использованием интегральных качественно-оценочных показателей. Актуальность исследования продиктована необходимостью повышения качества ортопедического лечения пациентов с полным отсутствием зубов за счет внедрения новых композиционных материалов, применение которых обеспечивает высокую прочность протетических конструкций. Для объективной оценки эффективности стоматологического ортопедического лечения пациентов с применением съемных пластиночных протезов, модифицированы интегральные подходы, основанные на расчете качественно-оценочных показателей.

© Бажин А.А., Казаков С.В., Урсакий О.Н., Старкова А.В., Асташина Н.Б., 2023

тел. +7 919 442 40 46

e-mail: aleksei.bazhin2012@yandex.ru

[Бажин А.А. (*контактное лицо) – ассистент кафедры ортопедической стоматологии; Казаков С.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии; Урсакий О.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии; Старкова А.В. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ортопедической стоматологии; Асташина Н.Б. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой ортопедической стоматологии].

© Bazhin A.A., Kazakov S.V., Ursaky O.N., Starkova A.V., Astashina N.B., 2023

tel. +7 919 442 40 46

e-mail: aleksei.bazhin2012@yandex.ru

[Bazhin A.A. (*contact person) – Assistant, Department of Prosthetic Dentistry; Kazakov S.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Prosthetic Dentistry; Ursaky O.N. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Prosthetic Dentistry; Starkova A.V. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Prosthetic Dentistry; Astashina N.B. – MD, PhD, Head of the Department of Prosthetic Dentistry].

Материалы и методы. С целью повышения качества ортопедического лечения пациентов с полным отсутствием зубов разработана конструкция полного съемного пластиночного протеза с комбинированным базисом и метод его изготовления, основанный на применении цифровых технологий. В ходе работы проведена оценка результативности лечения пациентов с полным отсутствием зубов в отдаленные сроки наблюдения при помощи интегральных качественно-оценочных показателей.

Результаты. Разработаны и опробованы клинико-лабораторные этапы изготовления новой конструкции, сочетающие в себе аналоговые и цифровые методы. В результате клинических исследований установлено, что на показатель интегральной оценки качества проведенного ортопедического лечения вид конструкции полного съемного пластиночного протеза значительным образом не влияет, за исключением критерия целостности протеза.

Выводы. В результате клинических исследований установлено, что на показатель интегральной оценки качества проведенного ортопедического лечения вид конструкции полного съемного пластиночного протеза значительным образом не влияет, за исключением критерия целостности протеза, введение композиционного материала на основе стекловолокна в конструкцию комбинированного протеза позволяет улучшить прочностные свойства базиса протеза, увеличить эксплуатационные характеристики конструкции. Использование CAD/CAM-технологий обеспечивает возможность применения высокопрочных композитных материалов, дает достаточную точность при изготовлении каркаса комбинированного полного съемного пластиночного протеза. За счет удовлетворительных физико-механических свойств применение разработанной конструкции способствует прогнозируемому увеличению долговечности протезов.

Ключевые слова. Композиционные материалы, акриловая пластмасса, полный съемный пластиночный протез, полное отсутствие зубов, CAD/CAM-технологии, цифровая стоматология, интегральная оценка качества, оценочные показатели.

Objective. To evaluate the effectiveness of dental orthopedic treatment in patients with complete absence of teeth using removable plate prostheses applying integral qualitative and evaluative indicators. The relevance of the study is dictated by the need to improve the quality of orthopedic treatment in patients with complete absence of teeth, through the introduction of new composite materials, the use of which provides high strength of prosthetic structures. For an objective assessment of the effectiveness of dental orthopedic treatment of patients using removable plate prostheses, integral approaches based on the calculation of qualitative and evaluative indicators have been modified.

Materials and methods. In order to improve the quality of orthopedic treatment of patients with complete absence of teeth, a design of a complete removable plate prosthesis with a combined basis and a method of its manufacture based on the use of digital technologies was developed. In the course of the work, the evaluation of the effectiveness of treatment in patients with complete absence of teeth in the long-term follow-up using integral qualitative and evaluative indicators was carried out.

Results. Clinical and laboratory stages of manufacturing a new design combining analog and digital methods were developed and tested. As a result of clinical studies, it was found that the type of construction of a complete removable plate prosthesis does not significantly affect the indicator of the integral assessment of the quality of orthopedic treatment, with the exception of the criterion of the prosthesis integrity.

Conclusions. To conclude, it was found that the type of construction of a complete removable plate prosthesis does not significantly affect the integral assessment of the quality of orthopedic treatment, except for the criterion of the integrity of the prosthesis; the introduction of a composite material based on fiberglass into the design of a combined prosthesis allows to improve the strength properties of the prosthesis basis and increase the performance characteristics of the structure. The use of CAD / CAM technologies provides the possibility of using high-strength composite materials, gives sufficient accuracy in the manufacture of the frame of a combined full removable plate prosthesis. Due to satisfactory physical and mechanical properties, the application of the developed design contributes to the predicted increase in the durability of prostheses.

Keywords. Composite materials, acrylic plastic, complete removable plate prosthesis, complete absence of teeth, CAD/CAM technology, digital dentistry, integrated quality assessment, evaluation indicators.

ВВЕДЕНИЕ

Стоматологическое ортопедическое лечение пациентов с полным отсутствием зубов представляет интерес для практикующих специалистов в связи с высокой распространенностью заболеваний, развивающихся на его фоне функциональных и морфологических нарушений, формирующимися вследствие утраты зубов, что затрагивает все звенья зубочелюстного аппарата [1–3]. Применение полных съемных пластиночных протезов остается самым распространенным методом восстановления жевательной функции у данной категории пациентов [4–8]. На сегодняшний день в связи с экономической доступностью традиционно используемым материалом в ортопедической стоматологии является акриловая пластмасса на основе полиметилметакрилата. Однако представители данной группы материалов имеют ряд недостатков, в частности, недостаточную прочность, жесткость и ударную вязкость [9–12].

Проведенные экспериментальные исследования позволили разработать различные методы армирования акриловых конструкций, эффективные для повышения физико-механических свойств, однако все они имеют те или иные недостатки (отсутствие химической связи между акриловой пластмассой и материалом армирования, увеличение толщины и веса конструкции), поэтому была разработана конструкция полного съёмного пластиночного протеза с комбинированным базисом на основе каркаса из композиционного, стекловолоконного материала [13–17]. Полученные результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о высоких механических свойствах разработанной конструкции, что обеспечивает прогнозируемое увеличение долговечности протезов и способствует повышению уровня качества жизни больных с полным отсутствием зубов.

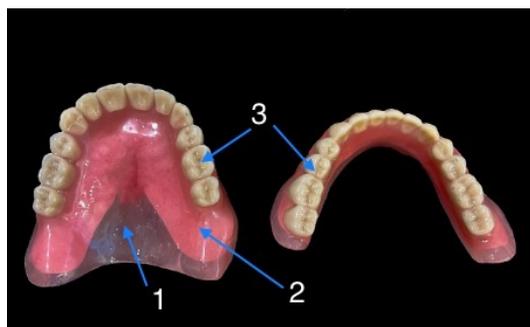
Ввиду того, что ортопедическое лечение пациентов с полным отсутствием зубов с применением съемных пластиночных протезов направлено на устранение функциональной недостаточности, создается необходимость в использовании параметров для качественной оценки результатов проведенного лечения. Для оценки эффективности комплексного лечения пациентов с приобретенными дефектами челюстей в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения разработаны рекомендации Н.А. Молчановым (2007), данные рекомендации были адаптированы и модифицированы в соответствии с лечением пациентов при помощи полных съемных пластиночных протезов. Таким образом, существует необходимость внедрения и применения качественной оценки эффективности ортопедического лечения пациентов с полным отсутствием зубов с применением съемных пластиночных протезов.

Цель исследования – оценка результативности стоматологического ортопедического лечения больных с полным отсутствием зубов с применением съемных пластиночных протезов с использованием интегральных качественно-оценочных показателей.

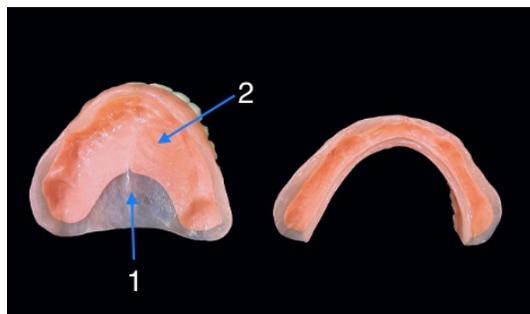
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью повышения качества ортопедического лечения пациентов с полным отсутствием зубов разработана конструкция полного съемного пластиночного протеза с комбинированным базисом и метод его изготовления, основанный на применении цифровых технологий (патент РФ на полезную модель RU 194083 «Комбинированный полный съемный протез» от 08.04.2019 г.). Предлагаемая конструкция (рис. 1) состоит из комбинированного базиса и искусственных зубов, базис протеза выполнен из акриловой пластмассы и введенного в нее каркаса из

композиционного материала, армированного стекловолокном. Важным преимуществом применения данной конструкции полного съёмного протеза являются высокие физико-механические характеристики, что позволяет снизить количество поломок и, как следствие, способствует увеличению срока службы протеза и повышению результативности ортопедического лечения.



а



б

Рис. 1. Комбинированные полные съёмные пластиночные протезы на верхнюю и нижнюю челюсть с каркасами из композиционного материала на основе стекловолокна:

а – с вестибулярной стороны; б – со стороны протезного ложа; 1 – пластмассовый базис; 2 – каркас из композиционного материала; 3 – искусственные зубы

Оценку результативности лечения пациентов с полным отсутствием зубов проводили в отдаленные сроки наблюдения при помощи качественно-оценочных показате-

лей (удостоверение на рационализаторское предложение № 2841 от 15.06.2022 «Интегральная оценка качества ортопедического лечения пациентов с полным отсутствием зубов»). Ортопедическое лечение пациентов основной группы ($n = 22$) проведено с использованием полных съёмных пластиночных протезов с комбинированным базисом из акриловой пластмассы, включающем каркас из композиционного материала, армированного стекловолокном. Пациентам группы сравнения ($n = 22$) изготовлены полные съёмные пластиночные протезы из акриловой пластмассы по традиционной технологии. В карту интегральной оценки качества ортопедического лечения введены показатели, отражающие результативность лечения: данные оценки жевательной эффективности полных съёмных пластиночных протезов (по методу В.Н. Трезубова, 2008 г.), показатели анкетирования по опроснику «ОНП-20-Ru» (по С.Д. Арутюнову, 2020 г.) и анкеты А.А. Радкевича и В.Г. Галонского. Также учитывали целостность конструкций и количество их коррекций после фиксации. Качественно оценочные показатели подразделялись: на хорошие (++) , удовлетворительные (+) , неудовлетворительные (-) . Хороший результат лечения признавался при достижении следующих критериев: комфортные ощущения больного при пользовании конструкцией (показатель адаптации более 80 %); жевательная эффективность более 70 %; сохранение целостности протеза; от одной до 3 коррекций конструкции после фиксации в полости рта; показатель качества жизни на «хорошем» уровне (0–20 баллов). Удовлетворительными считали следующие результаты: удовлетворительные субъективные ощущения больного при пользовании конструкцией (показатель адаптации от 60 до 80 %); сохранение целостности протеза; показатели жевательной эффективности от 60 до 70 %; 4–5 кор-

рекции замещающей конструкции после фиксации в полости рта; показатель качества жизни на «удовлетворительном уровне» (41–60 баллов). Результат ортопедического лечения оценивался как неудовлетворительный в случае, если выявленные параметры не соответствовали вышеперечисленным критериям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Коллективом авторов (Н.Б. Асташина, Ю.Н. Митрущенко, А.А. Бажин, Е.П. Рогожникова, С.В. Казаков) разработана конструкция комбинированного полного съемного протеза [18], состоящего из пластмассового базиса, имеющего внутреннюю и наружную части, между которыми введен каркас, выполненный из композиционного материала. Каркас имеет поперечное сечение 0,7–1,0 мм; располагается по типу «сэндвича», отступая от границ акрилового базиса верхней и нижней челюсти на 2–3 мм; перекрывая альвеолярный отросток в проекции всех зубов. Технология изготовления полного съемного пластиночного протеза с каркасом, выполненным из композиционного материала на основе стекловолокна, состоит из следующих этапов: получение анатомических (рабочего и вспомогательного) оттисков и гипсовых моделей. Изготовление индивидуальной оттисковой ложки; снятие функционального рабочего оттиска; отливка рабочей модели из супергипса. Формирование восковых базисов с прикусными шаблонами. Определение центрального соотношения челюстей. На данном этапе возможно применение разных типов артикуляторов. Нами использовались артикуляторы фирмы Amann Girrbach Artex CR. Следующим этапом работы является изготовление каркаса полного съемного пластиночного протеза. На этом этапе лабораторным сканером (напри-

мер, Dentsply Sirona Ineos X5) производится сканирование модели, при помощи программы Exocad осуществляется моделирование каркаса и методом компьютерного фрезерования на фрезерной установке (Imes icore 250i) фрезеруется каркас из композиционного материала, армированного стекловолокном (рис. 2).

Каркас устанавливают на восковую внутреннюю часть базиса, расположенную на рабочей гипсовой модели. Поверх каркаса формируют наружную часть базиса из воска и приступают к постановке искусственных зубов.



а



б

Рис. 2. Отфрезерованные каркасы для комбинированных полных съемных пластиночных протезов из композиционного материала *Trinia*: а – блок *Trinia Disc Pink* с полученными каркасами; б – обработанные каркасы, установленные на модели верхней и нижней челюсти



Рис. 3. Полные съемные пластиночные протезы с комбинированным базисом из композиционного материала на основе стекловолокна в полости рта пациента

На следующем клиническом этапе в полости рта пациента проводят проверку восковой репродукции протеза с введенным каркасом. Замену воска на пластмассу осуществляют по традиционной технологии, после чего конструкцию протеза извлекают, шлифуют, полируют.

Финальным этапом являются: припасовывание и фиксация протеза в полости рта пациента; коррекция окклюзионных взаимоотношений; наложение конструкции; проведение последующих коррекций на этапе адаптации пациента к конструкции полного съемного пластиночного протеза с комбинированным базисом (рис. 3).

Результативность проведенного лечения пациентов при помощи полных съемных пластиночных протезов определялась через 12 месяцев наблюдения по критериям интегральной оценки качества. Проведено

социологическое исследование для оценки показателя адаптации и качества жизни, а также клинические методы обследования, направленные на оценку жевательной эффективности и визуального осмотра конструкции на предмет нарушения ее целостности (таблица).

В результате анализа показателей интегральной оценки качества проведенного ортопедического лечения пациенты основной группы и группы сравнения имели схожий оценочный показатель «хорошо» по большинству критериев. Оценочный показатель «хорошо» для критерия адаптации был определен у 16 пациентов основной группы (72,73 %) и 14 человек в группе сравнения (63,64 %), для критерия жевательной эффективности – у 15 пациентов основной группы (68,18 %) и 17 человек в группе сравнения (77,27 %), для критерия коррекции конструкции – у 14 пациентов основной группы (63,64 %) и 16 человек в группе сравнения (72,73 %), для критерия качества жизни – у 17 пациентов основной группы (77,27 %) и 13 человек в группе сравнения (59,09 %), что схоже с данными по критерию адаптации.

По результатам оценочных показателей, характерных для критерия целостности протеза, наблюдаются отличия в группах. У всех пациентов основной группы исследования через 12 месяцев наблюдения визуально определялась целостность конструкции, у 2 человек в группе сравнения (9,09 %) в толще

Количество пациентов, получивших оценочный показатель в зависимости от критерия оценки

Критерии	Группа пациентов					
	основная			сравнения		
Оценочный показатель	Хорошо	Удовлетворительно	Неудовлетворительно	Хорошо	Удовлетворительно	Неудовлетворительно
Показатель адаптации	16	6	0	14	8	0
Жевательная эффективность	15	7	0	17	5	0
Целостность протеза	22	0	0	20	0	2
Коррекции конструкции	14	8	0	16	6	0
ОНП-20	17	5	0	13	9	0

базиса полного съёмного пластиночного протеза обнаружено нарушение целостности в виде трещин в области фронтальной группы зубов: длина трещины на одном протезе составляла 3 мм на другом – 6 мм.

Выводы

Таким образом, в результате клинических исследований было установлено, что на показатель интегральной оценки качества проведенного ортопедического лечения вид конструкции полного съёмного пластиночного протеза значительным образом не влияет, за исключением критерия целостности протеза. Приведенные оценочные показатели позволяют объективно проанализировать результаты ортопедического лечения, что является важным аспектом при определении качества проведённого лечения.

Полученные клинические результаты подтверждают данные ранее проведенных исследований и совпадают со сведениями источников литературы [19; 20] о физико-механических свойствах применяемых материалов как в основной, так и в группе сравнения. Введение композиционного материала на основе стекловолокна в конструкцию комбинированного протеза обеспечивает повышение прочности базиса протеза и улучшение эксплуатационных характеристик конструкции. Использование CAD/CAM-технологий обеспечивает возможность применения высокопрочных композитных материалов, дает достаточную точность при изготовлении каркаса комбинированного полного съёмного пластиночного протеза. За счет удовлетворительных физико-механических свойств применение разработанной конструкции способствует прогнозируемому увеличению долговечности протезов сроком эксплуатации до 5 лет, повышая тем самым уровень качества жизни в процессе стоматологического ортопедиче-

ского лечения больных с полным отсутствием зубов. Показанием к применению разработанной конструкции комбинированного съёмного пластиночного протеза является полное отсутствие зубов на верхней и нижней челюсти, особенно при сложных клинических условиях и анатомических особенностях протезного ложа в виде высокой и неравномерной степени атрофии альвеолярных частей верхней и нижней челюсти, а также изготовлении конструкции в ближайшие сроки после удаления зубов.

Библиографический список

1. Лебеденко И.Ю., Каливрадзян Э.С., Ибрагимов Т.И., Брагин Е.М. Протезирование при полном отсутствии зубов (руководство по ортопедической стоматологии). Международный журнал экспериментального образования 2011; 9: 17–18.
2. Рединов И.С., Метелица С.И., Страх О.О. Повышение эффективности повторного лечения пациентов при полном отсутствии зубов на нижней челюсти. Фундаментальные исследования 2014; 10–2: 356–359.
3. Albajj M.N. et al. Determination of occlusal vertical dimension for complete dentures patients: an updated review. Journal of oral rehabilitation 2017; 44 (11): 896–907.
4. Арутюнов С.Д. Клиническое применение усовершенствованной методики реставрации съёмных пластиночных зубных протезов после поломки. Современные проблемы науки и образования 2016; 1: 26–26.
5. Берлов А.В., Николаева И.Ю. Реабилитация съёмными протезами стоматологических пациентов при полной и частичной адентии зубов. Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири 2015; 4.
6. Рубникович С.П., Грищенко А.С. Психологический профиль стоматологических пациентов при протезировании традиционными полными съёмными протезами и

съемными протезами с опорой на дентальные имплантаты. *Стоматолог* 2019; 1: 71–76.

7. Russo L.L., Salamini A. Removable complete digital dentures: A workflow that integrates open technologies. *The journal of prosthetic dentistry* 2018; 119 (5): 727–732.

8. Zmudzki J., Chladek G., Kasperski J. Biomechanical factors related to occlusal load transfer in removable complete dentures. *Bio-mechanics and modeling in mechanobiology* 2015; 14 (4): 679–691.

9. Каливрадзян Э.С., Брагин Е.А., Жолудев С.Е. Руководство по стоматологическому материаловедению. М.: Изд. МИА 2013; 88.

10. Шутурминский В.Г. Результаты сравнительных исследований физико-механических свойств полипропиленовых и акриловых пластмасс. *Инновации в стоматологии* 2015; 1 (7).

11. Dur S. et al. An optimally solving dentistry internal purity in heat polymerized acrylic resin with different polymerization methods. *Systematic Reviews in Pharmacy* 2020; 11 (3): 974–980.

12. Yakovishin L.A., Tkachenko E.V. Composite materials based on dental acrylic plastic and chitosan. *Chimica Techno Acta* 2021; 8 (4): 20218413.

13. Петрикас О.А., Трапезников Д.В., Маслов А.Н., Петрикас И.В. Изучение прочности на изгиб акриловых и бис-акриловых материалов для провизорных протезов после их починки. *Проблемы стоматологии* 2018; 14 (2).

14. Острогалов Д.Ф. Методика изготовления упрочненного базиса съемных пластиночных протезов. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії* 2018; 8 (3 (23)).

15. Шулятникова О.А., Рогожников Г.И., Порозова С.Е., Грідина В.О. Пат. РФ на изобретение № RU2631050 С от 08.11.2016. Способ изготовления армированного базиса съемного протеза. М., 2017.

16. Dobrzański L.A. et al. Metallic skeletons as reinforcement of new composite materials applied in orthopaedics and dentistry. *Archives of Materials Science and Engineering* 2018; 92 (2): 53–85.

17. Scribante A., Vallittu P.K., M. Özcan. Fiber-reinforced composites for dental applications. *BioMed Research International* 2018; 2018.

18. Асташина Н.Б., Митрущенко Ю.Н., Бажин А.А. Пат. РФ на полезную модель RU 194083 от 08.04.2019 г. Комбинированный полный съемный протез. М., 2019.

19. Афанасьева В.В., Арутюнов С.Д., Муслев С.А. Расчет модуля упругости соединительного слоя слоистой системы, моделирующей пластинчатый зубной протез после починки. *Актуальные проблемы и достижения в медицине* 2015; 162–166.

20. Абакаров С.И., Алимский А.В., Антоник М.М., Арутюнов А.С. Ортопедическая стоматология: национальное руководство в двух томах, второе издание. М.: ГЭОТАР-Медиа 2022; 520.

REFERENCES

1. Lebedenko I.Yu., Kalivradzhiyan E.S., Ibragimov T.I., Bragin E.M. Prosthetics in the complete absence of teeth (rukovodstvo po ortopedicheskoy stomatologii). *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* 2011; 9: 17–18 (in Russian).

2. Redinov I.S., Metelitsa S.I., Strakb O.O. Improving the effectiveness of repeated treatment of patients with complete absence of teeth on the lower jaw. *Fundamental'nye issledovaniya* 2014; 10–2: 356–359 (in Russian).

3. Albajj M.N. et al. Determination of occlusal vertical dimension for complete dentures patients: an updated review. *Journal of oral rehabilitation* 2017; 44 (11): 896–907.

4. Arutyunov S.D. Clinical application of the improved technique of restoration of removable plate dentures after breakage. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2016; 1: 26–26 (in Russian).

5. Berlov A.V., Nikolaeva I.Yu. Rehabilitation with removable dentures of dental patients with complete and partial dental adentia. *Vestnik po pedagogike i psikhologii Yuzhnoy Sibiri* 2015; 4 (in Russian).

6. Rubnikovich S.P., Grishchenkov A.S. Psychological profile of dental patients during prosthetics with traditional full removable dentures and removable dentures based on dental implants. *Stomatolog* 2019; 1: 71–76 (in Russian).
7. Russo L.L., Salamini A. Removable complete digital dentures: A workflow that integrates open technologies. *The journal of prosthetic dentistry* 2018; 119 (5): 727–732.
8. Zmudzki J., Chladek G., Kasperski J. Biomechanical factors related to occlusal load transfer in removable complete dentures. *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 2015; 14 (4): 679–691.
9. Kalivradzhiyan E.S., Bragin E.A., Zholudev S.E. Rukovodstvo po stomatologicheskomu materialovedeniyu. Moscow, Izd. MIA 2013; 88 (in Russian).
10. Shuturminskiy V.G. Results of comparative studies of physical and mechanical properties of polypropylene and acrylic plastics. *Innovatsii v stomatologii* 2015; 1 (7) (in Russian).
11. Dur S. et al. An optimally solving dentistry internal purity in heat polymerized acrylic resin with different polymerization methods. *Systematic Reviews in Pharmacy* 2020; 11 (3): 974–980.
12. Yakovishin L.A., Tkachenko E.V. Composite materials based on dental acrylic plastic and chitosan. *Chimica Techno Acta* 2021; 8 (4): 20218413.
13. Petrikas O.A., Trapeznikov D.V., Maslov A.N., Petrikas I.V. Study of the bending strength of acrylic and bis-acrylic materials for prosthetic devices after their repair. *Problemy stomatologii* 2018; 14 (2) (in Russian).
14. Ostrogolov D.F. The method of manufacturing the reinforced base of removable plate prostheses. *Aktual'ni problemi suchasnoi meditsini: Visnik ukraïns'koï medichnoi stomatologichnoi akademii* 2018; 8 (3 (23)) (in Russian).
15. Shulyatnikova O.A., Rogozhnikov G.I., Porozova S.E., Gridina V.O. Pat. RF na izobretenie № RU2631050 S ot 08.11.2016. Method of manufacturing the reinforced base of a removable prosthesis. Moscow, 2017 (in Russian).
16. Dobrzański L.A. et al. Metallic skeletons as reinforcement of new composite materials applied in orthopaedics and dentistry. *Archives of Materials Science and Engineering* 2018; 92 (2): 53–85.
17. Scribante A., Vallittu P.K., Özcan M. Fiber-reinforced composites for dental applications. *BioMed Research International* 2018; 2018.
18. Astashina N.B., Mitrushevnikov Yu.N., Bazhin A.A. Pat. RF na poleznuyu model' RU 194083 ot 08.04.2019 g. Combined full removable prosthesis. Moscow, 2019 (in Russian).
19. Afanas'eva V.V., Arutyunov S.D., Muslov S.A. Calculation of the elastic modulus of the connecting layer of a layered system modeling a lamellar denture after repair. *Aktual'nye problemy i dostizheniya v meditsine* 2015; 162–166 (in Russian).
20. Abakarov S.I., Alimskiy A.V., Antonik M.M., Arutyunov A.S. Ortopedicheskaya stomatologiya: natsional'noe rukovodstvo v dvukh tomakh, vtoroe izdanie. Moscow: GEOTAR-Media 2022; 520 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 02.02.2023

Одобрена: 10.02.2023

Принята к публикации: 11.02.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Оценка качества ортопедического лечения пациентов с полным отсутствием зубов / А.А. Бажин, С.В. Казаков, О.Н. Урсакий, А.В. Старкова, Н.Б. Асташина // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 108–116. DOI: 10.17816/pmj401108-116

Please cite this article in English as: Bazhin A.A., Kazakov S.V., Ursaky O.N., Starkova A.V., Astashina N.B. Assessment of orthopedic treatment quality in patients with complete absence of teeth. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 108-116. DOI: 10.17816/pmj401108-116

Научная статья

УДК 616-057

DOI: 10.17816/pmj401117-128

АЛГОРИТМЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ПОДЗЕМНЫХ ГОРНОРАБОЧИХ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

*Н.Н. Малютина, Н.С. Сединина, С.В. Парамонова**

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

PSYCHOLOGICAL SUPPORT ALGORITHMS FOR UNDERGROUND MINERS TO ASSESS HYPERTENSION DEVELOPMENT RISK

*N.N. Malyutina, N.S. Sedinina, S.V. Paramonova**

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучить психовегетативный статус подземных горнорабочих и сформировать алгоритмы психологического сопровождения для выявления риска развития гипертонической болезни. Гипертоническая болезнь занимает ведущее место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний, определение риска ее развития представляет особое профилактическое значение для профессионального долголетия. Изучение психовегетативного статуса для выявления риска данной патологии соответствует современным диагностическим подходам в рамках производственных корпоративных программ.

Материалы и методы. Обследовано 109 мужчин – подземных горнорабочих предприятия по добыче хромовой руды. Пациенты разделены на две группы: основная – 60 мужчин, работающих в подземных условиях, труд которых квалифицирован как «вредный» (класс 3.3–3.4); группа сравнения – 49 мужчин, осуществляющих наземные работы, условия которых отнесены к классу 3.2. Основная группа была разделена на две подгруппы: I – работники моложе 45 лет ($n = 20$, возраст $38,45 \pm 2,95$ г.), II – старше 45 лет ($n = 40$, возраст $50,90 \pm 1,46$ г.); соответственно разделена группа сравнения (23 работника, возраст $38,0 \pm 2,8$ г., стаж – $9,3 \pm 1,5$ г.; группа сравнения <45 лет; и 26 работников, возраст – $49,2 \pm 2,1$ г., стаж – $24,0 \pm 1,8$ г.; группа сравнения >45 лет). Использован комплекс методов исследова-

© Малютина Н.Н., Сединина Н.С., Парамонова С.В., 2023

тел. +7 919 484 28 51

e-mail: sereniti90@gmail.com

[Малютина Н.Н. – заведующая кафедрой факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики, доктор медицинских наук, профессор, SPIN-код: 9767-7035; ORCID ID: 0000-0002-3475-2505; Сединина Н.С. – заведующая кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии, доктор медицинских наук; Парамонова С.В. (*контактное лицо) – ассистент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии].

© Malyutina N.N., Sedinina N.S., Paramonova S.V., 2023

tel. +7 919 484 28 51

e-mail: sereniti90@gmail.com

[Malyutina N.N. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy №2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, SPIN-код: 9767-7035; ORCID ID: 0000-0002-3475-2505; Sedinina N.S. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology; Paramonova S.V. (*contact person) – Assistant of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology].

ния: аналитический (анализ карт специальной оценки условий труда, социодемографических анкет), психофизиологический, функциональной и клинико-лабораторной диагностики, математической статистики (ROC-анализ, многофакторная логистическая регрессия).

Результаты. В двух подгруппах выделены два фенотипа, причем в I имеется корреляция психоvegetативных показателей с возрастом и стажем, а во II – отрицательная корреляция. Доказано, что в зависимости от возраста происходит трансформация психологически реализуемого адаптационного фенотипа в психосоматический.

Выводы. Диагностика трансформации фенотипа легла в основу разработанных алгоритмов психологического сопровождения, что позволяет оценивать риск развития гипертонической болезни.

Ключевые слова. Психоvegetативный статус, подземная работа, функциональные изменения, психоvegetативный фенотип, гипертоническая болезнь, психосоциальные факторы, алгоритм, риск развития.

Objective. To study the psychovegetative status of underground miners and form psychological support algorithms to identify the risk for developing hypertension. Hypertension occupies a leading place in the structure of cardiovascular diseases, and determining the risk of its development is of great preventive importance for professional longevity. The study of the psychovegetative status to identify the risk of this pathology corresponds to modern diagnostic approaches within the framework of industrial corporate programs.

Materials and methods. There were examined 109 male underground miners of the enterprise for the extraction of chromium ore. The patients were divided into two groups: the main group – 60 men working in underground conditions, whose work is classified as "harmful" (class 3.3–3.4); the comparison group – 49 men engaged in ground works, the conditions of which are classified as class 3.2. The main group was divided into two subgroups: I – workers under 45 years old ($n = 20$, age 38.45 ± 2.95 years), II – over 45 years old ($n = 40$, age 50.90 ± 1.46 years.); the comparison group was divided accordingly (23 employees, aged 38.0 ± 2.8 years, experience – 9.3 ± 1.5 years; comparison group <45 years and 26 employees, aged 49.2 ± 2.1 years, experience – 24.0 ± 1.8 years; comparison group >45 years). A complex of research methods was used: analytical (analysis of special assessment cards of working conditions, sociodemographic questionnaires), psychophysiological, functional and clinical and laboratory diagnostics, mathematical statistics (ROC analysis, multivariate logistic regression).

Results. In two subgroups, two phenotypes were identified; in group I, there was a correlation of psychovegetative indicators with age and experience, and in group II – a negative correlation. It has been proved that, depending on age, the psychologically realized adaptive phenotype is transformed into a psychosomatic one.

Conclusions. Diagnostics of phenotype transformation formed the basis of the developed algorithms for psychological support, which makes it possible to assess the risk for developing arterial hypertension.

Keywords. Psychovegetative status, underground work, functional changes, psychovegetative phenotype, hypertension, psychosocial factors, algorithm, risk of development.

ВВЕДЕНИЕ

Вредные факторы производства, интенсификация трудового процесса приводят к повышению напряженности труда, особенно в опасных профессиях [1]. Возросла необходимость более гибкой и своевременной психологической адаптации работников, которая изменяется с возрастом и стажем. Особое значение приобретает нарастающее влияние психосоциальных факторов, существенно меняющих структуру психоvegetативного статуса работников, вызывая повы-

шение тревожности, что приводит к дистресс-реакции [2–5]. Данный процесс усугубляется интенсивностью, повторяемостью, однотипностью и длительностью воздействия психологических переживаний с увеличением стажа [6]. Работники интенсивного труда находятся в психотравмирующей ситуации в связи с высокой опасностью производства, риском травматизации и инвалидизации, ответственностью за свою жизнь и жизнь коллег. Сменный характер работы вырабатывает цикличное напряжение системы психологической адаптации.

С увеличением стажа адаптационные психологические функции истощаются с формированием патологического варианта психологического реагирования [7] с утратой компенсирующей функции. Психовегетативное напряжение начинает реализовываться в соматических функциональных нарушениях [8; 9], а в последующем приводит к увеличению доли психосоматической патологии среди работников интенсивного труда, особенно к нейроэндокринному дисбалансу, артериальной гипертензии [10; 11].

Актуален анализ психовегетативного состояния работников [12]. Комплекс мероприятий, составляющих профилактические и периодические медицинские осмотры (ПМО) данного контингента определяется многочисленными правовыми актами: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.01.2021 № 29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры»; Федеральный закон Российской Федерации от 21/11/2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также стандартами порядка оказания медицинской помощи, федеральными клиническими рекомендациями. В том числе работник обязан проходить обязательное психиатрическое освидетельствование с учетом положений Закона РФ от 2 июля 1992 г. № 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании», а также Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.05.2022

№ 342н «Об утверждении порядка прохождения обязательного психиатрического освидетельствования работниками, осуществляющими отдельные виды деятельности, его периодичности, а также видов деятельности, при осуществлении которых проводится психиатрическое освидетельствование» [13]. В последнем нормативно-правовом акте не приведен Перечень медицинских психиатрических противопоказаний для осуществления отдельных видов профессиональной деятельности и деятельности, связанной с источником повышенной опасности, однако указано, что освидетельствование проходят работники, осуществляющие отдельные виды деятельности, перечисленные в приложении № 2 к приказу. Поэтому нет необходимости направлять работника на медицинский осмотр только по факту наличия вредных факторов на рабочем месте. Это является отражением риск-ориентированного подхода, так как психиатрическое освидетельствование должно быть организовано вне зависимости от класса условий труда, если работник выполняет указанные в новом порядке виды деятельности. Риск-ориентированный подход является существенной частью профилактического здравоохранения, которое «становится действительно авангардом медицины» «в деле предупреждения инфекционных и массовых неинфекционных заболеваний», по словам доктора медицинских наук, академика РАН Г.Г. Онищенко [14].

В функции психиатра на ПМО входит установление психиатрических противопоказаний к осуществлению профессиональной деятельности. Однако, с учетом вышеуказанной значимости психологической адаптации при формировании психосоматической патологии, для повышения качества оказания медицинской помощи целесообразно расширение спектра психиатрического и психологического обследования для

подробного изучения психовегетативного статуса работников.

Для формирования батареи методик исследования, а затем анализа взаимоотношений психических функций с возрастом, стажем, функциональными и органическими проявлениями соматической патологии с оценкой связи психовегетативного статуса с актуальным состоянием здоровья психиатр должен обладать сведениями о структуре и выраженности соматической патологии работников. Таким образом, будут сформированы клиничко-психовегетативные фенотипы работников различных опасных профессий, которые позволят расширить возможности профилактики, ранней диагностики соматической патологии и будут способствовать формированию групп риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 60 мужчин, выполняющих подземные работы (основная группа, $n = 60$, возраст – $46,8 \pm 2,0$ г., стаж – $22,0 \pm 2,4$ г.); и 49 работников наземных профессий (группа сравнения, $n = 49$), мужчин (возраст – $43,6 \pm 3,8$ г., стаж – $16,6 \pm 1,6$ г.), при наличии информированного согласия работников обеих групп. Работники основной группы разделены на две подгруппы с использованием возрастной классификации Всемирной организации здравоохранения. Подгруппа I ($n = 20$) представлена работниками в возрасте $38,45 \pm 2,95$ г., со стажем – $12,7 \pm 3,0$ г. в основной профессии; подгруппа II ($n = 40$) – в возрасте $50,90 \pm 1,46$ г., со стажем в основной профессии – $26,7 \pm 1,9$ г. Из группы сравнения сформированы две подгруппы: 23 работника в возрасте $38,0 \pm 2,8$ г., стаж – $9,3 \pm 1,5$ г. (подгруппа сравнения < 45 лет); и 26 работников в возрасте $49,2 \pm 2,1$ г., стаж – $24,0 \pm 1,8$ г. (подгруппа сравнения > 45 лет).

Согласно анализу специальной оценки условий труда, уровень эквивалентного шума на рабочих местах работников основной группы составлял: $65,3-70,9$ дБ – $108,2-114,9$ дБ (класс 3.4). Уровень локальной вибрации на рабочих местах достигал 135 дБ, а общей – 127 дБ (класс 3.3). Отмечалась пониженная температура воздуха (9°C – класс 3.3). Физическая нагрузка и нахождение в фиксированной позе позволили отнести условия труда к классу 3.3. Содержание хрома на рабочих местах не превышало $0,002-0,012$ мг/м³ (ПДУ – $1,0$ мг/м³) (класс 1). Общая оценка условий труда квалифицировалась как 3.4. Гигиеническая оценка условий труда группы сравнения имела общую оценку 3.2, особое значение имели шум на рабочих местах и физический труд. При проведении ПМО у работников диагностировано повышение артериального давления выше $140/90$ мм рт. ст. Для уточнения диагноза пациенты направлены в терапевтическое отделение ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора.

В результате стационарного обследования у 38 пациентов (63,3 %) основной группы установлен диагноз «Артериальная гипертензия (АГ) I ст.», все они входили в группу лиц старше 45 лет (II подгруппа).

Проведена оценка психовегетативной дисфункции с использованием батареи психофизиологических [15] тестов: «Определение нервно-психического напряжения Т. Немчина»; «Интегративный тест тревожности», проба Шульце – Горбова, опросник «Выраженность симптомов психовегетативного синдрома». Проведены следующие исследования: электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления (АД), ультразвуковое исследование сердца. Оценивались результаты общего и биохимического анализов крови (глюкоза, креати-

нин, АСТ, АЛТ, натрий, калий, мочевиная кислота сыворотки крови, липидный спектр, С-реактивный белок).

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel®2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) Stat2015. Отдельные расчёты проводились с помощью статистической программы MedCalc® 15.8Portable (© MedCalcSoftware, 1993–2014).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что все работники основной группы психиатром допущены к подземным работам. По электрокардиографии и электроэнцефалографии патологии не обнаружено, поражения органов-мишеней не установлено. «Вегето-сосудистая дистония» диагностирована 46 работникам (76,6%), показатели гомеостаза находились в пределах референсных значений. Суточное мониторирование АД в основной группе выявило среднее максимальное САД $141,2 \pm 13,1$ мм рт. ст., среднее максимальное ДАД $87 \pm 9,6$ мм рт. ст. Выделены факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: мужской пол, курение в на-

стоящее время – 38 (63%), и в прошлом – 22 (37%) работников; дислипидемия (общий холестерин – $5,52 \pm 0,15$ ммоль/л); семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте (< 55 лет для мужчин) – у 40 (67%) работников. При выписке диагноз «Гипертоническая болезнь (ГБ) I ст.» установлен у 63% работников основной группы, все они старше 45 лет. Психовегетативный статус описан в табл. 1.

В возрастном аспекте проанализированы корреляции функциональных показателей сердечно-сосудистой системы, крови и психовегетативных показателей, факта установления диагноза «ГБ». Установлена связь между преодолением возрастной границы 45 лет с увеличением толщины межжелудочковой перегородки, нервно-психическим напряжением, жалобами психовегетативного характера; а также между установлением диагноза «ГБ» и возрастом, стажем, систолическим АД, пульсовым АД, повышением мочевиной кислоты сыворотки крови.

Выделена картина адаптации психики работников основной группы к опасным условиям труда: снижение функции внимания, повышение тревожности, нервно-психического напряжения, повышение количества жалоб. Результаты обследования в подгруппах моложе 45 лет (I) и старше 45 лет (II) (табл. 2).

Таблица 1

Показатели психовегетативного статуса подземных горнорабочих в сравниваемых группах

Показатели психовегетативного статуса	Подземные горнорабочие ($n = 60$), $M \pm 2m$	Группа сравнения ($n = 49$), $M \pm 2m$
Истощение внимания, с	$69,72 \pm 6,03^*$	$40 \pm 1,80$
Индекс нервно-психического напряжения (НПН), баллы	$42,72 \pm 1,50^*$	$40,5 \pm 1,10$
Ситуативная тревожность, баллы	$1,92 \pm 0,40$	$1,91 \pm 0,38$
Личностная тревожность, баллы	$5,00 \pm 0,39^*$	$4,3 \pm 0,21$
Психовегетативные жалобы, баллы	$1,52 \pm 0,28^*$	$0,8 \pm 0,10$

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия с показателями группы сравнения.

Таблица 2

Результаты психофизиологического и клинического обследования в I и II подгруппах

Оцениваемые и изучаемые параметры	I подгруппа (<45 лет), n = 20	Подгруппа сравнения (<45 лет), n = 23	p	II подгруппа (> 45), n = 40	Подгруппа сравнения (> 45), n = 26	p
Демографические показатели						
Возраст, лет	38,45 ± 2,95	38,00 ± 2,75		50,90 ± 1,46	49,15 ± 1,50	
Стаж, лет	12,75 ± 3,02	9,30 ± 1,51		26,68 ± 1,99	23,92 ± 1,27	
Показатели психовегетативного статуса						
Внимание, с	67,20 ± 6,68*	36,39 ± 2,58	0,0001	70,98 ± 8,44*	39,15 ± 2,12	0,0000
Нервно-психическое напряжение, баллы	40,15 ± 1,53*	40,04 ± 1,83	0,0018	44,00 ± 2,01*	41,04 ± 1,48	0,0074
Жалобы вегетососудистого характера, баллы	1,05 ± 0,44*	0,65 ± 0,20	0,0017	1,75 ± 0,33*	0,92 ± 0,24	0,0002
Личностная тревожность, баллы	4,85 ± 0,61	4,22 ± 0,72	0,3015	5,08 ± 0,50*	4,23 ± 0,62	0,0423
Функциональные показатели ССС						
Систолическое АД, мм рт. ст.	128,45 ± 3,60	126,96 ± 2,90	0,4147	132,58 ± 2,51*	128,81 ± 2,21	0,0441
Пульсовое АД, мм рт. ст.	42,75 ± 2,52	44,43 ± 2,54	0,7326	47,88 ± 2,37	46,23 ± 2,30	0,1993
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,86 ± 0,10	0,84 ± 0,08	0,4465	1,02 ± 0,07*	0,86 ± 0,07	0,0032
Клинико-лабораторные показатели гомеостаза						
Индекс атерогенности	2,04 ± 0,32*	1,83 ± 0,16	0,0067	2,16 ± 0,16*	1,76 ± 0,20	0,0032
ЛПВП, ммоль/л	1,72 ± 0,18*	1,68 ± 0,08	0,0035	1,81 ± 0,10	1,77 ± 0,10	0,3264
АСТ, Е/л	16,20 ± 2,84*	12,52 ± 1,33	0,0292	14,85 ± 1,33*	12,35 ± 1,11	0,0061
СОЭ, мм/ч	8,15 ± 1,71*	5,74 ± 1,24	0,0283	9,48 ± 1,49*	6,31 ± 1,19	0,0056
Общий холестерин, ммоль/л	5,03 ± 0,41	4,73 ± 0,29	0,2111	5,77 ± 0,51*	4,81 ± 0,29	0,0021
Креатинин, мкмоль/л	69,10 ± 6,18	66,96 ± 4,98	0,5059	71,53 ± 6,37*	66,58 ± 4,67	0,0346
Калий сыворотки, ммоль/л	4,22 ± 0,22	4,10 ± 0,23	0,6669	4,48 ± 0,20*	4,03 ± 0,21	0,0048
Мочевая кислота сыворотки крови, мкмоль/л	300,45 ± 22,28	297,26 ± 22,03	0,8027	316,93 ± 17,19*	296,42 ± 19,43	0,0456
С-реактивный белок, мг/л	5,05 ± 1,17	4,18 ± 0,92	0,4560	7,23 ± 1,14*	4,23 ± 0,84	0,0001
Тромбоциты, 10 ⁹ /дм ³	231,30 ± 16,30	226,96 ± 14,76	0,8850	259,48 ± 17,19*	231,19 ± 13,18	0,0129

Примечание: * - $p < 0,05$ – статистически значимые различия с показателями группы сравнения.

В I подгруппе отмечено снижение функции внимания, выше уровень нервно-психического напряжения, больше количество жалоб психовегетативного характера без достоверных изменений уровня личностной и ситуативной тревожности, но с повышением систолического АД, индекса атерогенности, ЛПВП, АСТ, СОЭ.

Установлены следующие корреляционные значения психофизиологических показателей в I подгруппе: между возрастом и изменениями функции внимания ($r = 0,554$; $p = 0,011$); стажем и нервно-психическим напряжением ($r = 0,726$; $p = 0,0003$); стажем

и низким уровнем ситуативной тревожности ($r = 0,726$; $p = 0,0003$); низким уровнем нервно-психического напряжения и низкой ситуативной тревожностью ($r = 0,588$; $p = 0,006$); уровнем нервно-психического напряжения, а также количеством жалоб со стороны вегетативной нервной системы ($r = 0,645$; $p = 0,0021$), без корреляций с состоянием здоровья.

Таким образом, у работников I подгруппы выделен «адаптационный клинико-психовегетативный фенотип» в виде «психологически реализуемого адаптационного фенотипа», характеризующийся связью возраста и

стажа только с психовегетативными показателями. Во II подгруппе работников старше 45 лет установлено снижение функции внимания, повышение нервно-психического напряжения с симпатикотонией, больше жалоб психовегетативного характера (нарушение сна, сердцебиение, чувство тяжести в груди, дрожь, потливость, астения), выше уровень личностной тревожности, систолического АД, толщины межжелудочковой перегородки, индекса атерогенности, общего холестерина; концентрации С-реактивного белка, креатинина, калия в сыворотке крови, мочевой кислоты; количества тромбоцитов, СОЭ.

Установлено: отрицательная корреляция между возрастом и нервно-психическим напряжением ($r = -0,505$; $p = 0,0009$), ситуативной тревожностью ($r = -0,325$; $p = 0,026$), личностной тревожностью ($r = -0,482$; $p = 0,0016$); отрицательная корреляция между стажем и снижением функции внимания ($r = -0,394$; $p = 0,0119$), индексом нервно-психическим напряжением ($r = -0,343$; $p = 0,0303$), повышенной ситуативной тревожностью ($r = -0,352$; $p = 0,026$), повышенной личностной тревожностью ($r = -0,331$; $p = 0,037$); корреляция между количеством психовегетативных жалоб и индексом нервно-психического напряжения ($r = 0,472$; $p = 0,0021$), личностной тревожностью ($r = -0,567$; $p = 0,0001$); индексом атерогенности и толщиной межжелудочковой перегородки ($r = 0,556$; $p = 0,0002$); личностной тревожностью и повышением ЛПВП ($r = 0,4$; $p < 0,05$); возрастом и повышением креатинина ($r = 0,4$; $p < 0,05$), натрия в крови ($r = 0,4$; $p < 0,05$). У работников старше 45 лет с синдромом АГ качественно меняются взаимосвязи, формируется адаптационный клинкопсиховегетативный фенотип – *«психосоматически реализуемый адаптационный фенотип»*.

Разработано уравнение множественной регрессии (мультифакторная модель) для прогноза риска развития ГБ:

$$Y = -2,324 + 0,019 \times X_1 + 0,005 \times X_2 + 0,074 \times X_3 + 0,002 \times X_4 + 0,025 \times X_5,$$

где Y (округлённое до целого) – вероятность ГБ («0» – нет, «1» – есть), X_1 – возраст (годы), X_2 – стаж (годы), X_3 – жалобы вегетососудистого характера (количество из 5 по анкете), X_4 – мочевая кислота (мкмоль/л), X_5 – пульсовое АД (мм рт. ст.).

Установлена высокая эффективность модели (коэффициент множественной корреляции $R = 0,755$; доля влияния суммы входящих в модель факторов – $R^2 \cdot 100 = 57,1\%$), статистически значима (критерий $F = 14,4$; $p < 0,0001$), адекватна. У работников II подгруппы выделен психосоматический модуль: возраст > 44 лет, стаж > 15 лет, количество жалоб психовегетативного характера > 1 , повышение уровня мочевой кислоты сыворотки крови > 298 мкмоль/л, пульсовое давление > 41 мм рт. ст.; свидетельствующие о трансформации психовегетативной адаптации с формированием психосоматических нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы в виде синдрома АГ (патент на изобретение № 2020137973/14 от 18.11.2020).

Учитывая все вышеуказанное, особое значение приобретает изучение психовегетативного статуса подгруппы работников подземного труда в совокупности с сопоставлением данных функционального и клинко-лабораторного исследования. Предложенное психовегетативное обследование и описание психовегетативного статуса составляют основу психологического сопровождения. Для практического осуществления поставленных целей разработаны два алгоритма психологического сопровождения шахтеров в зависимости от возраста.

Для работников моложе 45 лет специалистам рекомендовано оценивать результаты интегративного теста тревожности, пробы с таблицей Шульце – Горбова, опросника «Выраженность симптомов психовегетативного

синдрома» и анкеты по оценке нервно-психического напряжения. При выявлении указанных в алгоритме (рис. 1) средних значений изучаемых показателей необходимо оценить уровень систолического артериального давления. При совокупности оцениваемых показателей, согласно алгоритму, у работников выделяется «психологически реализуемый адаптационный фенотип». Как установлено, психологические показатели данного феноти-

па не коррелируют с дисфункцией сердечно-сосудистой системы. Поэтому включение обследуемых в группу риска развития ГБ преждевременно. В отношении данной группы работников рекомендуется организация психологической разгрузки, консультирования и периодической диагностики производственными психологами на предприятии с целью предотвращения выраженной тревожности и нервно-психического напряжения.

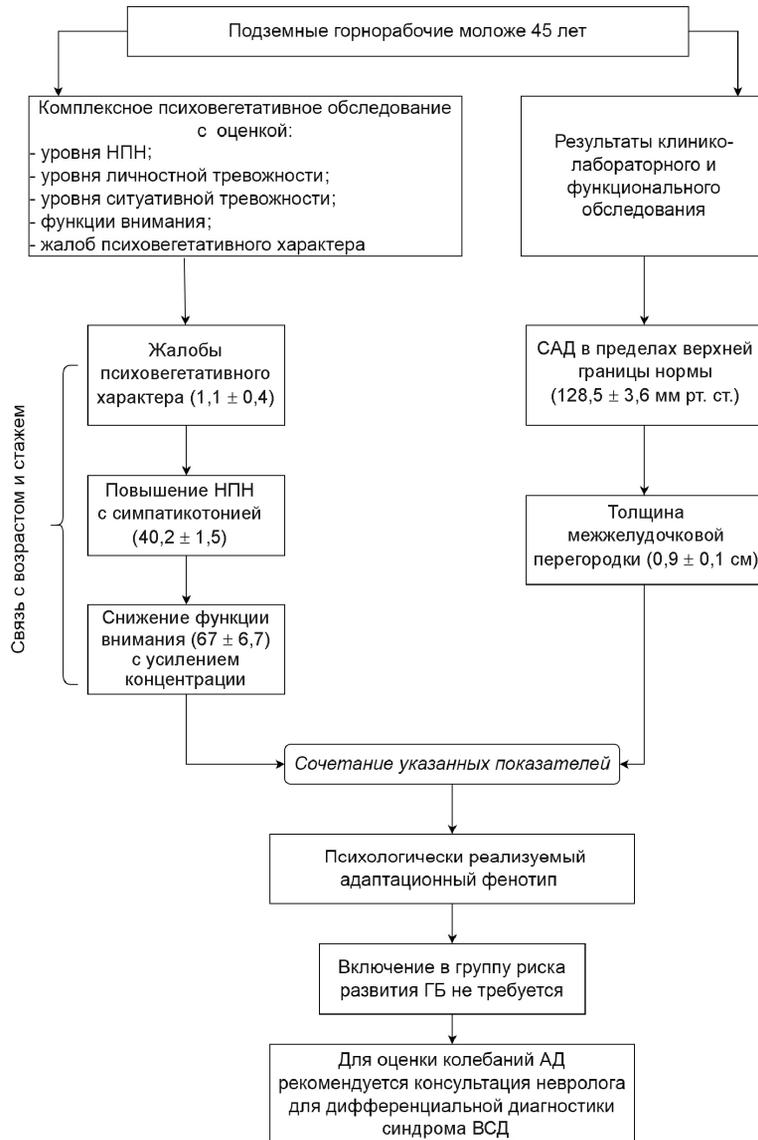


Рис. 1. Алгоритм психологического сопровождения работников моложе 45 лет

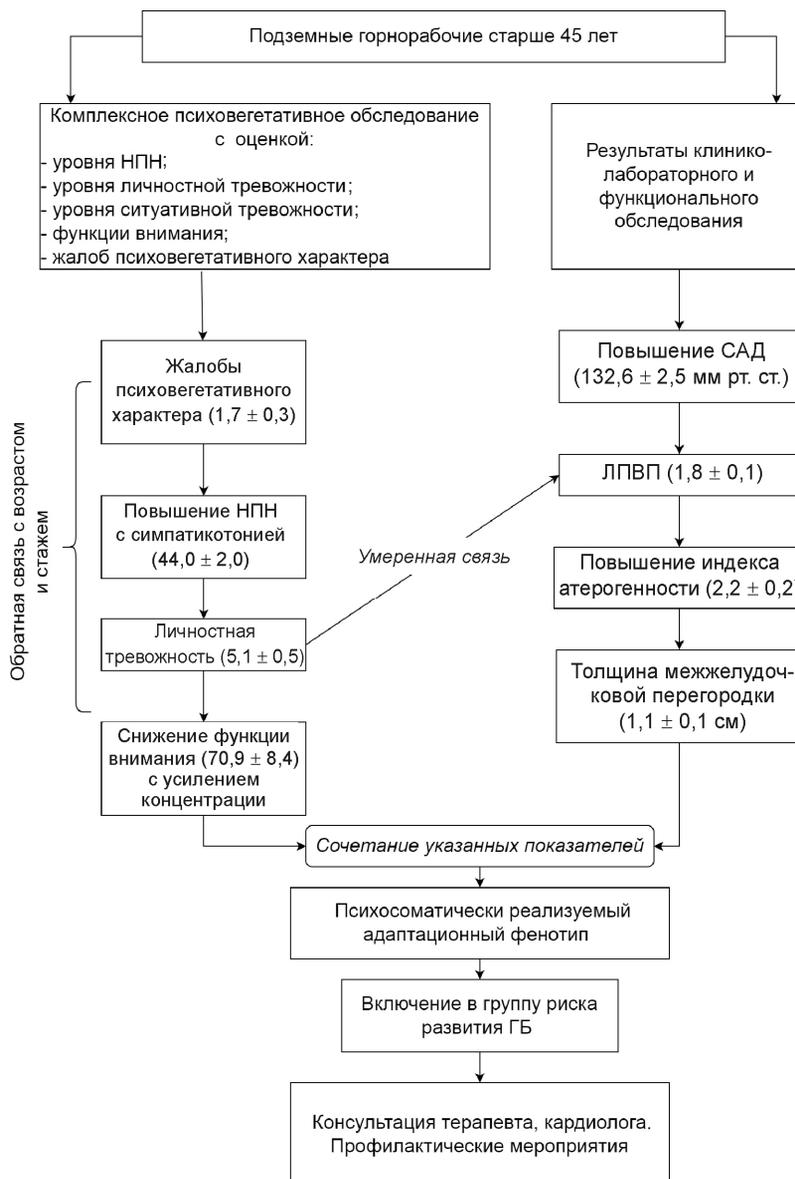


Рис. 2. Алгоритм психологического сопровождения работников старше 45 лет

Для работников старше 45 лет рекомендовано оценивать результаты интегративного теста тревожности, пробы с таблицей Шульце – Горбова, опросника «Выраженность симптомов психовегетативного синдрома» и анкеты по оценке нервно-психического напряжения. При выявлении указанных в алгоритме средних значений изучаемых показателей (рис. 2)

необходимо оценить уровень систолического артериального давления, толщину межжелудочковой перегородки, значения клинико-лабораторных показателей (индекса атерогенности, ЛПВП). При совокупности оцениваемых показателей, согласно алгоритму, выделяется «психосоматически реализуемый адаптационный фенотип».

Установлено, что психовегетативные показатели данного фенотипа имеют связь с дисфункцией сердечно-сосудистой системы. Кроме того, выделенные элементы психологического портрета имеют патогенетическую связь с развитием АГ [16–19], что доказывает целесообразность определения вида адаптационного психовегетативного фенотипа и психосоматического модуля для уточнения наличия риска развития ГБ. С этой целью представленные параметры психосоматического модуля сравниваются с результатами обследования работника: возраст > 44 лет, стаж > 15 лет, количество жалоб психовегетативного характера > 1, повышение уровня мочевой кислоты сыворотки крови > 298 мкмоль/л, пульсовое давление > 41 мм рт. ст. – для решения вопроса о включении в группу риска.

ВЫВОДЫ

Изучение психовегетативного статуса подземных горнорабочих согласно алгоритмам психологического сопровождения позволяет установить риск развития гипертонической болезни и осуществить риск-ориентированный подход к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний работников опасного труда.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федина И.Н. Профессиональная и общая заболеваемость рабочих горнодобывающих предприятий. Материалы III Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России» (раздел «Здоровье нации и здравоохранение»). Под ред. Г.Г. Онищенко, А.И. Потапова. М. 2007; 127–129.
2. Romasenko L.V., Makhov V.M., Chibkova N.V. Functional (psychosomatic) disorders in general medical practice. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2019; 11 (3): 69–73.
3. Кузьмина С.В., Гаритова Р.В., Яхин К.К. Особенности формирования психической дезадаптации у работников производства порохов. *Пермский медицинский журнал* 2020; 37 (6): 111–122.
4. Van Dijk M.R., Utens E.M., Dulfer K., Al-Quezweny M.N., van Geuns R.J., Daemen J., van Domburg R.T. Depression and anxiety symptoms as predictors of mortality in PCI patients at 10 years of follow-up. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23 (5): 552–558.
5. Кулжыбаев Г.А., Исмаилова А.А. Оценка психологического статуса горнорабочих, подвергающихся воздействию шумовой нагрузки. *Гигиена и санитария* 2003; 4: 98–105.
6. Мalyutina Н.Н., Сединин А.Л., Лузина С.В., Сединина Н.С. Особенности эмоционального состояния работников железнодорожного транспорта. *Health and Education Millenium* 2017; 19 (7): 97–98.
7. Malyutina N.N., Paramonova S.V. Psychovegetative markers of arterial hypertension syndrome in miners. *Safety and Health at Work* 2022; 13 (Suppl.): S98.
8. Jood K., Karlsson N., Medin J., Pessab-Rasmussen H., Wester P., Ekberg K. The psychosocial work environment is associated with risk of stroke at working age. *Scand J Work Environ Health* 2017; 43 (4): 367–374.
9. Фатхутдинова Л.М., Леонтьева Е.А. Мониторинг рабочего стресса как составная часть системы управления охраной труда. *Медицина труда и промышленная экология* 2018; (1): 28–32. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-1-28-32
10. Backe E.M., Seidler A., Latza U., Rossnagel K., Schumann B. The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health* 2012; 85 (1): 67.
11. Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Захаренков В.В., Шавцова Г.М., Матвеева О.В., Попова Е.В., Панева Н.Я., Евсеева Н.А., Па-

нев Р.Н. Частота заболеваний сердечно-сосудистой системы у работников угольной промышленности. Медицина труда и промышленная экология 2016; 5: 16–20.

12. Бухтияров И.В., Матюхин В.В., Рубцов М.Ю. Профессиональный стресс в свете реализации глобального плана действий по здоровью работающих. Международный научно-исследовательский журнал 2016; 3 (45): 53–55.

13. Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 января 2020 г. № 8. Гарант: информационно-правовой портал, available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73421912/>.

14. Сто лет со дня основания: Онищенко поздравил с юбилейной датой сотрудников Роспотребнадзора, available at: https://riafan.ru/23634549-sto_let_so_dnya_osnovaniya_onischenko_pozdravil_s_yubileinoi_datoi_sotrudnikov_rosпотреbnadzora

15. Sin N.L., Kumar A.D., Gebi A.K., Whoolley M.A. Direction of Association Between Depressive Symptoms and Lifestyle Behaviors in Patients with Coronary Heart Disease: the Heart and Soul Study. *Ann Behav Med.* 2016; 50 (4): 523–32.

16. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020; 25 (3): 3786.

17. Громова Е.А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). Сибирский медицинский журнал 2012; 27 (2): 22–29.

18. Ораева Б.Н., Атаев О.Г., Коротенко Т.И. Пульсовое давление как предиктор формирования гипертензии. Научный результат. Серия Медицина и фармация 2015; 1 (3): 50–54.

19. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Остроумова Т.М. Пульсовое артериальное давление и когнитивные нарушения. Российский кардиологический журнал 2021; 26 (1): 4317.

REFERENCES

1. Fedina I.N. Occupational and general morbidity of workers in mining enterprises. Proceedings of the III All-Russian Forum "Health of the Nation – the Basis for the Prosperity of Russia" (section "Health of the Nation and Health Care"). Ed. G.G. Onishchenko, A.I. Potapov. Moscow 2007; 127–129 (in Russian).

2. Romasenko L.V., Makhov V.M., Chichkova N.V. Functional (psychosomatic) disorders in general medical practice. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2019; 11 (3): 69–73.

3. Kuzmina S.V., Garipova R.V., Yakbin K.K. Features of the formation of mental maladjustment among workers in the production of gunpowder. *Perm Medical Journal* 2020; 37 (6): 111–122 (in Russian).

4. Van Dijk M.R., Utens E.M., Dulfer K., Al-Qezweny M.N., van Geuns R.J., Daemen J., van Domburg R.T. Depression and anxiety symptoms as predictors of mortality in PCI patients at 10 years of follow-up. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23 (5): 552–8.

5. Kulkybaev G.A., Ismailova A.A. Evaluation of the psychological status of miners exposed to noise load. *Hygiene and sanitation* 2003; 4: 98–105 (in Russian).

6. Malyutina N.N., Sedinin A.L., Luzina S.V., Sedinina N.S. Features of the emotional state of railway workers. *Health and Education Millennium* 2017; 19 (7): 97–98 (in Russian).

7. Malyutina N.N., Paramonova S.V. Psychovegetative markers of arterial hypertension syndrome in miners. *Safety and Health at Work* 2022; 13 (Suppl.): S98.

8. Jood K., Karlsson N., Medin J., Pessab-Rasmussen H., Wester P., Ekberg K. The psycho-

social work environment is associated with risk of stroke at working age. *Scand J Work Environ Health* 2017; 43 (4): 367–374.

9. *Fatkhutdinova L.M., Leontieva E.A.* Monitoring of work stress as an integral part of the labor protection management system. *Occupational medicine and industrial ecology* 2018; (1): 28–32 (in Russian).

10. *Backe E.M., Seidler A., Latza U., Rossnagel K., Schumann B.* The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health* 2012; 85 (1): 67.

11. *Panev N.I., Korotenko O.Yu., Zakharrenkov V.V., Shavtsova G.M., Matveeva O.V., Popova E.V., Paneva N.Ya., Evseeva N.A., Panev R.N.* The frequency of diseases of the cardiovascular system in workers in the coal industry. *Occupational Medicine and Industrial Ecology* 2016; 5: 16–20 (in Russian).

12. *Bukhtiyarov I.V., Matyukhin V.V., Rubtsov M.Yu.* Occupational stress in the light of the implementation of the global action plan for the health of workers. *International Research Journal* 2016; 3 (45): 53–55 (in Russian).

13. On approval of the Strategy for the formation of a healthy lifestyle of the population, prevention and control of non-communicable diseases for the period up to 2025: Pricaz Ministry of Health of the Russian Federation dated January 15, 2020 N 8. Garant: information and legal portal, available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73421912/> (in Russian).

14. One hundred years since the founding: Onishchenko congratulated the employees of

Rospotrebnadzor on the anniversary, available at: https://riafan.ru/23634549-sto_let_so_dnya_osnovaniya_onischenko_pozdravil_s_yubileinoi_datoi_sotrudnikov_rospotrebnadzora (in Russian).

15. *Sin N.L., Kumar A.D., Gebi A.K., Wholley M.A.* Direction of Association Between Depressive Symptoms and Lifestyle Behaviors in Patients with Coronary Heart Disease: the Heart and Soul Study. *Ann Behav Med* 2016; 50 (4): 523–32.

16. *Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al.* Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25 (3): 3786 (in Russian).

17. *Gromova E.A.* Psychosocial risk factors for cardiovascular diseases (literature review). *Siberian Medical Journal* 2012; 27 (2): 22–29 (in Russian).

18. *Oraeva B.N., Ataev O.G., Korotenko T.I.* Pulse pressure as a predictor of the formation of hypertension. *Scientific result. Series Medicine and Pharmacy* 2015; 1 (3): 50–54 (in Russian).

19. *Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M.* Pulse arterial pressure and cognitive impairments. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26 (1): 4317 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 02.02.2023

Одобрена: 10.02.2023

Принята к публикации: 11.02.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Малютина, Н.Н. Алгоритмы психологического сопровождения подземных горнорабочих для выявления риска развития гипертонической болезни / Н.Н. Малютина, Н.С. Сединина, С.В. Парамонова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 117–128. DOI: 10.17816/pmj401117-128

Please cite this article in English as: Malyutina N.N., Sedinina N.S., Paramonova S.V. Psychological support algorithms for underground miners to assess hypertension development risk. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 6117-128. DOI: 10.17816/pmj401117-128

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 616.995.132.8-036.2-053.2

DOI: 10.17816/pmj401129-135

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНТЕРОБИОЗА У ДЕТЕЙ

Р.С. Аракельян^{1,2,*}, Н.С. Ларина^{2,3}, А.Р. Курбангалиева¹, Л.А. Сивцова¹

¹ Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, г. Астрахань,

² Астраханский государственный медицинский университет,

³ Областная инфекционная клиническая больница имени А.М. Ничоги, г. Астрахань, Россия

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF ENTEROBIOSIS IN CHILDREN

R.S. Arakelyan^{1,2,*}, N.S. Larina^{2,3}, A.R. Kurbangalieva¹, L.A. Sivtsova¹

¹ Center of Hygiene and Epidemiology in Astrakhan Region, Astrakhan,

² Astrakhan State Medical University,

³ Regional Infectious Clinical Hospital named after A.M. Nichoga, Astrakhan, Russian Federation

Цель. Изучить и проанализировать клиническую и эпидемиологическую картину заболеваемости детей энтеробиозом на территории Астраханской области за 2017–2021 гг.

© Аракельян Р.С., Ларина Н.С., Курбангалиева А.Р., Сивцова Л.А., 2023

тел. +7 927 281 27 86

e-mail: rudolf_astakhan@rambler.ru

[Аракельян Р.С. (*контактное лицо) – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, врач-паразитолог высшей квалификационной категории лаборатории бактериологических и паразитологических исследований, ORCID: 0000-0001-7549-2925; Ларина Н.С. – ассистент кафедры детских инфекций, врач-инфекционист, ORCID: 0000-0001-9117-0379; Курбангалиева А.Р. – заведующая эпидемиологическим отделом 331494, ORCID: 0000-0002-0078-201X; Сивцова Л.А. – временно исполняющий обязанности главного врача, ORCID: 0000-0002-2169-1141].

© Arakelyan R.S., Larina N.S., Kurbangalieva A.R., Sivtsova L.A., 2023

tel. +7 927 281 27 86

e-mail: rudolf_astakhan@rambler.ru

[Arakelyan R.S. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, parasitologist of Higher Qualification Category, ORCID: 0000-0001-7549-2925; Larina N.S. – Assistant of the Department of Children's Infections, infectiologist, ORCID: 0000-0001-9117-0379; Kurbangalieva A.R. – Head of the Epidemiological Department, ORCID: 0000-0002-0078-201X; Sivtsova L.A. – Acting Chief Physician, ORCID: 0000-0002-2169-1141].

Материалы и методы. При выполнении работы были проанализированы эпидемиологические карты лиц с подтверждённым диагнозом энтеробиоза, который был выставлен на основании данных лабораторных исследований (обнаружение яиц остриц в перианальных складках и фекалиях).

Результаты. На территории Астраханской области с 2017 по 2021 г. было зарегистрировано 12 627 случаев заражения человека гельминто-протозойными инвазиями, из которых 94,9 % (11 982 случая) составили дети в возрасте до 17 лет. Доля числа случаев энтеробиоза у детей в структуре всей детской паразитарной заболеваемости за анализируемый период составила 84,1 % (10 071). Так, энтеробиоз регистрировался во всех возрастных группах, наиболее чаще встречаясь у детей в возрасте от 7 до 17 лет – 59,1 % (5950). Незначительно меньшее число случаев энтеробиоза было зарегистрировано у детей, возраст которых составлял от года до 7 лет – 40,0 % (4026). И совсем минимальное число случаев энтеробиоза было зарегистрировано у детей в возрасте от 5 до 12 месяцев – 0,9 % (95).

Энтеробиоз регистрировался как в городской, так и в сельской местностях, наиболее чаще выявляясь у детей, проживающих в сельских районах Астраханской области, – 53,5 % (5393).

Диагноз энтеробиоза был выставлен при проведении профилактических осмотров перед школой или детским садом – 72,7 % (7325). Другая часть детей – 20,4 % (2053) обратилась за медицинской помощью в лечебные учреждения в связи с наличием у них клинической симптоматики заболевания. В редких случаях – 6,9 % (693) – дети были обследованы как контактные по одному из членов семьи. Как правило, клиническая картина отмечалась только у детей, которые обратились за медицинской помощью при наличии у них жалоб и симптомов заболевания – 20,4 % (2053 ребенка).

Во всех описанных нами случаях у детей отмечалась лёгкая форма энтеробиоза, проявляющаяся зудом в перианальной области, который возникал в вечернее и/или ночное время – 96,8 % (1987), плохой сон – 47,7 % (979), тошнота – 8,5 % (174).

Выводы. Энтеробиоз наиболее чаще регистрируется в детском нежели во взрослом возрасте. Наиболее часто заражению острицами подвержены дети в возрасте 7–17 лет. Основная причина заражения детей – наличие онихофагии, геофагии и контакта с домашними животными, на шерсти которых могут длительное время сохраняться яйца остриц.

Ключевые слова. Энтеробиоз, острицы, дети, зуд в перианальной области, соскоб с перианальных складок.

Objective. To study and analyze the clinical and epidemiological picture of the incidence of enterobiosis in children living in the Astrakhan Region for 2017–2021.

Materials and methods. During the work, epidemiological maps of persons with a confirmed diagnosis of Enterobiosis were analyzed, which was identified on the basis of laboratory data (detection of pinworm eggs in perianal folds and feces).

Results. From 2017 to 2021, in the Astrakhan Region, 12 627 cases of human infection with helminth-protozoal infestations were registered, of which 94.9 % (11 982 cases) were children under the age of 17. The share of cases of enterobiosis in children in the structure of the total childhood parasitic morbidity for the analyzed period was 84.1 % (10 071 cases). Thus, enterobiosis was registered in all age groups, most often occurring in children aged 7 to 17 years – 59.1 % (5950 cases). A slightly smaller number of cases of enterobiosis was registered in children aged from 1 to 7 years – 40.0 % (4026 cases); a minimum of enterobiosis cases was registered in children aged 5 to 12 months – 0.9 % (95 cases). Enterobiosis was identified both in urban and rural areas, most often detected in children living in the rural areas of the Astrakhan region – 53.5 % (5,393 cases).

Enterobiosis was diagnosed during preventive examinations before going to school or kindergarten – 72.7 % (7325 cases). Another part of the children – 20.4 % (2053 cases) sought medical help at medical institutions due to the presence of clinical symptoms of the disease. In rare cases – 6.9 % (693 cases) children were examined as contact ones by one of the family members. As a rule, the clinical picture was noted only in children who addressed for medical help in connection with complaints and symptoms of the disease – 20.4 % (2053 children). In all the cases described by us, children had a mild form of enterobiosis manifested by itching in the perianal region, which occurred in the evening and/or at night – 96.8 % (1987 children), poor sleep – 47.7 % (979 children), nausea – 8.5 % (174 children).

Conclusions. Enterobiosis is most often registered in childhood than in adulthood. Most often enterobiosis infection with pinworms affects children aged 7–17 years. The main reason for infecting children is the presence of onychophagy, geophagy and contact with pets, on the wool of which pinworm eggs can persist for a long time.

Keywords. Enterobiosis, pinworms, children, itching in perianal area, scrape from perianal folds.

ВВЕДЕНИЕ

Паразитарные болезни известны человечеству с древнейших времен. В некоторых мифах паразитические черви ошибочно отождествлялись с мёртвыми змеями, которых находили на теле детей или в их колыбелях. В настоящее время известно более 60–65 тысяч видов паразитов, среди которых более 500 представляют опасность для человека. Периодически ВОЗ проводит оценку глобального распространения отдельных болезней, в соответствии с которой можно утверждать, что на протяжении своей жизни каждый житель Земли неоднократно переболевает паразитарными заболеваниями, спектр которых различен в зависимости от географического расположения места жительства, уровня социально-экономического развития страны, культурного и имущественного ценза индивидуума [1–6].

Наиболее яркими представителями паразитарных заболеваний человека, являются гельминтозы, которые имеют широкое распространение во всем мире и считаются самой распространённой патологией человека, оказывающей огромное влияние на социально-экономическое состояние и уровень жизни общества. Особенно актуальна проблема паразитарных инвазий, в частности, гельминтозов, в детском возрасте, так как среди инвазированных большая часть (80 %) приходится на пациентов этого возраста.

Наибольшее значение среди группы гельминтозов принадлежит энтеробиозу, удельный вес которого нередко превышает 95 % (на долю детей приходится 92,3 % случаев). Патогенное действие остриц обусловлено механическим, местно-воспалительным, иммуносупрессивным и токсико-аллергическим воздействием, а также инокуляцией и активацией патогенных микроорганизмов. Детский организм наиболее чувствителен к воздействию остриц, что влияет в первую

очередь на физическое и нервно-психическое развитие растущего организма [7–14].

Несомненно, что в детском возрасте гельминты нередко являются фактором, способствующим развитию хронических расстройств питания, дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), интоксикации, сенсбилизации организма, ослаблению иммунитета [1; 4; 7; 10; 15; 16].

Огромная роль в распространении гельминтозов принадлежит объектам окружающей среды, таким как вода, почва и песок, которые зачастую бывают контаминированы яйцами и/или личинками гельминтов и в дальнейшем способствуют распространению тех или иных инвазий среди населения, особенно это касается детей. А обнаружение яиц гельминтов в смывах свидетельствует о нарушении санитарно-эпидемиологического режима в детских образовательных организациях, плавательных бассейнах, аквапарках и др. [13; 15]. Следовательно, оценка степени контаминации возбудителями паразитарных болезней различных объектов внешней среды (поверхностей) в образовательных учреждениях особенно актуальна [8].

Цель исследования – изучить и проанализировать клиническую и эпидемиологическую картину заболеваемости детей энтеробиозом на территории Астраханской области за 2017–2021 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась на базе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Астраханского ГМУ и на базе эпидемиологического отдела Центра гигиены и эпидемиологии в Астраханской области.

При выполнении работы были проанализированы эпидемиологические карты лиц с подтверждённым диагнозом энтеробиоза, который был выставлен на основании дан-

ных лабораторных исследований (обнаружение яиц остриц в перианальных складках и фекалиях).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Office Excel (Microsoft, США) и BioStat Professional 5.8.4. Определяли процентное выражение ряда данных (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На территории Астраханской области с 2017 по 2021 г. было зарегистрировано 12 627 случаев заражения человека гельминто-протозойными инвазиями, из которых 94,9 % (11 982 случая) составили дети в возрасте до 17 лет.

Доля числа случаев энтеробиоза у детей в структуре всей детской паразитарной заболеваемости за анализируемый период составила 84,1 % (10 071 случай). Так, энтеробиоз регистрировался во всех возрастных группах, наиболее чаще встречаясь у детей в возрасте от 7 до 17 лет – 59,1 % (5950). Незначительно меньшее число случаев энтеробиоза было зарегистрировано у детей, возраст которых составлял от года до 7 лет – 40,0 % (4026). И совсем минимальное число случаев энтеробиоза было зарегистрировано у детей в возрасте от 5 до 12 месяцев – 0,9 % (95).

Энтеробиоз регистрировался как в городской, так и в сельской местностях, наиболее часто выявляясь у детей, проживающих в сельских районах Астраханской области – 53,5 % (5393) (рис. 1).

Из приведённого выше рисунка видно, что наибольшее число случаев энтеробиоза было зарегистрировано у детей школьного возраста (7–17 лет) и составило 62,4 % (3363). В данной возрастной группе энтеробиоз регистрировался у детей, проживавших во всех районах Астраханской области (11 сельских районов и одно ЗАТО г. Знаменск) (рис. 2).

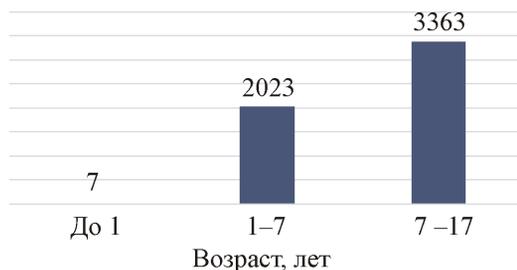


Рис. 1. Число случаев энтеробиоза, зарегистрированных у детей, проживавших в сельских районах Астраханской области



Рис. 2. Число выявленных случаев энтеробиоза у детей в возрасте 7–17 лет, проживавших в сельских районах Астраханской области

Почти в 1,5 раза меньше случаев энтеробиоза приходилось на детей в возрасте от года до 7 лет – 37,5 % (2023) (рис. 3).

Доля детей в возрасте до года составила всего 0,1 % (7). В данном случае энтеробиоз регистрировался у детей, проживавших в Володарском районе – один случай (2017 г.), Камызякском – 2 (2019 и 2020 гг.), Наримановском – 2 (2018 и 2021 гг.) и Черноярском районах – один случай (2017 г.).

Заражённость детей городского округа незначительно уступает таковой по сельским районам и составляет 46,5 % (4678). В данной местности энтеробиоз регистрировался у детей всех возрастных групп и составил: у детей до года – 1,9 % (88), дошкольники (1–7 лет) – 42,8 % (2003) и дети школьного возраста (7–17 лет) – 55,3 % (2587).

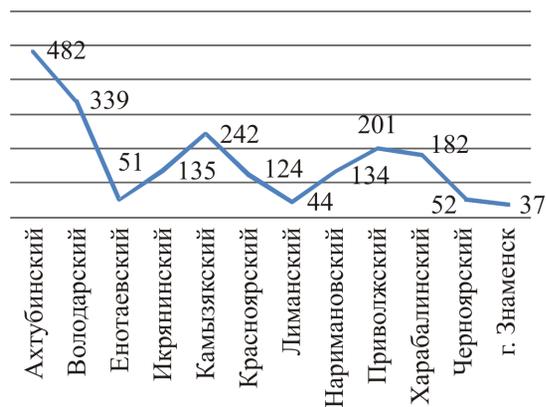


Рис. 3. Число выявленных случаев энтеробиоза у детей в возрасте 1–7 лет, проживавших в сельских районах Астраханской области

Диагноз энтеробиоза был выставлен при проведении профилактических осмотров перед поступлением в школу или детский сад – 72,7 % (7325). Другая часть детей – 20,4 % (2053) – обратилась за медицинской помощью в лечебные учреждения в связи с наличием у них клинической симптоматики заболевания. В редких случаях – 6,9 % (693 случая) – дети были обследованы как контактные по одному из членов семьи.

При сборе эпидемиологического анамнеза выяснено, что у некоторых детей – 37,0 % (3725) – вредные привычки отсутствуют. Наибольшая часть детей – 63,0 % (6346) – характеризовалась наличием у них вредных привычек, таких как геофагия (поедание земли) – 32,6 % (2068), онихофагия (привычка грызть ногти) – 49,7 % (3154), несоблюдение правил личной гигиены (привычка не мыть руки перед едой) – 3,9 % (247), контакт с домашними животными (кошки и собаки) – 13,8 % (877), в том числе контакт с собаками – 61,0 % (535), контакт с кошками – 39,0 % (342).

Как правило, клиническая картина отмечалась только у детей, которые обратились за медицинской помощью при наличии у них жалоб и симптомов заболевания, – 20,4 % (2053).

Во всех описанных нами случаях у детей отмечалась лёгкая форма энтеробиоза, проявляющаяся зудом в перианальной области, который возникал в вечернее и/или ночное время – 96,8 % (1987), плохой сон – 47,7 % (979), тошнота – 8,5 % (174).

Как только был выяснен диагноз, дети получали медикаментозное лечение противогельминтными препаратами альбендазол и пирантел. Так, пирантел получали 65,4 % (1342). Данный препарат назначался детям по следующей схеме: от 9 месяцев до 2 лет – по 125 мг, от 2 до 6 лет – по 250 мг, от 6 до 7 лет – по 500 мг. Все дозировки дети получали в три приема.

Альбендазол получали 34,6 % (711). В данном случае препарат назначался детям старше 2 лет в дозировке 400 мг однократно.

После проведенного лечения проводился контроль. Так, в 99,6 % (2045 детей) случаев у детей при соскобе с перианальных складок яйца остриц не были выявлены. В восьми случаях – 0,4 % у детей в перианальном соскобе выявлялись яйца остриц, а также сохранялись клинические симптомы (зуд в перианальной области). После повторного проведенного лечения вновь проводился контроль: симптомы полностью купировались – у всех детей отмечалось полное клиническое выздоровление, в перианальном соскобе яйца остриц не выявлялись.

Выводы

1. Энтеробиоз чаще всего регистрируется в детском возрасте.
2. Наиболее часто заражению острицами подвержены дети в возрасте 7–17 лет.
3. Основная причина заражения детей – наличие онихофагии, геофагии и контакта с домашними животными, на шерсти которых могут длительное время сохраняться яйца остриц.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Аверьянова Н.И.* Энтеробиоз как медикосоциальная проблема. Российский педиатрический журнал 2001; 2: 41–44.
2. *Афанасьев Э.Х.Ю.* Статистика заболеваемости энтеробиозом в Республике Саха (Якутия) за 2008–2018 гг. Научный электронный журнал «Меридиан» 2019; 15 (33): 225–227.
3. *Беседина Е.И., Жадан Е.С., Лыгина Ю.А., Агаркова Л.Д.* Проблема энтеробиоза среди детей организованных коллективов в Донецкой Народной Республике. Оптимизация профилактики энтеробиоза. Архив клинической и экспериментальной медицины 2016; 25–2: 107–110.
4. *Бодня Е.И.* Проблема паразитарных болезней в современных условиях. Сучасні інфекції 2009; 1: 4–11.
5. *Бодня Е.И.* Обоснование особенностей лечебно-оздоровительных мероприятий при энтеробиозе детей в современных условиях. Педиатрия. Восточная Европа 2018; 6 (3): 479–488.
6. *Коржова А.Н., Мирзоева Р.К.* Распространение энтеробиоза в Краснодарском крае. Евразийский союз ученых 2019; 12–2 (69): 60–63.
7. *Куропатенко М.В.* Распространение энтеробиоза, аскаридоза и лямблиоза у детей, больных бронхиальной астмой. Аллергология 2002; 4: 34–37.
8. *Летюшева А.Н., Степанова Т.Ф., Вайтович М.А., Стасенко В.Л., Крива А.С.* Эпидемиологическая значимость различных объектов внешней среды в общеобразовательных учреждениях г. Омска с низким уровнем поражённости детей энтеробиозом. Здоровье населения и среда обитания – ЗнИСО 2018; 6 (303): 35–39.
9. *Лорхматова И.А., Петренко О.В., Монашова М.Г.* Особенности аллергических проявлений у детей при паразитарных инвазиях. Университетская медицина Урала 2017; 3–1 (8): 39–40.
10. *Мазманян М.В.* Паразитарные возбудители: аллергены, триггеры или ингибиторы аллергии. Медицина 2005; 4: 49–52.
11. *Монашова М.Г., Еришова И.Б.* Оценка неврологического статуса у детей при энтеробиозе. Университетская клиника 2017; 3–2 (24): 143–147.
12. *Нагашибаева Н.А., Кубаев Г.А., Князев Ж.Т., Кызылбаева Р.Б.* Распространение энтеробиоза среди детей Актюбинской области. Медицинский журнал Западного Казахстана 2012; 3 (35): 208–209.
13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 г.: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 2017; 220.
14. *Прокошева М.Н., Кочергина Е.А., Митирева М.А., Авдюхина Т.И.* Состояние здоровья и заболеваемость энтеробиозом и аскаридозом детей в Свердловском районе г. Перми. Медицинская паразитология и паразитарные болезни 2005; 1: 24–26.
15. *Сутягина Д.М., Рязанова Е.А.* Анализ заболеваемости энтеробиозом населения одного из городов Свердловской области за 2017–2019 гг. Международный студенческий научный вестник 2020; 4: 3.
16. *Талабов М.С., Рофиев Х.К.* Особенности клинического течения энтеробиоза у детей. Вестник Авиценны 2011; 3 (48): 114–117.

REFERENCES

1. *Averyanova N.I.* Enterobiosis as a medical and social problem. *Russian Pediatric Journal* 2001; 2: 41–44 (in Russian).
2. *Afanasyev E.H.Yu.* Statistics of the incidence of enterobiosis in the Republic of Sakha (Yakutia) for 2008–2018. *Scientific electronic journal Meridian* 2019; 15 (33): 225–227 (in Russian).
3. *Besedina E.I., Zhadan E.S., Lygina Yu.A., Agarkova L.D.* The problem of enterobiosis among

children of organized collectives in the Donetsk People's Republic. Optimization of enterobiosis prevention. *Archive of Clinical and Experimental Medicine* 2016; 25–2: 107–110 (in Russian).

4. *Bodnya E.I.* The problem of parasitic diseases in modern conditions. *Suchasni infektsii* 2009; 1: 4–11 (in Russian).

5. *Bodnya E.I.* Substantiation of the features of therapeutic and health measures for enterobiosis of children in modern conditions. *Pediatrics. Eastern Europe* 2018; 6 (3): 479–488 (in Russian).

6. *Korzhova A.N., Mirzoeva R.K.* The spread of enterobiosis in the Krasnodar Territory. *Eurasian Union of Scientists* 2019; 12–2 (69): 60–63 (in Russian).

7. *Kuropatenko M.V.* The spread of enterobiosis, ascariasis and giardiasis in children with bronchial asthma. *Allergology* 2002; 4: 34–37 (in Russian).

8. *Letyusheva A.N., Stepanova T.F., Vaitovich M.A., Stasenko V.L., Kriga A.S.* Epidemiological significance of various environmental objects in educational institutions of Omsk with a low level of infestation of children with enterobiosis. *Public health and habitat – ZniSO* 2018; 6 (303): 35–39 (in Russian).

9. *Lorkhmatova I.A., Petrenko O.V., Monashova M.G.* Features of allergic manifestations in children with parasitic invasions. *University Medicine of the Urals* 2017; 3–1 (8): 39–40 (in Russian).

10. *Mazmanyay M.V.* Parasitic pathogens: allergens, triggers or inhibitors of allergy. *Medicine* 2005; 4: 49–52 (in Russian).

11. *Monashova M.G., Ershova I.B.* Assessment of neurological status in children with

enterobiosis. *University clinic* 2017; 3–2 (24): 143–147 (in Russian).

12. *Nagashibayeva N.A., Kubaev G.A., Knyazev Zh.T., Kyzylbaeva R.B.* The spread of enterobiosis among children of the Aktobe region. *Medical Journal of Western Kazakhstan* 2012; 3 (35): 208–209 (in Russian).

13. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2017; 220 (in Russian).

14. *Prokosheva M.N., Kochbergina E.A., Mitireva M.A., Avdyukhina T.I.* Health status and incidence of enterobiosis and ascariasis of children in the Sverdlovsk region of Perm. *Medical parasitology and parasitic diseases* 2005; 1: 24–26 (in Russian).

15. *Sutyagina D.M., Ryazanova E.A.* Analysis of the incidence of enterobiosis in the population of one of the cities of the Sverdlovsk region for 2017–2019. *International Student Scientific Bulletin* 2020; 4: 3 (in Russian).

16. *Talabov M.S., Rofiev H.K.* Features of the clinical course of enterobiosis in children. *Avicenna's Bulletin* 2011; 3 (48): 114–117 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 22.10.2022

Одобрена: 09.11.2022

Принята к публикации: 14.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клинико-эпидемиологические аспекты энтеробиоза у детей / Р.С. Аракельян, Н.С. Ларина, А.Р. Курбангалиева, Л.А. Сивцова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 129–135. DOI: 10.17816/pmj401129-135

Please cite this article in English as: Arakelyan R.S., Larina N.S., Kurbanalieva A.R., Sivtsova L.A. Clinical and epidemiological aspects of enterobiosis in children. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 129–135. DOI: 10.17816/pmj401129-135

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 3.1.9

DOI: 10.17816/pmj401136-141

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИИ ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ НА ФОНЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.Н. Стяжкина, Н.А. Кирьянов, Д.В. Зайцев, Т.В. Тихомирова, Т.В. Федулова, М.В. Филоненко, Я.Ф. Шамилова, И.В. Рыбаков*
Ижевская государственная медицинская академия, Россия

CLINICAL CASE OF DEVELOPMENT OF THROMBOEMBOLISM AFTER THYROIDECTOMY WITH CONCOMITANT DISEASES

S.N. Styazhkina, N.A. Kiryanov, D.V. Zaitsev, T.V. Tikhomirova, T.V. Fedulova, M.V. Filonenko, Ya.F. Shamilova, I.V. Rybakov*
Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation

Цель. Изучение клинического случая после плановой тиреоидэктомии. Венозные тромбоэмболии в виде тромбоза глубоких вен или легочной эмболии находятся на третьем месте в мире по распространенности, уступая только инфаркту миокарда и инсульту. В эпидемиологических исследованиях

© Стяжкина С.Н., Кирьянов Н.А., Зайцев Д.В., Тихомирова Т.В., Федулова Т.В., Филоненко М.В., Шамилова Я.Ф., Рыбаков И.В., 2023

тел. +7 950 820 51 10

e-mail: sstazhkina064@gmail.com

[Стяжкина С.Н. (*контактное лицо) – профессор кафедры факультетской терапии с курсами урологии, доктор медицинских наук, профессор; Кирьянов Н.А. – заведующий кафедрой патологической анатомии, доктор медицинских наук, профессор; Зайцев Д.В. – заслуженный врач-хирург, кандидат медицинских наук; Тихомирова Т.В. – доцент кафедры общей хирургии, доктор медицинских наук, доцент; Федулова Т.В. – преподаватель кафедры общей хирургии, доктор медицинских наук; Филоненко М.В. – студентка IV курса; Шамилова Я.Ф. – студентка IV курса; Рыбаков И.В. – студент IV курса].

© Styazhkina S.N., Kiryanov N.A., Zaitsev D.V., Tikhomirova T.V., Fedulova T.V., Filonenko M.V., Shamilova Ya.F., Rybakov I.V., 2023

tel.+7 950 820 51 10

e-mail: sstazhkina064@gmail.com

[Styazhkina S.N. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy with Courses of Urology; Kiryanov N.A. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy; Zaitsev D.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Surgical Unit; Tikhomirova T.V. – MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of General Surgery; Fedulova T.V. – MD, PhD, Lecturer of the Department of General Surgery; Filonenko M.V. – fourth-year student; Shamilova Ya.F. – fourth-year student; Rybakov I.V. – fourth-year student].

ежегодная заболеваемость легочной эмболией варьируется от 39 до 115 человек на 100 000 населения; для тромбоза глубоких вен показатели заболеваемости колеблются от 53 до 162 на 100 000 населения. Данные поперечного анализа показывают, что заболеваемость венозной тромбоэмболией почти в 8 раз выше у лиц в возрасте старше 80 лет, чем в пятидесятилетнем возрасте. Тромбоэмболия легочной артерии – это остановка кровотока в ветви легочной артерии вследствие закупорки тромбом. Наиболее частыми местами образования тромбов являются глубокие вены нижних конечностей. Факторами риска тромбоэмболии могут быть хирургические операции, варикозная болезнь, возраст, избыточная масса тела. Это одно из самых распространенных и тяжелых осложнений послеоперационного периода. Приведен клинический случай развития тромбоэмболии после тиреоидэктомии, представлены результаты патоморфологических исследований, аутопсии, гистологических исследований.

Материалы и методы. Работа заключалась в изучении клинического случая тромбоэмболии легочной артерии после планового оперативного вмешательства по поводу узлового зоба. Проведено изучение гистологических срезов таких органов, как сердце, почки, желчный пузырь, щитовидная железа, печень.

Результаты. Результаты исследования показали, что тиреоидэктомия относится к операциям высокой категории сложности и большого риска развития множественных осложнений, а также возникновения летального исхода. Поэтому необходимо тщательное обследование всех органов и систем пациентов, особенно тех, которые входят в группы пожилого возраста и тяжелой коморбидной патологии. Это связано с тем, что риск летального исхода без должной подготовки к оперативному вмешательству с такими сопутствующими заболеваниями, которые имелись у данной пациентки (узловой коллоидный зоб, эмпиема желчного пузыря, болезнь Жильбера, персистирующий гепатит, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, хроническая ишемическая болезнь сердца), был очень высок.

Выводы. Диффузно-узловой токсический зоб является сложной хирургической патологией, вовлекающей многие органы и системы. У больных с таким диагнозом требуется тщательный сбор анамнеза, проведение клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, в том числе успешного хирургического вмешательства.

Ключевые слова. Щитовидная железа, пульмокоронарный рефлекс, эмпиема желчного пузыря, осложнения, сопутствующие заболевания, тромбоэмболия легочной артерии.

Objective. To study a clinical case after a planned thyroidectomy. Venous thromboembolism in the form of deep vein thrombosis or LE is the third most common in the world, being the second only to myocardial infarction and stroke. In epidemiological studies, the annual incidence of pulmonary embolism ranges from 39 to 115 persons per 100 000 of the population; for deep vein thrombosis, the incidence rates range from 53 to 162 per 100 000 of the population. The cross-sectional analysis data show that the frequency of venous thromboembolism is almost 8 times higher in persons over 80 years of age than in the fifth decade of life. Pulmonary embolism is a stop of blood flow in the branch of the pulmonary artery due to obstruction by a clot. The most frequent places of blood clots are the deep veins of the lower extremities. Risk factors for thromboembolism may be surgical operations, varicose veins, age, overweight. This is one of the most common and severe complications of the postoperative period. Our article considers a clinical example of the development of thromboembolism after thyroidectomy, presents the results of pathomorphological studies, autopsy, histological studies.

Materials and methods. The work consisted in the study of a clinical case of pulmonary embolism after a planned surgical intervention for nodular goiter. Histological sections of organs such as the heart, kidneys, gallbladder, thyroid gland, liver were studied.

Results. The results of our study showed that thyroidectomy refers to operations of a high complexity and high risk of multiple complications as well as the occurrence of a fatal outcome. Therefore, a thorough examination of all organs and systems in patients is necessary, especially those who belong to the elderly and severe comorbid pathology groups. This is due to the fact that the risk of death without a proper preparation for surgery with available concomitant diseases (nodular colloid goiter, empyema of the gallbladder, Gilbert's disease, persistent hepatitis, type 2 diabetes mellitus, hypertension, chronic coronary heart disease) was very high for this patient.

Conclusions. Diffuse nodular toxic goiter is a complex surgical pathology involving many organs and systems. Patients with such a diagnosis require a thorough history collection, carrying out clinical, instrumental and laboratory research methods, including successful surgical intervention.

Keywords. Thyroid gland, pulmocoronary reflex, empyema of gallbladder, complications, concomitant diseases, pulmonary embolism.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоэмболия является самым опасным и сложным послеоперационным осложнением, которое представляет угрозу для жизни пациентов [1]. Большинство случаев ТЭЛА развивается в стационарах, причем 70–80 % составляет терапевтический профиль. Это грозное осложнение наиболее часто развивается при инсульте (56 %), инфаркте миокарда (22 %), острых терапевтических заболеваниях (16 %), новообразованиях (15 %), а также у лиц преклонного возраста (9 %). Тромбоэмболия легочной артерии при аутопсии обнаруживается у 12–15 %, при этом 68 % этих смертей можно предотвратить [2–5].

Цель исследования – изучение клинического случая после плановой тиреоидэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа заключалась в изучении клинического случая тромбоэмболии легочной артерии после планового оперативного вмешательства по поводу узлового зоба. Проведено изучение гистологических срезов таких органов, как сердце, почки, желчный пузырь, щитовидная железа, печень.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Л., 71 г., страдала диффузным узловым зобом 2-й степени. В последние годы отмечала увеличение узлов. В течение последнего года на УЗИ щитовидной железы отмечалось увеличение узлов обеих долей.

По данным УЗИ, сделанного в августе 2018 г.: левая доля 4×5 см, правая доля 3×4 см, что вызвало незначительную компрессию органов шеи. После консультации эндокринолога и хирурга ей рекомендовано оперативное лечение. В плановом порядке было проведено оперативное вмешательство. В раннем послеоперационном периоде через 6 ч после тиреоидэктомии наступило резкое ухудшение состояния с падением артериального давления и одышкой. Пациентка была переведена в реанимационное отделение. Реанимационные мероприятия по спасению жизни были неэффективны, произошла остановка сердца с летальным исходом. Констатирована биологическая смерть 01.09.2018. Данный случай летального исхода при тяжелой сопутствующей патологии (эмпиема желчного пузыря, гипертоническая болезнь, атеросклероз, кардиосклероз, СД 2-го типа, ХСН 2Б, болезнь Жильбера, персистирующий гепатит, диффузно-узловой токсический зоб) указывает на то, что пациенты пожилого возраста с тяжелой патологией должны проходить тщательное обследование с консультацией хирурга, терапевта, эндокринолога.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Операционный материал

Щитовидная железа (рис. 1) размером 10×15 см, плотная, с множественными узлами различного размера. На разрезе железа красно-коричневого цвета с широкими прослойками фиброзной ткани. При микроскопическом изучении в железе видны узлы,

между которыми имеется разрастание фиброзной ткани. Узлы представлены фолликулами щитовидной железы различного размера. Коллоид в них бледно-розовый, а тиреоциты уплощены. Заключение: узловой коллоидный зоб.

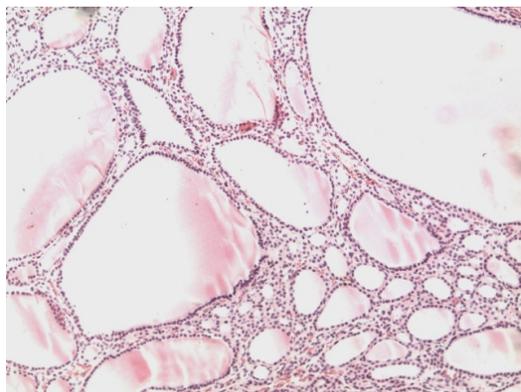


Рис. 1. Коллоидный зоб. Гематоксилин и эозин. Ув. $\times 200$

Результаты аутопсии

Тело женщины умеренного питания. Кожные покровы бледные. На передней поверхности в нижней части шеи имеется послеоперационный разрез длиной 7 см, стянутый шелковыми швами. При снятии швов рана представлена мягкими тканями красного цвета. Края раны чистые. При осмотре органов грудной полости выявлен двусторонний гидроторакс (700 мл в каждой плевральной полости) и гидроперикард (180 мл). Сердце увеличено в размерах, масса его – 410 г. Миокард дряблый, глинистого вида, неравномерного кровенаполнения и с большим количеством сероватых прослоек. Венечные артерии с плотными кальцинированными бляшками с сужением их просвета до 80 %. В аорте и других крупных сосудах множественные атеросклеротические бляшки с атероматозом и изъязвлением. Легкие увеличены в объеме, плотноэластической консистенции. Масса их увеличена. На разрезе легкие красновато-

синюшного цвета, гладкие, блестящие. С поверхности разреза стекает большое количество темно-красной жидкости. В желудке множественные поверхностные дефекты размером от 0,2 до 0,5 см черного цвета. Печень не увеличена, на разрезе с «мускатным» рисунком. Желчный пузырь содержит гноевидное содержимое и несколько конкрементов. В почках видны единичные рубцовые втяжения. На разрезе корковый слой расширен, бледно-серого цвета. Пирамиды красного цвета.

Гистологическое исследование

Легкие (рис. 2): в ткани легких виден альвеолярный отек, выраженное полнокровие всех сосудов. В отдельных участках легкого видно геморрагическое пропитывание ткани легких с единичными мелкими тромбами в мелких сосудах. Просвет мелких бронхов имеет «звездчатую» форму за счет спазма.

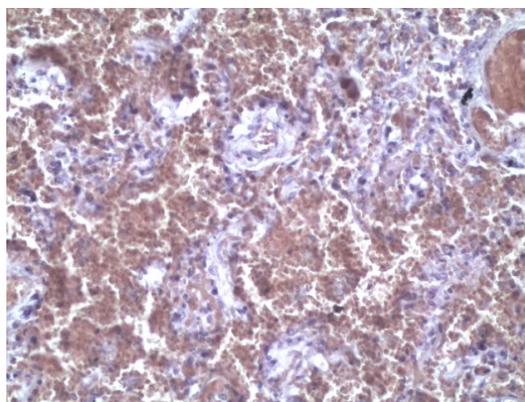


Рис. 2. Геморрагическое пропитывание ткани легкого. Гематоксилин и эозин. Ув. $\times 200$

Сердце (рис. 3): в миокарде выявлены контрактурные изменения кардиомиоцитов, множественные мелкие рубцы, преимущественно вокруг артерий, выраженный отек стромы, полнокровие и эритродиapedез.

Печень, желчный пузырь: в печени воспалительный инфильтрат в портальных

трактах. В стенке желчного пузыря флегмонозное воспаление.

Почки (рис. 4): в корковом слое почек более 50 % канальцев с явлением некроза.

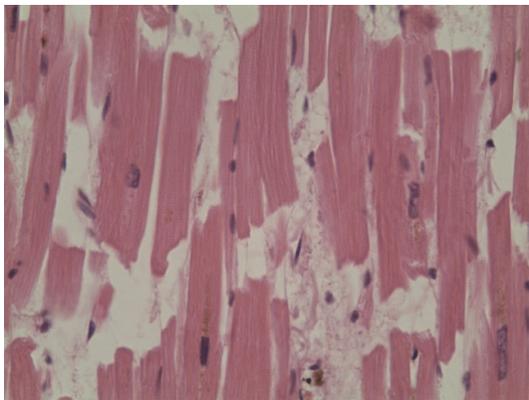


Рис. 3. Фрагментация кардиомиоцитов. Гематоксилин и эозин. Ув. $\times 200$

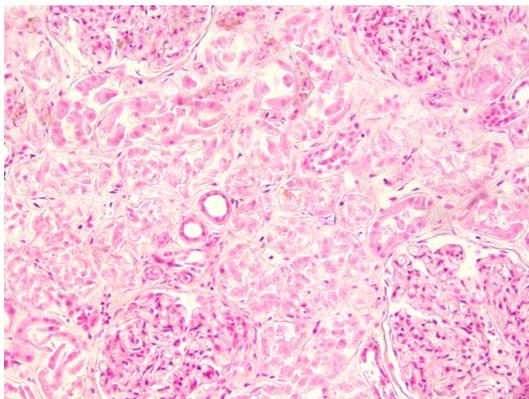


Рис. 4. Некронефроз. Гематоксилин и эозин. Ув. $\times 200$

Патолого-анатомический диагноз

Основное заболевание: острая коронарная недостаточность (стеноз коронарных артерий более 80 %, неравномерное кровенаполнение сосудов миокарда, фрагментация кардиомиоцитов, неравномерное кровенаполнение).

Осложнения: тромбоз мелких ветвей лёгочной артерии, кардиопульмо-

нальный рефлекс (шоковые легкие, шоковые почки, гидроторакс, гидроперикард, множественные острые язвы желудка).

Сопутствующие заболевания: узловой коллоидный зоб, операция удаления железы, желчнокаменная болезнь, гипертоническая болезнь, хроническая ишемическая болезнь сердца.

Выводы

Пациентка Г., 71 г., страдала хронической ишемической болезнью сердца с выраженным стенозом коронарных артерий. В этих условиях ей проведена операция тиреоидэктомии, но в раннем послеоперационном периоде у больной развилась острая коронарная недостаточность, приведшая к кардиопульмональному рефлексу с развитием тромбоза мелких ветвей легочной артерии, шоковым легким, шоковым почкам и острым язвам желудка. Это и явилось непосредственной причиной смерти. Основной целью анализа данного клинического случая является рекомендация тщательного обследования больных с данной патологией, особенно в пожилом возрасте. Учитывая степени риска и абсолютные показания к операции, можно было избежать летального исхода у этой пациентки.

Библиографический список

1. *Tapson V.F.* Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) MD, Cedars-Sinai Medical Center, 2018, available at: <https://www.msmanuals.com/ru>
2. *Ганцев Ш.Х., Каримов А.И., Огий И.И., Хуснутдинов Ш.М., Ишмуратова Р.Ш., Маматова Г.У., Самышина Е.А., Кзыргалин Ш.Р.* Тромбоэмболия легочной артерии: частота, причины и пути профилактики в онкологии. Журнал Креативная хирургия и онкология 2011; 4: 17.

3. Бендерский Ю.Д., Киришин А.А. Тромбоэмболия легочной артерии: патофизиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика. Ижевск 2015.

4. Стяжжина С.Н., Черняева Е.В., Карманова В.В., Сажина К.И., Коробейников В.И. Особенности диагностики и лечения тиреотоксикоза у пациента с тяжелой коморбидной патологией: клинический случай. Пермский медицинский журнал 2022; 39 (1): 119–123.

5. Stavros V.C. *и др.* Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS). Российский кардиологический журнал 2020; 25 (8): 188.

of prevention in oncology. *Journal of Creative Surgery and Oncology* 2011; 4: 17 (in Russian).

3. Bendersky Yu.D., Kirshin A.A. Pulmonary embolism: pathophysiology, clinic, diagnosis, treatment, prevention. Izhevsk 2015 (in Russian).

4. Styazhkina S.N., Chernyadev E.V., Karmanova V.V., Sazhina K.I., Korobeinikov V.I. Features of the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis in a patient with severe comorbid pathology: a clinical case. *Perm medical journal* 2022; 39 (1): 119–123 (in Russian).

5. Stavros V.C. *i dr.* Rekomendacii ESC po diagnostike i lecheniyu ostroj legochnoj embolii razrabotannye v sotrudnichestve s Evropejskim respiratornym obshchestvom (ERS). *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* 2020; 25 (8): 188 (in Russian).

REFERENCES

1. Tapson V.F. Pulmonary Embolism (PE) MD, Cedars-Sinai Medical Center, 2018, available at: <https://www.msmanuals.com/ru>

2. Gantsev W.H., Karimov A.I., Ogiy I.I., Khusnutdinov Sh.M., Isbmuratova R.Sh., Matamotova G.U., Samyshina E.A., Kzyrgalin Sh.R. Pulmonary embolism: frequency, causes and ways

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 30.11.2022

Одобрена: 12.12.2022

Принята к публикации: 14.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клинический случай развития тромбоэмболии после тиреоидэктомии на фоне сопутствующих заболеваний / С.Н. Стяжжина, Н.А. Кириянов, Д.В. Зайцев, Т.В. Тихомирова, Т.В. Федулова, М.В. Филоненко, Я.Ф. Шапилова, И.В. Рыбаков // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 136–141. DOI: 10.17816/pmj401136-141

Please cite this article in English as: Styazhkina S.N., Kiryanov N.A., Zaitsev D.V., Tikhomirova T.V., Fedulova T.V., Filonenko M.V., Shamilova Ya.F., Rybakov I.V. Clinical case of development of thromboembolism after thyroidectomy with concomitant diseases. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 136–141. DOI: 10.17816/pmj401136-141

Научная статья

УДК 616.71-007.157-02: [616.379-008.64-02: 616.152.18-008.64]-056.76-036.1

DOI: 10.17816/pmj401142-150

ФОСФАТ-ДИАБЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОГО ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОГО РАХИТА

А.М. Мифтахова

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

PHOSPHATE DIABETES: A CLINICAL CASE OF FAMILY HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS

А.М. Miftakhova

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Проанализировать случай редкой наследственной патологии минерально-костного обмена.

Материалы и методы. В представленном материале описана клиническая картина течения гипофосфатемического рахита у двух членов одной семьи.

Результаты. По полученным результатам прослеживается явное различие в тяжести течения в зависимости от пола. У матери ребенка определяется течение заболевания с более поздним дебютом и осложнениями со стороны нижних конечностей, однако пациентка смогла самостоятельно выносить и родить ребёнка. У мальчика – раннее выявление, прогрессирование осложнений с раннего возраста со стороны костной системы с нарушением со стороны органов зрения и неврологической симптоматикой (головные боли, внутричерепная гипертензия).

Выводы. Клинический пример актуален для врачей практического звена. Необходима разработка алгоритмов мониторинга осложнений фосфат-диабета и поиска патогенетической терапии.

Ключевые слова. Гипофосфатемический рахит, витамин D, костная деформация, фосфат-диабет, семейный случай.

Objective. To describe the clinical picture of the course of hypophosphatemic rickets in two members of the same family. Phosphate diabetes is a rare hereditary pathology of mineral and bone metabolism.

Materials and methods. There is presented a clinical picture of the course of hypophosphatemic rickets in two members of the same family.

Results. According to the results obtained, there is a clear difference in the severity of the disease course depending on the sex. The child's mother had a course of the disease with a late onset and complications from the lower extremities, but the patient was able to bear and give birth to a child on her own. The boy had an early detection, early progression of complications of the skeletal system with visual impairment and neurological symptoms (headaches, intracranial hypertension).

© Мифтахова А.М., 2023

тел. +7 963 871 91 56

e-mail: albinamiftahova91@mail.ru

[Мифтахова А.М. – кандидат медицинских наук, аспирант кафедры патологической физиологии].

© Miftakhova A.M., 2023

tel. +7 963 871 91 56

e-mail: albinamiftahova91@mail.ru

[Miftakhova A.M. – Candidate of Medical Sciences, postgraduate student, Department of Pathological Physiology].

Conclusions. The clinical example is relevant for practitioners. It is necessary to develop algorithms for monitoring the complications of phosphate diabetes and searching for pathogenetic therapy.

Keywords. Hypophosphatemic rickets, vitamin D, bone deformity, phosphate diabetes, family case.

ВВЕДЕНИЕ

Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет) – наследственная тубулопатия с дефектом реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах и высокая резистентность к обычным дозам витамина D, следствием чего является гиперфосфатурия, гипофосфатемия, клиника рахита [1].

Актуальность изучения фосфат-диабета связана со множеством нерешенных проблем у пациентов, страдающих данной патологией [2]. Открытыми остаются вопросы диагностики, медикаментозной терапии, диспансерного наблюдения и реабилитации пациентов при осложнениях [3]. Несвоевременная диагностика гипофосфатемического рахита связана с большим сходством клиники с другими генетически детерминированными метаболическими нарушениями и заболеваниями минерально-костного обмена [4; 5]. Малое количество публикаций с клиническими примерами фосфат-диабета за последние годы также приводит к позднему выявлению данной патологии в клинической практике [6; 7].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Б., мальчик, возраст 6 лет 5 месяцев, житель Пермского края (дата рождения 13.09.2015). Явка на амбулаторный прием к детскому эндокринологу с жалобами на задержку роста и деформацию нижних конечностей.

Анамнез. Ребенок от 1-й беременности, 1-е роды, естественные. Срок гестации 36 недель. По шкале Апгар 9 баллов, вес и рост при рождении 3134 г, рост 49 см, окружность головы 34 см, окружность груди 33 см. На грудном вскармливании до 12 месяцев.

Наследственный анамнез. Отец пациента Б., рост 160 см, здоров. Мать пациента Б., рост 150 см, страдает фосфат-диабетом.

В возрасте 6 месяцев (10.03.2016) впервые обратились к генетику в Краевую детскую клиническую больницу г. Перми (КДКБ) по причине отягощенного наследственного анамнеза. Активных жалоб не предъявляли. Объективно: состояние удовлетворительное, рост 59 см, масса 5700 г. ИМТ = 16,6 кг/м², SDS имт = -0,56, SDSр = -1,23, рост ниже среднего. Большой родничок открыт – 1,5 × 2 см. Проявлений рахита не выявлено. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено.

Биохимическое исследование крови: уровень активности щелочной фосфатазы и кальция в крови в норме, уровень фосфора в крови 0,6 ммоль/л (норма 1,45–2,16 ммоль/л) – понижен, уровень фосфора в суточной моче 27 ммоль/сутки (норма 0,6–15 ммоль/л) – повышен, уровень кальция в моче в норме. Заключение по лабораторным исследованиям: гипофосфатемия и гиперфосфатурия.

Рекомендовано: проведение молекулярно-генетического исследования для уточнения диагноза. Родители отказались, так как исследование стоит дорого.

На основании пониженного уровня фосфора в крови, повышенных значений экскреции фосфора в моче и отягощенного наследственного анамнеза поставлен диагноз фосфат-диабета. Назначено лечение: витамин D («Аквдетрим») по 2500 МЕ (5 капель) в сутки. Контроль лечения: один раз в 10 дней (проба Сулковича).

В возрасте 1 года 5 месяцев (15.03.2017) повторная консультация генетика в КДКБ г. Перми. Жалобы на задержку роста, мышечную слабость, деформацию нижних ко-

нечностей с момента, как начал ходить (с 11 месяцев). Объективно: состояние удовлетворительное, рост 72 см (+ 13 см за 11 месяцев), масса 9,5 кг (+3,8 кг за 11 месяцев). ИМТ = 18,3 кг/м², SDS имт = +1,56, SDSp = -3,8. Большой родничок закрыт. Проявление рахита: деформация нижних конечностей (варусная деформация голеней). Со стороны других органов и систем патологии не выявлено.

Биохимическое исследование: в крови уровень активности щелочной фосфатазы 950 Ед/л (норма 156–369), фосфор 0,7 ммоль/л (норма 1,45–2,16), кальций в норме, в суточной моче уровень фосфора в моче 32 ммоль/сутки (норма 0,6–25), уровень кальция в моче в норме. УЗИ почек без патологии. На рентгенологическом исследовании нижних конечностей: изменение метафизов большеберцовых, малоберцовых костей и варгусная деформация голени. Все 11 месяцев пациент получал регулярно витамин D («Аквадетрим») по 5 капель в сутки (2500 МЕ), по месту жительства один раз в 1,5–2 месяца проводили пробу по Сулковичу: без признаков гипервитаминоза витамина D.

Заключение врача-генетика: основной диагноз: фосфат-диабет. Х-сцепленное наследование? Сопутствующий диагноз: соматогенная низкорослость. Рекомендовано: генетическое обследование для уточнения варианта мутации гена.

На основании жалоб, анамнеза, клиники и исследований была проведена коррекция лечения: таблетки кальцид (на основе яичной скорлупы) по одной таблетке один раз в день, витамин D («Аквадетрим») по 3500 МЕ (7 капель) один раз в день, длительно. Контроль активности щелочной фосфатазы в крови и кальция в моче один раз в 14 дней. Родители от генетического исследования отказались.

С 1 года 5 месяцев пациент регулярно наблюдается у генетика, невролога и орто-

педа. Диспансерное наблюдение у невролога с 1 года 6 месяцев с диагнозом: синдром внутричерепной гипертензии. Диспансерное наблюдение у ортопеда с 1 года 6 месяцев: плоскостопие и варгусная деформация голеней.

В возрасте 2 лет 3 месяцев (от 22.12.2017) рентгенография тазобедренных и коленных суставов: разрыхленность метафизов длинных трубчатых костей.

В возрасте 3 лет (от 27.09.2018) повторная консультация генетика. Жалобы на деформацию нижних конечностей. Рост 82 см, вес 11,75 кг. Варусная деформация голеней. Биохимическое исследование крови от 19.09.2018: уровень активности щелочной фосфатазы 648 Ед/л (норма 156–369), фосфор 0,5 ммоль/л (норма 1,45–2,16), кальций 2,4 ммоль/л (в норме 2,2–2,7). Диагноз: фосфат-диабет. Лечение: раствор витамина D («Аквадетрим») по 10 капель (5000 МЕ) один раз в день. Таблетки кальция: по 2 таблетке один раз в день. Рекомендовано: УЗИ почек и наблюдение ортопеда, молекулярно-генетическое исследование. Повторное заключение врача-генетика. Основной диагноз: фосфат-диабет. Х-сцепленное наследование? Осложнение: варгусная деформация нижних конечностей. Сопутствующий диагноз: соматогенная низкорослость.

В возрасте 3 лет (29.09.2018) впервые проконсультирован эндокринологом в КДКБ г. Перми. Жалобы на искривление нижних конечностей, задержку роста, деформацию черепа и периодические головные боли. Объективно на осмотре у эндокринолога: состояние удовлетворительное. Рост 82 см (+10 за 1,5 года), вес 11,75 кг (+2 кг за 1,5 года), ИМТ = 17,8 кг/м², SDS имт = +1,69, SDSp = -4,09. Глазные яблоки с признаками экзофтальма, деформация формы черепа. Заключение детского эндокринолога: основной диагноз: фосфат-диабет. Осложнение: синдромальная задержка роста. Варгусная

деформация нижних конечностей. Сопутствующий: экзофтальм. Деформация черепа. Рекомендовано: компьютерная томография черепа, консультации офтальмолога и нейрохирурга.

В возрасте 3 лет 2 месяцев. Консультация окулиста (от 15.11.2018): основной диагноз: застойный диск зрительного нерва. Проведена компьютерная томография черепа: заращение сагиттального шва.

Заключение: заращение сагиттального шва. Консультация нейрохирурга (20.12.2018) с диагнозом: краниосиностоз сагиттального шва. Скафоцефалия. Синдром внутричерепной гипертензии. Фосфат-диабет. Рекомендовано оперативное лечение. Повторная консультация окулиста в возрасте 3 лет 5 месяцев (12.02.2019): застойный диск зрительного нерва обоих глаз, хроническое течение. Ангиопатия сетчатки обоих глаз.

В возрасте 3 лет 5 месяцев (15.02.2019) пациент проконсультирован нейрохирургом в г. Тюмени в Федеральном центре нейрохирургии. Проведено оперативное лечение: микрохирургическая краниопластика сагиттального краниосиностоза.

Повторная компьютерная томография черепа после операции от 16.02.2019 (на второй день после операции): кости свода черепа в состоянии после микрохирургической краниопластики сагиттального краниосиностоза. В области оперативного вмешательства гематом нет.

Повторная консультация окулиста (на 4-й день после операции) от 19.02.2019: диагноз: застойный диск зрительного нерва обоих глаз, хроническое течение. Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Рекомендовано: осмотр офтальмолога в динамике с контролем состояния глазного дна, УЗИ глазных яблок, оптическая когерентная томография.

Осмотр перед выпиской из Федерального центра нейрохирургии от 20.02.2019. Локальный статус при выписке: послеопераци-

онная рана чистая, без признаков воспаления, с формирующимся за счет первичного натяжения тканей рубцом, швы состоятельные. Пациент после операции с положительной динамикой, головных болей нет.

Биохимический анализ крови от 22.02.2019: активность щелочной фосфатазы 547 Ед/л (норма 156–369), фосфор 0,8 ммоль/л (норма 1,45–2,16), кальций 1,23 ммоль/л (норма). Получает регулярно витамин D в дозе 8 капель (4000 МЕ) один раз в день и таблетки кальцида по одной таблетке один раз в день.

В возрасте 3 лет 6 месяцев (26.03.2019) компьютерная томография черепа. Заключение: состояние после микрохирургической краниопластики, полиоссальная фиброзная дисплазия костей черепа, венозная мальформация мягких тканей затылочной области слева. Повторная консультация нейрохирурга от 27.03.2019, КДКБ г. Перми: пациент после операции с положительной динамикой, головные боли отсутствуют, нет прогрессирования деформации черепа. Диагноз: краниосиностоз. Послеоперационное состояние, краниопластика. Рекомендовано: наблюдение у невролога, КТ головного мозга один раз в год.

В возрасте 3 лет 9 месяцев (27.06.2019) повторная консультация окулиста в КДКБ г. Перми. Диагноз: застойный диск зрительного нерва обоих глаз, хроническое течение. Гиперметропия слабой степени обоих глаз. Рекомендовано: осмотр офтальмолога в динамике с контролем состояния глазного дна, УЗИ глазных яблок и оптическая когерентная томография.

Повторная консультация генетика в возрасте 3 лет 10 месяцев (от 04.07.2019): жалобы на деформацию голени, низкий рост, боли в ногах после физической нагрузки. Объективно: состояние удовлетворительное, рост 86 см (+ 4 см за 8 месяцев), масса 13,5 кг (+2 кг за 8 месяцев),

ИМТ = 18,6 кг/м², SDS имт = +2,24, SDSp = -4,1. Варгусная деформация голеней, больше выражена при ходьбе слева. Выступающая реберная апертура. Биохимический анализ крови от 11.06.2019: щелочная фосфатаза 1177 Ед/л (норма 3–258). Основной диагноз: фосфат-диабет. X-сцепленное наследование? Осложнение: варгусная деформация нижних конечностей. Застойный диск зрительного нерва обоих глаз, хроническое течение. Сопутствующий диагноз: соматогенная низкорослость. Коррекция лечения: капли витамина D по 10 капель (5000 МЕ), один раз в день, длительно, контроль биохимического анализа крови (активность щелочной фосфатазы, фосфора, кальций) и кальций в моче, УЗИ почек и рентген кистей и нижних конечностей.

В возрасте 4 лет 1 месяца (от 31.10.2019) повторная явка с результатами обследования к врачу-генетику. Биохимический анализ крови от 14.10.2019: кальций 2,4 ммоль/л (в норме), активность щелочной фосфатазы 543 Ед/л (норма 0–500), фосфор 0,86 ммоль/л (норма 1,45–2,16), кальций 1,23 ммоль/л (норма). Рентгенография коленных суставов от 09.2019: бокаловидное расширение метафизарной зоны. Метафизарная пластинка бахромчатая.

Повторно осмотр офтальмолога в возрасте 4 лет 3 месяцев (от 08.11.2019). Диагноз: аномалия развития диска зрительного нерва, частичная атрофия зрительного нерва (миелиновые волокна с обеих сторон). Рекомендована явка на контроль через 6 месяцев.

На приеме у детского эндокринолога¹: на момент осмотра пациенту Б. 6 лет 5 месяцев (25.05.2022). Жалобы на задержку роста, деформацию нижних конечностей. Объективный осмотр: состояние удовлетворительное. На волосистой части головы постоперационные швы, швы состоятельные, без при-

знаков воспаления, головных болей нет, зрение не снижается, психоречевое развитие соответствует возрасту. Стадия полового созревания по Таннеру соответствует Iб стадии. Половое развитие соответствуют возрасту. Нижние конечности с варгусной деформацией голеней, «утиная» походка при ходьбе. Иных рахитических проявлений со стороны скелета не выявлено.

Антропометрические данные: рост 100 см (+ 2 см за 6 месяцев), SDS роста = -3,89, вес 19 кг ИМТ = 19 кг/м² SDS ИМТ = +2,06, Площадь тела = 0,61 м². Физическое развитие резко дисгармоничное за счет низкорослости при должнствующем весе. Ожирение 1-й степени обусловлено низким ростом при должнствующей массе тела по возрасту.

Лабораторные и инструментальные исследования от апреля 2022 г. На фоне регулярного приема витамина D («Аквадетрим») в дозе 12 капель (6000 МЕ) один раз в день и препарата кальцида по одной таблетке один раз в день, биохимический анализ крови от 16.04.2022: активность щелочной фосфатазы 535 Ед/л (норма 156–369) – повышен, фосфор 0,79 ммоль/л (норма 1,45–2,16) – понижен, кальций 1,22 ммоль/л (норма), уровень фосфора в суточной моче 29 ммоль/сутки (норма 0,6–15 ммоль/л) – повышен, уровень кальция в моче в норме. УЗИ почек без патологии. УЗИ щитовидной железы без патологии. Рентгенография коленных суставов от 04.2022: бокаловидное расширение метафизарной зоны, метафизарная пластинка бахромчатая, признаки остеопенического синдрома.

Заключение детского эндокринолога от 25.05.2022.

Основной диагноз: фосфат-диабет с гиперфосфатурией.

Осложнение: соматогенная низкорослость. Варгусная деформация нижних конечностей. Остепенический синдром? Кра-

¹ Прием вела автор статьи.

нисинозтоз, постоперационное состояние, положительная динамика.

Сопутствующие диагнозы: аномалия развития диска зрительного нерва, частичная атрофия зрительного нерва.

Рекомендовано пройти генетическое молекулярное обследование по программе «Альфа-Эндо» пациенту Б. и матери пациента, так как семья планирует рождение второго ребенка. Также рекомендована рентгенологическая денситометрия для уточнения наличия остеопении, определения уровня витамина D, паратормона, ионизированного кальция. По результатам полученных анализов на повторной консультации будет решаться вопрос о применении комплексной терапии, включающей медикаментозную терапию препаратами фосфорного буфера (стартовая доза из расчета 40 мг/кг/сут по элементарному фосфору) в сочетании с альфакальцидолом (стартовая доза 0,5 мкг/сут), также ЛФК и массаж. Обязательно необходим регулярный контроль биохимического анализа крови (активность щелочной фосфатазы, фосфора, кальций) и кальция в моче один раз в 2 недели, УЗИ почек и определение скорости клубочковой фильтрации один раз в 6 месяцев, рентген нижних конечностей один раз в год. Диспансерное наблюдение у врачей: офтальмолог, ортопед, нефролог, нейрохирург, эндокринолог и невролог.

Прогнозируемый рост, развитие и прогрессирование осложнений зависит от течения основного заболевания фосфат-диабета с гипофосфатемическим рахитом. Пациент Б. состоит на учете по инвалидности, связанной с осложнениями фосфат-диабета.

Дополнение к семейному анамнезу пациента Б. Пациентка А (мама пациента Б.), женщина, 31 год, дата рождения 06.05.1991. Болеет фосфат-диабетом, несколько раз прооперирована с целью устранения деформации нижних конечностей, прибавила в росте плюс 5 см за счет операций.

Анамнез пациентки А. Впервые к генетике обратились в возрасте 8 лет (25.12.1998) с жалобами на деформацию голени, на боли в ногах и мышцах, низкий рост, утомляемость. Данные жалобы появились в возрасте 6,5 г., живут далеко от центра, по этой причине не обращались (Коми–Пермяцкий округ, село Юрлы).

На приеме врача-генетика (25.12.1998): на момент осмотра ребенку 8 лет, низкорослость, «утиная походка», варгусная деформация голени и коленных суставов. В возрасте 8 лет 7 месяцев: рост = 112 см (+ 2 см за 8 месяцев), вес = 25 кг (+ 1,5 кг за 8 месяцев), ИМТ = 20 кг/м², SDS имт = +1,2, SDSр = -2,9.

Было проведено обследование (26.12.1998). Биохимическое исследование крови выявило резкое повышение уровня активности щелочной фосфатазы (более 1000 Е/мл), снижение фосфора менее 1,0 ммоль/л, кальций в пределах нормы.

Рентгенологическое исследование нижних конечностей: изменение метафизов большеберцовых, малоберцовых костей и варгусная деформация голени.

На основании жалоб, клиники и лабораторных исследований поставлен диагноз фосфат-диабета.

Назначено лечение: витамин D – масляный раствор по 25 000 ЕД в сутки, препарат фитин по 3 таблетки в день. На фоне лечения и наблюдения в течение многих лет уровень фосфора в крови оставался низким, но активность щелочной фосфатазы в крови была в пределах референсных значений. Деформация голени и коленных суставов прогрессировала вследствие поздней постановки диагноза и несвоевременного начала терапии.

В возрасте 18 лет (18.05.2009) пациентка А. впервые была проконсультирована в «Восстановительной травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова» («ВТО» им. ак. Г.А. Илизарова), г. Курган. На объектив-

ном осмотре нижних конечностей выявлено: варусно-антекурвационная деформация правой большеберцовой кости, щель коленных суставов снижена, субхондральный склероз, деформация межмышечковых бугорков.

В последующем пациентка А. неоднократно проходила оперативное лечение в центре «ВТО» им. ак. Г.А. Илизарова в г. Кургане.

Хронология оперативного лечения в «ВТО» имени ак. Г.А. Илизарова:

- 25.07.2012 (возраст 21 год). Остеосинтез аппаратом Илизарова правого бедра. Остеотомия большеберцовой бедренной кости в проксимальной трети и дистальной трети для коррекции оси.

- 28.08.2012. Остеосинтез аппаратом Илизарова правой голени. Остеотомия большеберцовой кости в проксимальной трети и дистальной трети, малоберцовой кости в дистальной трети.

В результате двух операций устранена варусно-антекурвационная деформация правого бедра и правой голени. Правая нижняя конечность удлинена на 7 сантиметров.

Однако в апреле 2013 г. (возраст 22 года) при явке на контроль в «ВТО» им. ак. Г.А. Илизарова г. Кургана отмечена отрицательная динамика за счет прогрессирования основного заболевания – гипофосфатемического рахита. На объективном осмотре установлено укорочение левой нижней конечности на 5 см, укорочение левого бедра на 3 см за счет деформации, укорочение левой голени на 1 см за счет деформации. Движение в суставах нижних конечностей в полном объеме. Мышечная сила 5 баллов.

С целью коррекции вышеуказанных костных изменений на фоне основного заболевания проведено оперативное лечение в период с 15.04.2013 по 09.09.2013:

- 23.04.2013 (возраст 22 года). Билокальный остеосинтез левой голени аппаратом Илизарова. Период коррекции составил 32 дня. Начало фиксации с 24.05.2013;

- 27.05.2013. Билокальный остеосинтез левого бедра аппаратом Илизарова. Период коррекции составил 20 дней. Аппаратная фиксация голени 140 дней, и бедра – 106 дней. Начало фиксации 17.06.2013 и снятие 09.09.2013.

Пациентка А. была выписана (13.09.2013) из стационара в полимерной лонгете на амбулаторное наблюдение, срок фиксации один месяц. Частичное выздоровление. Состояние удовлетворительное.

В возрасте 24 лет (03.09.2015) пациентка А. родила пациента Б. Роды естественные, без оперативного вмешательства. Пациенту Б. в возрасте 6 месяцев был поставлен диагноз фосфат-диабета, вышеописанный клинический случай. Никто из членов данной семьи не прошел молекулярно-генетическое обследование. Пациентка А. и ее супруг планируют родить второго ребенка.

Консультация ортопеда от 29.06.2021 пациентки А. (возраст 30 лет). Жалобы на периодические боли в области бедра справа. Объективно: прихрамывает при ходьбе, движение в тазобедренных суставах в полном объеме с обеих сторон. Заключение ортопеда: основной диагноз: фосфат-диабет с гиперфосфатурией. Осложнения: варусная деформация нижних конечностей. Состояние после оперативного лечения. Состоит на учете по инвалидности, связанной с фосфат-диабетом. Рекомендовано: рентгенологическое исследование нижних конечностей, биохимическое исследование крови и мочи, определение скорости клубочковой фильтрации, УЗИ почек, консультация нефролога и невролога.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В вышеописанном клиническом случае семейного фосфат-диабета прослеживаются проявления нерешенных проблем, касающихся ранней диагностики, лечения и про-

филактики осложнений. Случай с пациенткой А.: в результате поздней постановки диагноза и монотерапии высокими дозами витамина D возникли осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата, потребовавшие длительного и многократного хирургического лечения. В случае с пациентом Б. – ранняя постановка диагноза на основе клинико-лабораторных данных и наследственного анамнеза, терапия высокими дозами витамина D и биологически активной добавкой кальцид, без применения фосфорсодержащих препаратов. Однако, несмотря на ранее выявление гипофосфатемического рахита и начало лечения витамином D и кальцидом, у пациента Б. возникли множественные осложнения: костная деформация черепа, краниосиностоз сагиттального шва, скафоцефалия, синдром внутричерепной гипертензии, аномалия развития диска зрительного нерва, соматогенная низкорослость и варгусная деформация нижних конечностей. В настоящий момент у пациента Б. наблюдается прогрессирование костной деформации нижних конечностей, что в будущем, возможно, потребует оперативной коррекции.

Следует также отметить, что клиника гипофосфатемического рахита и тяжесть течения у пациентки А. и пациента Б. отличаются. В литературе есть сведения, что у пациентов мужского пола заболевание протекает тяжелее, что также подтверждается нашими клиническими примерами [1–7]. Анализ клинических случаев актуален для практикующих врачей с целью дифференциальной диагностики и своевременного мониторинга осложнений у пациентов с фосфат-диабетом. Также представляется необходимым проведение молекулярно-генетического исследования пациентов и членов их семьи для заблаговременной консультации по вопросам планирования и рождения детей.

ВЫВОДЫ

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении орфанных заболеваний в нашей стране, требуется дальнейшее углубленное изучение гипофосфатемического рахита для разработки алгоритмов обследования с целью ранней постановки диагноза, своевременного выявления осложнений, комплексного лечения и улучшения качества жизни пациентов и их семей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ясонов С.А. Синдромальные краниосиностозы: основные клинические проявления и современные возможности реабилитации. Педиатрия 2012; 5: 114–119.
2. Кузнецова С.Ю., Новиков П.В., Прошлякова Т.Ю., Захарова Е.Ю. Гипофосфатемический рахит у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2013; 4: 14–19.
3. Танкевич З.А., Сукало А.А. Рахитоподобные заболевания у детей. Педиатрия 2010; 3: 5–12.
4. Куликова К.С. Тюльпаков А.Н. Гипофосфатемический рахит: патогенез, диагностика и лечение. Ожирение и метаболизм 2018; 2: 48–56.
5. Васильева Т.Г. Особенности обмена кальция и фосфора у детей раннего возраста. Вестник РАН 2006; 2: 91–95.
6. Адигаева Г.Ж. Наследственные Тубулопатии: фосфат-диабет. Вестник АГИУВ 2013; 1: 12–13.
7. Прошлякова Т.Ю., Короткая Т.С., Кузнецова С.Ю. Сравнительная характеристика рахитоподобных заболеваний. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 3: 19–25.

REFERENCES

1. Yasonov S.A. Syndromic craniosynostoses: main clinical manifestations and modern

possibilities of rehabilitation. *Pediatrics* 2012; 5: 114–119 (in Russian).

2. Kuznetsova S.Yu., Novikov P.V., Proshlyakova T. Ju., Zabarova E.Ju. Hypophosphatemic rickets in children. *Russian Vestnik of Perinatology and Pediatrics* 2013; 4: 14–19 (in Russian).

3. Tankevich Z.A., Sukalo A.A. Rakhik-like diseases in children. *Pediatrics* 2010; 3: 5–12 (in Russian).

4. Kulikova K.S. Tyulpakov A.N. Hypophosphatemic rickets: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Obesity and metabolism* 2018; 2: 48–56 (in Russian).

5. Vasilyeva T.G. Features of calcium and phosphorus metabolism in wounded children. *Vestnik of the Russian Academy of Sciences* 2006; 2: 91–95 (in Russian).

6. Adibaeva G.Zh. Hereditary Tubulopathies: Phosphate-Diabetes. *Vestnik AGIUV* 2013; 1: 12–13 (in Russian).

7. Proshlyakova T.Yu. Korotkaya T.S., Kuznetsova S.Yu. Comparative characteristics of rickets-like diseases. *Russian Vestnik of Perinatology and Pediatrics* 2018; 3: 19–25 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора 100 %.

Поступила: 14.12.2022

Одобрена: 28.12.2022

Принята к публикации: 14.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Мифтахова, А.М. Фосфат-диабет: клинический случай семейного гипофосфатемического рахита / А.М. Мифтахова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 142–150. DOI: 10.17816/pmj401142-150

Please cite this article in English as: Miftakhova A.M. Phosphate diabetes: a clinical case of family hypophosphatemic rickets. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 142-150. DOI: 10.17816/pmj401142-150

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 615.2.076.9.015.4

DOI: 10.17816/pmj401151-163

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ТАРГЕТНОГО ПРЕПАРАТА «СУТЕНТ» В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Н.И. Гуляева, Г.П. Вдовина, Г.Г. Фреинд, А.А. Бурлуцкая, М.П. Чугунова, М.О. Карипова*
Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF CHANGES IN INTERNAL ORGANS OF RATS WITH INTRODUCTION OF TARGETED DRUG “SUTENT” IN EXPERIMENT

N.I. Gulyaeva, G.P. Vdovina, G.G. Freind, A.A. Burlutskaya, M.P. Chugunova, M.O. Karipova*
E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Установить изменения гистологического строения внутренних органов и показателей крови у лабораторных крыс в эксперименте при внутрижелудочном введении препарата «Сутент®» в дозах 7 и 35 мг/кг веса.

© Гуляева Н.И., Вдовина Г.П., Фреинд Г.Г., Бурлуцкая А.А., Чугунова М.П., Карипова М.О., 2023

тел. +7 09 102 31 40

e-mail: bizon55@mail.ru

[Гуляева Н.И. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ; Вдовина Г.П. – доктор фармакологических наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии; Фреинд Г.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с секционным курсом; Бурлуцкая А.А. – преподаватель кафедры фармакологии; Чугунова М.П. – кандидат фармакологических наук, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ; Карипова М.О. – ассистент кафедры микробиологии и вирусологии].

© Gulyaeva N.I., Vdovina G.P., Freind G.G., Burlutskaya A.A., Chugunova M.P., Karipova M.O., 2023

tel. +7 909 102 31 40

e-mail: bizon55@mail.ru

[Gulyaeva N.I. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, leading researcher of the Central Scientific Research Laboratory; Vdovina G.P. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology; Freind G.G. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy with Sectional Course; Burlutskaya A.A. – Lecturer of the Department of Pharmacology; Chugunova M.P. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, leading researcher of the Central Scientific Research Laboratory; Karipova M.O. – Assistant of the Department of Microbiology and Virology].

Материалы и методы. Исследование проведено на 48 беспородных белых крысах, разделенных на группы: № 1 и 4 – получали цитотоксический препарат «Сутент®» в дозе 7 мг/кг (терапевтическая доза); № 2 и 5 – получали препарат в дозе 35 мг/кг (доза превышает терапевтическую в 5 раз); № 3 и 6 – контрольные группы. В группах № 1–3 забой животных производился через 30 дней после начала эксперимента, в группах № 4–6 – через две недели после отмены препарата. Ежедневно в течение 30 дней опытным группам вводили внутривенно препарат «Сутент®» в виде водной суспензии в воде очищенной, в контрольной группе крысы получали воду очищенную в эквивалентном объеме. Изучались гистологические препараты органов, окрашенные гематоксилином и эозином, гематологические показатели крови.

Результаты. В крови установлено развитие гипохромной анемии, тромбоцитопении и гранулоцитопении. При изучении гистологического строения органов во всех экспериментальных группах выявлено нарушение кровообращения в виде венозного полнокровия и стаза крови в капиллярах, развитие кровоизлияний в легком, печени, почках, надпочечниках, поджелудочной железе, оболочках желудка и пищевода. В печени, поджелудочной железе и надпочечниках наблюдались дистрофические изменения клеток и фокусы некрозов. В группе № 2 было определено поражение нервных клеток коры головного мозга, кардиомиоцитов сердца, клеток щитовидной железы, развитие острого дуоденита с формированием микроабсцессов.

Выводы. Введение «Сутента» в дозе 35 мг/кг вызвало более выраженную по сравнению с дозой 7 мг/кг гематологическую, гепатологическую, кардиологическую и нейрологическую токсичность, более значительное поражение эндокринных органов, а также способствовало присоединению вторичной инфекции и развитию острого дуоденита.

Ключевые слова. «Сутент», эксперимент, гистологическое строение органов, кровь.

Objective. To establish in the experiment the changes in histological structure of the internal organs and blood indices in laboratory rats with intragastric introduction of the drug Sutent® in the doses of 7 mg/kg and 35 mg/kg of the weight.

Materials and methods. The study was conducted on 48 breedless white rats divided into the following groups: groups 1 and 4 – received cytotoxic drug Sutent® in the dose of 7 mg/kg (therapeutic dose), groups 2 and 5 – Sutent® in the dose of 35 mg/kg (fivefold exceeding the therapeutic dose), groups 3 and 6 – the control groups. In groups 1, 2, 3 animal were killed 30 days after the onset of the experiment, in groups 4, 5, 6 – two weeks after the drug withdrawal. Every day during 30 days, the experimental groups were introduced the intragastric drug Sutent® in the form of aqueous suspension in the purified water; in the control group the rats received the purified water in the equivalent volume. The histological preparations of organs stained with hematoxylin and eosin as well as the hematological indices of blood were investigated.

Results. The development of hypochromic anemia, thrombocytopenia and granulocytopenia in the was identified. While studying the histological structure of organs, in all experimental groups there was detected a disturbed circulation in the form of venous hyperemia and blood stasis in the capillaries, the development hemorrhages in the lung, liver, kidneys, adrenal glands, pancreas, gastric and esophageal mucosa. In the liver, pancreas and adrenal glands, dystrophic changes in the cells and necrosis foci were observed. In group 2, affection of the cerebral cortex nerve cells, heart cardiomyocytes, thyroid cells, acute duodenitis with formation of microabscesses was established.

Conclusions. Introduction of Sutent® in the dose of 35 mg/kg, compared with the dose of 7 mg/kg, caused a more expressed hematological, hepatological, cardiological and neurological toxicity, more obvious lesion of endocrine organs; it also contributed to the development of associated secondary infection and acute duodenitis.

Keywords. Sutent®, experiment, histological structure of organs, blood.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из проблем современной онкологии является почечноклеточный рак (ПКР), который характеризуется высоким

метастатическим потенциалом. 23 764 больных ПКР были выявлены в России в 2017 г., а абсолютное число умерших составило 7063 человека. ПКР мало чувствителен к химиотерапии и лучевой терапии, рецидиви-

рует в 20–40 % случаев после нефрэктомии. Поэтому значительное количество больных ПКР нуждаются в длительной системной терапии [1].

При ПКР происходит гиперэкспрессия генов, кодирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF- α), которые ответственны за неоангиогенез и клеточную пролиферацию. Причиной изменения их экспрессии является потеря активности гена VHL (von Hippel-Lindau) в результате его мутации или метилирования. VHL-комплекс разрушается, в результате этого происходит накопление белка HIF-1, что способствует гиперэкспрессии соответствующих генов. Рост и метастазирование опухоли во многом зависят от эффективного кровоснабжения и доступа кислорода за счет неоангиогенеза, который развивается в результате сложного взаимодействия пролиферирующих эндотелиальных, стромальных клеток и межклеточного матрикса. VEGFR считается одним из наиболее важных факторов, регулирующих данные процессы в опухоли, а избыточная продукция PDGF вызывает стимуляцию перицитов, также способствуя неоангиогенезу [2].

В результате открытия патогенетического пути развития ПКР, связанного с геном VHL, в 2005 г. в России были разрешены к применению таргетные препараты, подавляющие активность VEGF и его рецепторов. Одним из них является лекарственный препарат «Сутент®» – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ, воздействующий на все известные виды рецепторов к PDGF и VEGF – VEGFRs, PDGFR- α , PDGFR- β , c-KIT и FLT-3, которые регулируют рост опухоли за счет пролиферации опухолевых клеток и ангиогенеза, обеспечивают ее метастазирование. В эксперименте установлено, что ингибиторы тироксинкиназ вызывают дегенерацию и

некроз клеток опухоли без значительного изменения ее размеров [3]. На мышцах линии C57BL/6J препарат подавлял рост опухоли за счет нарушения ее васкуляризации, приводил к снижению частоты метастазирования на 83 % на модели карциномы легких Льюиса. В других экспериментах была показана высокая противоопухолевая активность при лечении меланомы, рака толстой кишки и легкого. Применение «Сутента» для лечения больных ПКР в первой линии терапии увеличило общую и безрецидивную выживаемость [4; 5].

Для лечения ПКР «Сутент» принимается в дозе 50 мг/сут в течение 4 недель с двухнедельным перерывом в режиме монотерапии. Необходимость принимать препарат для поддержания терапевтического эффекта в течение длительного времени приводит к развитию выраженных побочных реакций. Наиболее частыми побочными эффектами оказались астения, диарея, кожная сыпь, уменьшение фракции выброса левого желудочка, артериальная гипертония, а также тромбоцитопения, нейтропения и гипотиреоз. В ряде публикаций представлены сведения о клиническом течении и лечении осложнений, развивающихся на фоне монотерапии «Сутентом» у онкобольных [6; 7]. Однако до сих пор не изучены морфологические изменения внутренних органов при применении «Сутента» в качестве монотерапии ПКР.

Цель исследования – установить изменения гистологического строения внутренних органов и гематологических показателей крови у лабораторных крыс в эксперименте при внутрижелудочном введении таргетного препарата «Сутент®» в дозах 7 и 35 мг/кг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах обоего пола массой в

среднем 200–250 г. Животных содержали в виварии при температуре воздуха 20–22 °С, естественном освещении при свободном доступе к пище и воде. Все работы с лабораторными животными выполнены в соответствии с этическим принципам, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в других научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ, протокол № 5 от 24.06.2020. Лабораторные животные были распределены на группы № 1 и 4 – получали цитотоксический препарат «Сутент®» в дозе 7 мг/кг веса; № 2 и 5 – получали препарат в дозе 35 мг/кг веса; № 3 и 6 – контрольные группы. В каждой группе было по 8 животных (4 самца и 4 самки). Всего в эксперименте участвовало 48 животных. Ежедневно один раз в сутки в течение 30 дней опытным группам вводили внутрижелудочно препарат «Сутент®» в виде водной суспензии в воде очищенной в объеме, не превышающем 0,5 мл. Согласно действующей инструкции по применению зарегистрированного препарата «Сутент®», в капсулах 50 мг («Пфайзер Инк», США) максимальная суточная доза препарата составляет 75 мг. С использованием общепринятых коэффициентов пересчета [8] была рассчитана терапевтическая доза для исследуемых животных, которая составила 7 мг/кг. В результате для перорального введения экспериментальным животным были выбраны следующие дозы препарата: 1-я доза – 7 мг/кг (терапевтическая доза); 2-я доза – 35 мг/кг (в 5 раз больше терапевтической дозы). В контрольных группах животные получали воду очищенную в том же режиме дозирования. По окончании срока наблюдения животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом.

Забой животных групп № 1–3 производили через 30 дней после начала эксперимента; забой животных групп № 4–6 – через две недели после прекращения эксперимента (отставленные группы). Кровь в объеме 1,0 мл забирали на исследование гематологических показателей. С помощью гематологического анализатора Medonik определяли в крови количество эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, содержание гемоглобина, среднее содержание гемоглобина в эритроците, гематокрит. В биохимической лаборатории в крови животных выявляли АЛТ, АСТ, ТТТ, ЩФ, общий белок, креатинин, мочевины, глюкозу. Для микроскопического изучения кусочки сердца, лёгких, печени, селезёнки, почки, надпочечника, щитовидной железы, поджелудочной железы, пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, яичника и семенника фиксировали в течение 24 ч в 10%-ном забуференном нейтральном растворе формалина. После фиксации материал заливали в парафин по общепринятой схеме, готовили гистологические срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопирование и фотографирование препаратов проводили с помощью микроскопа «Ломо» «Микмед-6» при увеличении 100, 200, 400 и цифровой фотокамеры TourCam. Количественные показатели обрабатывали статистически: вычисляли средние показатели (M) и ошибку репрезентативности средней арифметической (m). Для определения достоверного различия дисперсий признаков применялся критерий Фишера (F), при оценке статистической достоверности различий (p) использовали двухвыборочный критерий Стьюдента (t). Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении эксперимента по внутрижелудочному введению препарата «Сутент» произошла гибель 4 животных в группе № 4 (50 % животных), 2 животных в группе № 2 (25 %), 4 животных (50 %) – в группе № 5.

Введение «Сутента» в дозе 7 мг/кг в течение 30 дней в группе № 1 вызвало статистически значимое снижение количества эритроцитов (на 18,8 % у самцов и на 10,9 % у самок) и гемоглобина, по сравнению с показателями контрольной группы (таблица). Количество тромбоцитов не имело статистически достоверных отклонений, однако в группе № 4 произошло увеличение их содержания у самок. При неизменном содержании в крови лейкоцитов отмечалось увеличение абсолютного количества агранулоцитов

(лимфоцитов и моноцитов) при резком снижении числа гранулоцитов на 73,6 % у самцов и 66,3 % у самок. Через две недели после отмены препарата наблюдалась нормализация гематологических показателей, за исключением более низкого, чем в норме, количества эритроцитов у самцов, и значительного увеличения числа лейкоцитов за счет резкого возрастания количества гранулоцитов на 49,8 % у самцов и 74,8 % у самок.

Поступление препарата в дозе 35 мг/кг в течение 30 дней (группа № 2) вызвало уменьшение количества эритроцитов на 22,7 % у самцов и 22,6 % самок, снижение содержания гемоглобина, падение числа тромбоцитов на 35,4 % у самцов и 45 % у самок и лейкоцитов на 55,6 % и 64,3 % соответственно. Содержание в крови агранулоцитов было увеличено, а число гранулоцитов

Показатели периферической крови у экспериментальных крыс ($M \pm m$)

Животное	Контроль	Доза, мг/кг		Контроль отсроченный	Доза, мг/кг	
		7	35		7, отсрочено	35, отсрочено
Количество эритроцитов ($10^{12}/л$) (RBC)						
Самцы	8,44 ± 0,08	6,85 ± 0,18*	6,52 ± 0,20*	8,53 ± 0,12	7,86 ± 0,05*	6,35 ± 0,02*
Самки	7,30 ± 0,16	6,50 ± 0,03*	5,65 ± 0,09*	7,11 ± 0,18	7,04 ± 0,12	5,72 ± 0,13*
Количество гемоглобина (г/л) (HGB)						
Самцы	146,33 ± 1,31	135,25 ± 2,80	116,75 ± 2,93*	146,67 ± 0,84	147,0 ± 0,89	131,0 ± 1,79*
Самки	138,17 ± 1,97	125,25 ± 0,47*	102,75 ± 2,09*	137,5 ± 2,16	140,5 ± 2,01	130,50 ± 0,22
Среднее содержание гемоглобина в клетке (pg) (MCH) ЦП						
Самцы	17,35 ± 0,21	19,88 ± 0,21*	17,95 ± 0,15	17,27 ± 0,28	18,70 ± 0,12*	20,70 ± 0,36
Самки	19,0 ± 0,21	20,33 ± 0,27*	18,05 ± 0,12*	19,45 ± 0,22	20,0 ± 0,04	22,85 ± 0,51
Гематокрит (%) (HCT)						
Самцы	42,23 ± 0,48	38,55 ± 0,76*	32,65 ± 0,85*	42,88 ± 0,57	42,6 ± 0,22	39,70 ± 0,63
Самки	39,82 ± 0,55	35,9 ± 0,33*	27,80 ± 0,69*	39,63 ± 0,56	40,20 ± 0,72	40,55 ± 0,92
Тромбоциты ($10^9/л$) (PLT)						
Самцы	682,0 ± 22,82	585,25 ± 21,25	440,5 ± 23,51*	672,33 ± 24,67	674,0 ± 7,16	1149,0 ± 30,41*
Самки	597,0 ± 70,17	610,5 ± 20,35	328,0 ± 28,7*	663,67 ± 11,53	834,0 ± 6,71*	1246,5 ± 44,1*
Количество лейкоцитов ($10^9/л$) (WBC)						
Самцы	10,88 ± 0,43	11,55 ± 0,78	4,83 ± 0,36*	10,48 ± 1,35	17,45 ± 1,50	11,30 ± 1,39
Самки	7,08 ± 0,67	6,90 ± 0,78	2,53 ± 0,20*	6,45 ± 0,42	9,25 ± 0,20	12,15 ± 2,44
Агранулоциты (лимфоциты), $10^9/л$ (LYM)						
Самцы	70,65 ± 2,7	89,5 ± 1,22*	80,75 ± 1,45*	78,25 ± 3,30	73,0 ± 2,68	56,50 ± 6,48*
Самки	69,98 ± 2,55	85,0 ± 0,93*	83,5 ± 1,74*	77,25 ± 3,51	67,5 ± 2,46	50,0 ± 3,13*
Гранулоциты, $10^9/л$ (GRAN)						
Самцы	22,73 ± 2,72	6,0 ± 0,26*	11,25 ± 0,94*	14,68 ± 3,39	22,0 ± 1,79	36,50 ± 6,93*
Самки	23,73 ± 2,34	8,0 ± 0,93*	11,0 ± 1,86*	16,02 ± 3,17	28,0 ± 1,34	43,0 ± 1,34*

Примечание: * – $p < 0,05$.

снижено на 50,5 у самцов и 53,6 % у самок (см. таблицу). После отмены препарата в группе № 5 количество эритроцитов оставалось сниженным, а содержание гемоглобина имело тенденцию к восстановлению. Число тромбоцитов было резко увеличено на 70,9 % у самцов и 87,8 % у самок, содержание лейкоцитов у самок выросло на 88,3 %, а у самцов соответствовало контролю. Изменилось соотношение гранулоцитов и агранулоцитов: количество агранулоцитов статистически достоверно снизилось, а число гранулоцитов возросло более чем на 100 % у самцов и самок. Такие показатели свидетельствуют об активизации миелопоэза и восстановлении функции красного костного мозга после прекращения действия препарата. Доказательством этого факта явилось появление в крови крыс группы № 2 и 5 полихроматофилов (ретикулоцитов) и палочкоядерных форм гранулоцитов. Более медленно происходило восстановление эритропоэза, так как эритроциты являются долгоживущими клетками.

В результате введения препарата в дозе 35 мг/кг в крови животных группы № 2 установлено статистически значимое повышение уровня АЛТ (до 262,4 Ед/л при норме 70,5 Ед/л), АСТ (до 501,9 Ед/л при норме 122,2 Ед/л), щелочной фосфатазы (до 518,7 Ед/л при норме 361,5 Ед/л) и ГГТ (до 9,4 Ед/л при норме 4,8 Ед/л). Через 2 недели после отмены препарата в группе № 5 показатели АЛТ (93,3 Ед/л), АСТ (182,9 Ед/л) и ГГТ (9,2 Ед/л) имели тенденцию к нормализации, но оставались повышенными. В группе № 1 биохимические показатели соответствовали контрольным данным.

Гематологическая токсичность при приеме «Сутента» выявляется у онкобольных с частотой, по разным данным, от 16 до 80 % [9; 10]. Основными мишенями препарата являются рецепторы VEGF, PDGFR и рецептор

стволовых клеток c-KIT. Блокирование рецептора к PDGF напрямую подавляет образование тромбоцитов в красном костном мозге. Рецептор c-KIT участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, в том числе стволовых клеток красного костного мозга, а также в поддержании механизмов апоптоза и клеточной адгезии. Ингибирование c-KIT является причиной развития гранулоцитопении и анемии. Мутация рецептора часто определяется у онкобольных, например, при опухолях пищеварительной системы – в 85–90 % случаев [11; 12].

У всех животных в экспериментальных группах № 1 и 2 во внутренних органах были установлены нарушения кровообращения в виде венозного полнокровия и стазы крови в сосудах микроциркуляторного русла. В капиллярах и венулах наблюдался сладж эритроцитов, плазморрагии, во многих органах был выявлен периваскулярный отек. Изменение состава крови, угнетение гранулоцитарного, эритроцитарного и тромбоцитарного ростков кроветворения в ходе эксперимента, тяжелые нарушения кровообращения привели к развитию кровоизлияний во внутренних органах. Они наблюдались как в группе № 1, так и в группе № 2 в легком, печени, почках, поджелудочной железе, адвентициальных оболочках пищевода и желудка (рис. 1). В печени, проксимальных канальцах почки, ацинусах поджелудочной железы выявлены дистрофические изменения паренхиматозных клеток. Мелкоочаговые некрозы определялись в печени крыс группы № 1 и более крупные – в группе № 2 (рис. 2).

Блокируя активность рецепторов VEGF и связанных с ним сигнальных путей для подавления неоангиогенеза, «Сутент» усиливает апоптоз как опухолевых, так и эндотелиальных клеток, подавляет пролиферативную активность адвентициальных клеток

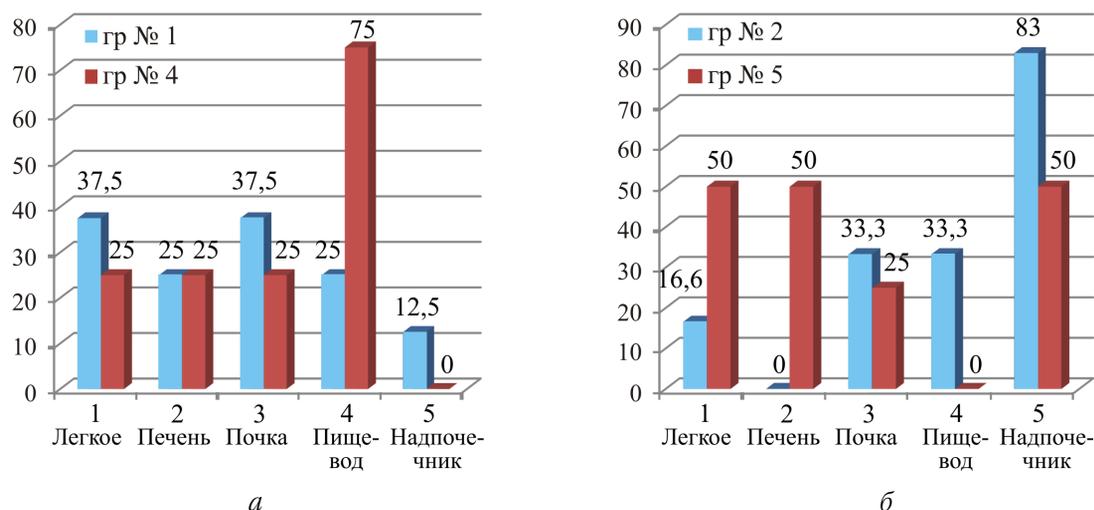


Рис. 1. Графики относительного количества (%) животных в каждой группе (группы № 1, 4, 2, 5), в органах которых наблюдались кровоизлияния: а – группы № 1 и 4; б – группы № 2 и 5

и перититов кровеносных сосудов, в результате способствует развитию ишемии в органах, что приводит в дистрофии и некрозам паренхиматозных клеток [13–15]. Гепатоцитам свойственна выраженная чувствительностью к ишемии [16]. В ткани печени осуществляется биотрансформация «Сутента» с участием фермента СУР3А4 системы цитохрома P450, локализирующегося в мембране эндоплазматической сети гепатоцитов, а также энтероцитов тонкой кишки. Нарушения кровообращения в печени, приводящие к гипоксии, снижают активность ферментов, способствуя накоплению и токсическому действию препарата [17]. Показателями цитолиза гепатоцитов в группе № 2 явилось увеличение уровня печеночных трансаминаз в крови, их нормализация происходила медленно после отмены препарата и не достигла контрольного уровня. Через две недели после прекращения введения «Сутента» в группах № 4 и 5, несмотря на восстановление гематологических показателей, сохранялись нарушения кровообращения, дистрофические изменения и некрозы паренхиматозных клеток (см. рис. 1).

В миокарде животных группы № 2 на фоне интерстициального отека наблюдалась диссоциация кардиомиоцитов и дистрофические изменения в их цитоплазме. Кардиотоксичность обусловлена способностью «Сутента» повреждать митохондриальный аппарат кардиомиоцитов и вызывать их апоптоз. Она наблюдается у 15 % онкобольных, усугубляется гипертензией и приводит к развитию дисфункции левого желудочка [18]. M.D. Wu et al. считают, что кардиотоксичность «Сутента» вызвана его прокоагулянтной активностью и обусловленными ею нарушениями реологических свойств крови [19].

Нейротоксичность является редким осложнением терапии «Сутентом», несмотря на способность препарата проникать в ткань мозга через гематоэнцефалический барьер [20]. По данным T.E. Hutson et al. [21], неврологические осложнения встречаются с частотой менее 1 %. В наших исследованиях у животных группы № 2 в коре головного мозга наблюдались признаки гидропической дистрофии и гибели нейроцитов: изменение формы клеток, набухание или сморщивание

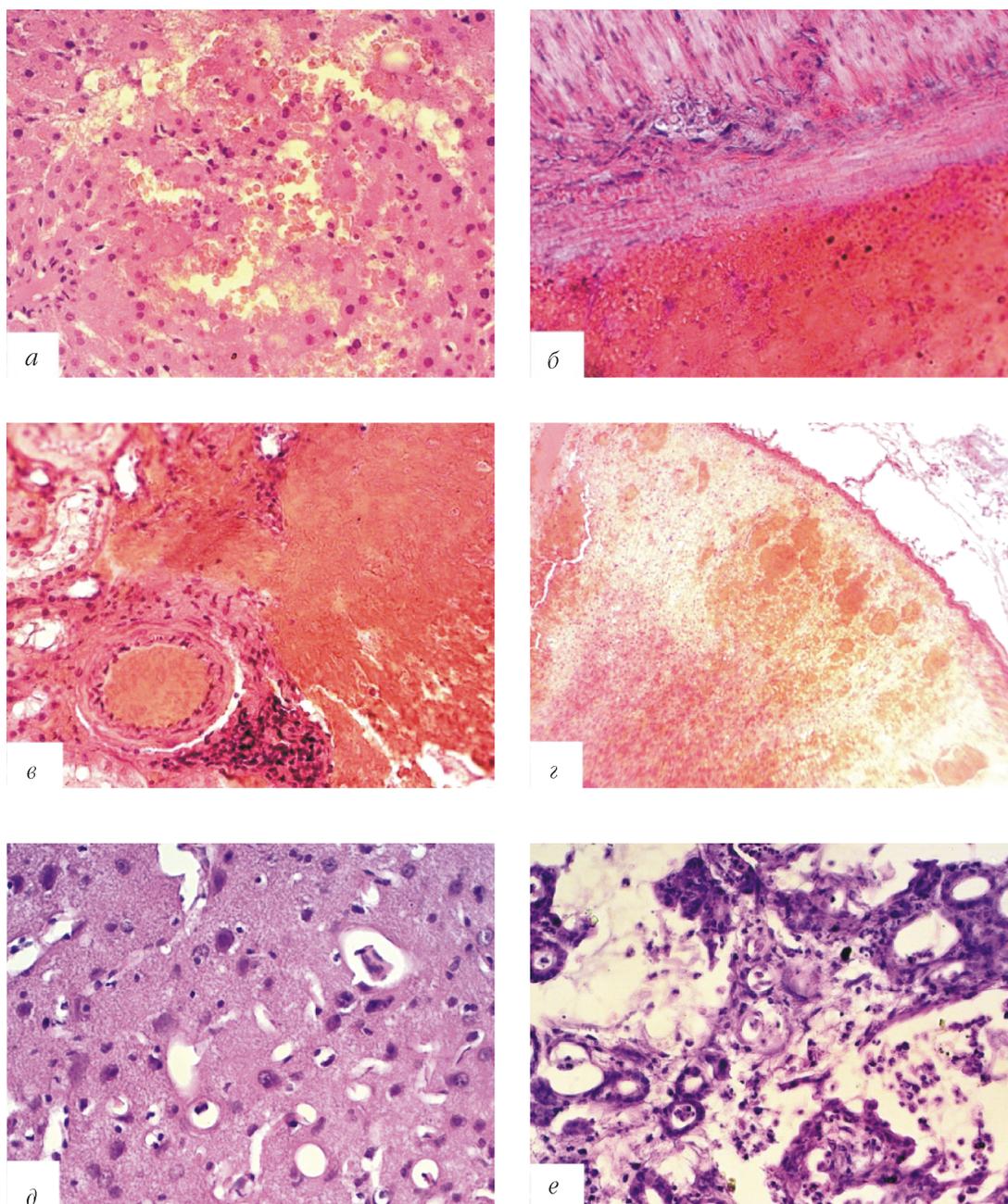


Рис. 2. Гистологическое строение органов: а - печень, очаги некрозов (группа № 1); б - желудок, кровоизлияние в серозную оболочку (группа № 1); в - почка, кровоизлияние в корковом веществе (группа № 4); г - надпочечник, кровоизлияния в корковом веществе (группа № 2); д - кора головного мозга, дистрофия нейроцитов (группа № 2); е - двенадцатиперстная кишка, воспалительная инфильтрация в подслизистой оболочке (группа № 2). Окраска гематоксилином и эозином.

Ув. а, б, в, д, е - $\times 400$, г - $\times 200$

их цитоплазмы, хроматолиз и появление клеток-теней. В этой группе было установлено изменение поведения животных, в частности, отмечено снижение их двигательной активности, вялость, отсутствие интереса к пище. Через две недели после прекращения эксперимента произошла нормализация поведенческих реакций животных и восстановление гистологической картины коры головного мозга.

Обращает на себя внимание изменение гистологического строения органов эндокринной системы и поджелудочной железы в группе № 2 по сравнению с группой № 1. В группе № 1 в надпочечниках части животных были выявлены мелкоочаговые некрозы коркового вещества и снижение липидных включений у части адренокортикоцитов. В группе № 2 у всех животных наблюдалось увеличение размеров надпочечников и массивные кровоизлияния в корковом веществе, мелко- и среднеочаговые некрозы (см. рис. 2). В ткани щитовидной железы у 50 % животных группы № 2 содержались увеличенные в размерах фолликулы с уплощенным эпителием, что согласуется с данными литературы о том, что у 85 % пациентов, получавших «Сутент», отмечается падение концентрации йодсодержащих гормонов и аномальные результаты функциональных тестов щитовидной железы [22; 23]. Гипотиреоз и анемия являются причиной развития частого осложнения терапии «Сутентом» – астении, которая определяется у 11 % больных [24]. В поджелудочной железе в группе № 2 были выявлены массивные стеатонекрозы с формированием четко выраженной демаркационной зоны, состоящей из лейкоцитов. В группе № 5 в поджелудочной железе имелись склеротические изменения долек. Таким образом, введение «Сутента» вызывало полиорганную недостаточность, что явилось причиной гибели 10 животных как в группе № 4, так и в группах № 2 и 5.

В группах № 1 и 2 установлено уменьшение размеров лимфоидных фолликулов и периартериальных муфт в составе белой пульпы селезенки. Герминативные центры (ГЦ) фолликулов имели небольшие размеры, были представлены единичными лимфоцитами, множеством апоптозных телец и макрофагов, что свидетельствует о повышенном распаде лимфоцитов и фагоцитозе апоптозных телец. В красной пульпе селезенки у всех животных отмечалось резкое полнокровие и увеличение количества сидерофагов. В группах № 4 и 5 происходило восстановление структуры ГЦ, однако площадь белой пульпы оставалась меньше контрольного уровня. В расширенных тяжах красной пульпы наблюдалось увеличение размеров очагов миелоидного кроветворения.

Снижение количества лимфоцитов у онкобольных приводит к подавлению клеточного и гуморального иммунитета и вызывает формирование иммунодефицита. Уменьшение содержания лимфоцитов в селезенке, падение числа гранулоцитов в крови, выявленное при введении «Сутента», может способствовать присоединению вторичной инфекции и появлению риска развития инфекционных осложнений, частота которых, по данным литературы, составляет около 80 % [25; 26]. В наших исследованиях у 50 % животных группы № 2 в двенадцатиперстной кишке (ДПК) в собственной пластинке слизистой и подслизистой оболочках была выявлена массивная диффузная инфильтрация гранулоцитами и лимфоцитами, а также расширение просвета части желез и уплощение выстилающего их эпителия. Просветы желез были заполнены лейкоцитами с тенденцией к формированию микроабсцессов (см. рис. 2). У 50 % животных этой группы наблюдался некроз слизистой оболочки ДПК с образованием эрозивных и язвенных дефектов. Через две недели после отмены препарата у животных группы № 5 сохранялась лимфоидная

инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек. Часть желез в подслизистой были атрофированы. В то же время в слизистой оболочке пищевода и желудка не было выявлено явных признаков раздражающего действия препарата при его внутривентриальном введении. Блокада рецепторов VEGF и PDGF вызывает не только развитие ишемии в оболочках пищеварительного тракта, что понижает на фоне гипоксии в энтероцитах активность ферментов цитохрома P450, но и нарушает обновление эпителия, а ингибирование с-KIT тормозит регенерацию как эпителия, так и дифференцировку стволовых клеток, ответственных за восстановление эпителия [27].

Изучение гистологического строения половых органов показало, что как в группе № 1, так и в группе № 2 у всех самцов наблюдался выраженный отек интерстициальной ткани яичка, который в некоторых случаях сопровождался частичной атрофией семенных канальцев. Отек сохранялся и после отмены препарата. У самок строение яичников соответствовало контролю.

Выводы

1. Введение препарата «Сутент» привело к развитию у экспериментальных крыс гипохромной анемии, тромбоцитопении и гранулоцитопении. Отмена препарата вызвала восстановление через две недели гематологических показателей до уровня, выше контрольного, за исключением содержания в крови эритроцитов.

2. Морфологическими критериями токсичности препарата явились нарушения кровообращения, отеки, кровоизлияния, дистрофические изменения и некрозы разной степени выраженности во всех исследуемых органах. Они определялись при обеих дозах введения «Сутента» и сохранялись в течение двух недель после отмены препарата.

3. Введение «Сутента» в дозе 35 мг/кг вызвало более выраженную, по сравнению с дозой 7 мг/кг, гематологическую, гепатологическую, кардиологическую и неврологическую токсичность, более значительное поражение надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез, а также способствовало присоединению вторичной инфекции, проявившейся развитием острого дуоденита с формированием микроабсцессов.

Библиографический список

1. Блинов В.С., Блинова А.С., Петкаш В.В., Демидов С.М. Критерии ответов метастазов рака почки на таргетную и иммунотерапию. Вестник рентгенологии и радиологии 2020; 101 (4): 206–213.
2. Yolla Haibe, Malek Kreidieh, Hiba El Hajj, Ibrahim Khalifeh, Deborah Mukberji, Sally Temraz, Ali Shamseddine. Resistance Mechanisms to Anti-angiogenic Therapies in Cancer. Front Oncol. 2020; 27 (10): 221.
3. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Мухомедьярова А.А., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Таргетная терапия больных метастатическим раком почки неблагоприятного прогноза. Онкоурология 2017; 13 (2): 49–55.
4. La Vine, D.B. T., Coleman T.A., Davis C.H., Carbonell C.E., Davis W.B. Frequent Dose Interruptions are Required for Patients Receiving Oral Kinase Inhibitor Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. Am. J. Clinic. Oncology 2010; 33 (3): 217–220.
5. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Колесников Г.П., Мухомедьярова А.А., Коноплева Е.И., Калпинский А.С. Современные возможности лечения метастатического почечноклеточного рака. Онкоурология 2018; 14 (3): 25–35.
6. Мащелуева А.Ю., Абрамов М.Е. Современные аспекты применения «Сутента» в онкологической практике. Эффективная фармакотерапия 2011; 3: 52–54.

7. *Алексеев Б.Я.* Метастатический рак почки: выбор терапии первой линии. Онкоурология 2014; 3: 43–48.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. М.: ОАО «Издательство «Медицина» 2005; 832.
9. *Гуторов С.Л., Борисова Е.И.* Практические рекомендации по предотвращению и коррекции побочных эффектов сунитиниба. Онкоурология 2010; 2: 8–13.
10. *Wenjing Luo, Chenggong Li, Yinqiang Zhang, Mengyi Du, Haiming Kou, Cong Lu, Heng Mei, Yu Hu.* Adverse effects in hematologic malignancies treated with chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: a systematic review and Meta-analysis. BMC. Cancer 2022; 22 (1): 98.
11. *Алексеев Б.Я., Калтинский А.С.* Таргетная терапия распространенного рака почки Сутентом: побочные эффекты и их коррекция. Онкоурология 2008; 3: 31–38.
12. *Хвастунов Р.А., Скрытникова Г.В., Усачев А.А.* Таргетная терапия в онкологии. Лекарственный вестник 2014; 4 (56): 3–10.
13. *Fatema Tuz Zabra, Sanaullah Sajib, Constantinos M. Mikelis.* Role of bFGF in Acquired Resistance upon Anti-VEGF Therapy in Cancer. Cancers (Basel) 2021; 13 (6): 1422.
14. *Shabeen R.M., Tseng W.W., Davis D.W., Liu W., Reinmuth N., Vellagas R., Wiczorek A.A., Ogura Y., McConkey D.J., Drazan K.E., Bucana C.D., McMahon G., Ellis L.M.* Tyrosine kinase inhibition of multiple angiogenic growth factor receptors improves survival in mice bearing colon cancer liver metastases by inhibition of endothelial cell survival mechanisms. Cancer Res. 2001; 61 (4): 1464–1468.
15. *Terada T., Noda S., Inui K.* Management of dose variability and side effects for individualized cancer pharmacotherapy with tyrosine kinase inhibitors. Pharmacol Ther. 2015; 152: 125–134.
16. *Дорохина Е.И.* Отдаленные результаты и токсичность высокодозной химиотерапии взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой по модифицированной программе NHL-BFM-90: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2016; 26.
17. *Du Souich P., Fradette C.* The effect and clinical consequences of hypoxia on cytochrome P450, membrane carrier proteins activity and expression. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2011; 7 (9): 1083–1100.
18. *Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R., Dallabrida S.M., Zurakowski D., Nguyen L., Woulfe K., Pravda E., Cassiola F., Desai J., George S., Morgan J.A., Harris D.M., Ismail N.S., Chen J.H., Schoen F.J., Van den Abbeele A.D., Demetri G.D., Force T., Chen M.H.* Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. Lancet 2007; 370: 2011–2019.
19. *Wu M.D., Moslebi J.J., Lindner J.R.* Arterial Thrombotic Complications of Tyrosine Kinase Inhibitors. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2021; 41 (1): 3–10.
20. *Duchnowska R., Loibl S., Jassem J.* Tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in HER2-positive breast cancer. Cancer Treat. Rev. 2018; 67: 71–77.
21. *Hutson T.E., Figlin R.A., Kubn J.G., Motzer R.J.* Targeted Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma: An Overview of Toxicity and Dosing Strategies. Oncologist 2008; 13 (10): 1084–1096.
22. *Rini B.I., Tamaskar I., Shabeen P., Salas R., Garcia J., Wood L., Reddy S., Dreicer R., Bukowski R.M.* Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. J. Natl. Cancer. Inst. 2007; 99 (1): 81–83.
23. *Sikic D., Lüdecke G., Lieb V., Keck B.* Nebenwirkungsmanagement von Tyrosinkinaseinhibitoren in der Urologie: Fatigue und Hypothyreose. Urologe A. 2016; 55 (5): 648–652.
24. *Алексеев Б.Я., Шегай П.В.* Таргетная терапия распространенного рака почки. Онкоурология 2007; 4: 6–11.
25. *Торопова И.Ю.* Клинический мониторинг инфекционных осложнений у боль-

ных гемобластозами на фоне программной химиотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2015; 24.

26. Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Шабеева М.М. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колониестимулирующих факторов у онкологических больных. *Russian Society of Clinical Oncology* 2019; 9 (3s2): 585–594.

27. Gazzaniga G., Villa F., Tosi F., Pizzutilo E.G., Colla S., D'Onghia S., Di Sanza G., Fornasier G., Gringeri M., Lucatelli M.V., Mosini G., Pani A., Siena S., Scaglione F., Sartore-Bianchi A. Pneumatoxis Intestinalis Induced by Anticancer Treatment: A Systematic Review. *Cancers* 2022; 14: 1666.

REFERENCES

1. Blinov V.S., Blinova A.S., Petkau V.V., Demidov S.M. Criteria for responses of kidney cancer metastases to targeted and immunotherapy. *J. Radiol. Nuclear Med.* 2020; 101 (4): 206–213 (in Russian).

2. Yolla Haibe, Malek Kreidieh, Hiba El Hajj, Ibrahim Khalifeh, Deborah Mukherji, Sally Temraz, Ali Shamseddine. Resistance Mechanisms to Anti-angiogenic Therapies in Cancer. *Front Oncol.* 2020; 27 (10): 221.

3. Alekseev B.YA., Kalpinskiy A.S., Mubomed'yarova A.A., Nyushko K.M., Kaprin A.D. Targeted therapy of patients with metastatic kidney cancer with an unfavorable prognosis. *Oncourology* 2017; 13 (2): 49–55 (in Russian).

4. La Vine, D.B. T., Coleman T.A., Davis C.H., Carbonell C.E., Davis W.B. Frequent Dose Interruptions are Required for Patients Receiving Oral Kinase Inhibitor Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. *Am. J. Clinic. Oncology* 2010; 33 (3): 217–220.

5. Alekseev B.YA., Kaprin A.D., Kolesnikov G.P., Mubomed'yarova A.A., Konopleva E.I., Kalpinskiy A.S. Modern possibilities of treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Oncourology* 2018; 14 (3): 25–35 (in Russian).

6. Masbcheeva A.YU., Abramov M.E. Modern aspects of the use of Sutent in oncological practice. *Effective pharmacotherapy* 201; 3: 52–54 (in Russian).

7. Alekseev B.YA. Metastatic kidney cancer: the choice of first-line therapy. *Oncourology* 2014; 3: 43–48 (in Russian).

8. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Edited by R.U. Khabrieva. Moscow: JSC "Publishing House "Medicine" 2005; 832 (in Russian).

9. Gutorov S.L., Borisova E.I. Practical recommendations for the prevention and correction of side effects of sunitinib. *Oncourology* 2010; 2: 8–13 (in Russian).

10. Wenjing Luo, Chengong Li, Yinqiang Zhang, Mengyi Du, Haiming Kou, Cong Lu, Heng Mei, Yu Hu. Adverse effects in hematologic malignancies treated with chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC. Cancer* 2022; 22 (1): 98.

11. Alekseev B.YA., Kalpinskiy A.S. Targeted therapy of advanced kidney cancer with Sutent: side effects and their correction. *Oncourology* 2008; 3: 31–38 (in Russian).

12. Hvastunov R.A., Skrypnikova G.V., Usachev A.A. Targeted therapy in oncology. *Medicinal Bulletin* 2014; 4 (56): 3–10 (in Russian).

13. Fatema Tuz Zabra, Sanaullah Sajib, Constantinos M. Mikelis. Role of bFGF in Acquired Resistance upon Anti-VEGF Therapy in Cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (6): 1422.

14. Shabeen R.M., Tseng W.W., Davis D.W., Liu W., Reinmuth N., Vellagas R., Wiczorek A.A., Ogura Y., McConkey D.J., Drazan K.E., Bucana C.D., McMahon G., Ellis L.M. Tyrosine kinase inhibition of multiple angiogenic growth factor receptors improves survival in mice bearing colon cancer liver metastases by inhibition of endothelial cell survival mechanisms. *Cancer Res.* 2001; 61 (4): 1464–1468.

15. Terada T., Noda S., Inui K. Management of dose variability and side effects for individualized cancer pharmacotherapy with tyrosine kinase inhibitors. *Pharmacol Ther.* 2015; 152: 125–134.

16. *Dorobina E.I.* Long-term results and toxicity of high-dose chemotherapy in adult patients with diffuse B-large cell lymphoma according to the modified NHL-BFM-90 program: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2016; 26 (in Russian).
17. *Du Souich P., Fradette C.* The effect and clinical consequences of hepoxia on cytochrome P450, membrane carrier proteins activity and expression. *Expert Opin Drug Metab. Toxicol.* 2011; 7 (9): 1083–1100.
18. *Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R., Dallabrida S.M., Zurakowski D., Nguyen L., Woulfe K., Pravda E., Cassiola F., Desai J., George S., Morgan J.A., Harris D.M., Ismail N.S., Chen J.H., Schoen F.J., Van den Abbeele A.D., Demetri G.D., Force T., Chen M.H.Cl.* Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011–2019.
19. *Wu M.D., Moslebi J.J., Lindner J.R.* Arterial Thrombotic Complications of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021; 41 (1): 3–10.
20. *Duchnowska R., Loibl S., Jassem J.* Tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2018; 67: 71–77.
21. *Hutson T.E., Figlin R.A., Kubn J.G., Motzer R.J.* Targeted Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma: An Overview of Toxicity and Dosing Strategies. *Oncologist* 2008; 13 (10): 1084–1096.
22. *Rini B.I., Tamaskar I., Shabeen P., Salas R., Garcia J., Wood L., Reddy S., Dreicer R., Bukowski R.M.* Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2007; 99 (1): 81–83.
23. *Sikic D., Ludecke G., Lieb V., Keck B.* Side effect management of tyrosine kinase inhibitors in urology: Fatigue and hypothyroidism. *Urologe A.* 2016; 55 (5): 648–652 (in German).
24. *Alekseev B.Ya., SHegaj P.V.* Targeted therapy of advanced kidney cancer. *Oncourol.* 2007; 4: 6–11 (in Russian).
25. *Toropova I. Yu.* Clinical monitoring of infectious complications in patients with hemoblastosis on the background of program chemotherapy: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2015; 24 (in Russian).
26. *Sakaeva D.D., Orlova R.V., SHabaeva M.M.* Practical recommendations for the treatment of infectious complications of febrile neutropenia and the appointment of colony-stimulating factors in cancer patients. *Russian Society of Clinical Oncology* 2019; 9 (3s2): 585–594 (in Russian).
27. *Gazzaniga G., Villa F., Tosi F., Pizzutilo E.G., Colla S., D’Onghia S., Di Sanza G., Fornasier G., Gringeri M., Lucatelli M.V., Mosini G., Pani A., Siena S., Scaglione F., Sartore-Bianchi A.* Pneumatosis Intestinalis Induced by Anti-cancer Treatment: A Systematic Review. *Cancers* 2022; 14: 1666.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 14.12.2022

Одобрена: 28.12.2022

Принята к публикации: 14.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Морфологическая оценка изменений внутренних органов крыс при введении таргетного препарата «Сутент» в эксперименте / Н.И. Гуляева, Г.П. Вдовина, Г.Г. Фрейннд, А.А. Бурлуцкая, М.П. Чугунова, М.О. Карипова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 151–163. DOI: 10.17816/pmj401151-163

Please cite this article in English as: Gulyaeva N.I., Vdovina G.P., Freind G.G., Burlutskaya A.A., Chugunova M.P., Karipova M.O. Morphological assessment of changes in internal organs of rats with introduction of targeted drug “Sutent” in experiment. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 151-163. DOI: 10.17816/pmj401151-163

ПАМЯТНАЯ ДАТА

Персоналии

УДК 616.3+001.32

DOI: 10.17816/pmj401164-167

ПАМЯТИ СИТНИКОВА ВЕНИАМИНА АРСЕНЬЕВИЧА (1936–2022) – ЗАСЛУЖЕННОГО ВРАЧА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*С.Н. Стяжкина**, *А.А. Войнова*, *П.А. Турсукова*

Ижевская государственная медицинская академия, Россия

DEDICATED TO VENIAMIN ARSENEVICH SITNIKOV (1936–2022), HONOURED DOCTOR OF THE RUSSIAN FEDERATION

*S.N. Styazhkina**, *A.A. Voinova*, *P.A. Tursukova*

Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation

Статья посвящена памяти заслуженного врача Российской Федерации, доктора медицинских наук, члена Европейской ассоциации интенсивной терапии, академика Российской академии лазерных наук, профессора, члена Международной ассоциации хирургов-гепатологов Вениамина Арсеньевича Ситникова.

Ключевые слова. Врач, хирург, профессор, память.

The article is dedicated to the memory of the Honoured Doctor of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, member of the European Association of Intensive Care, Academician of the Russian Academy of Laser Sciences, outstanding professor, member of the International Association of Hepatologists, Veniamin Arsenyevich Sitnikov.

Keywords. Doctor, surgeon, professor, memory.

© Стяжкина С.Н., Войнова А.А., Турсукова П.А., 2022

тел. +7 950 820 51 10

e-mail: sstazhkina064@gmail.com

[Стяжкина С.Н. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения Удмуртской Республики, заслуженный работник высшей школы РФ; Войнова А.А. – студентка; Турсукова П.А. – студентка].

© Styazhkina S.N., Voinova A.A., Tursukova P.A., 2023

tel. +7 950 820 51 10

e-mail: sstazhkina064@gmail.com

[Styazhkina S.N. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Honoured Worker of Public Health of UR, Honoured Worker of Higher School of RF; Voinova A.A. – student; Tursukova P.A. – student].

*Жизнь пройти – не поле перейти –
Эта поговорка не случайна
Подводя итог в конце пути,
Главное встает в воспоминаньях.*

В.А. Ситников

16 февраля 2022 г. в возрасте восьмидесяти шести лет ушел из жизни выдающийся профессор, член Международной ассоциации хирургов-гепатологов, заслуженный врач Российской Федерации Ситников Вениамин Арсеньевич.

В.А. Ситников родился 2 января 1936 года в деревне Мало-Кабаново Вожгальского района Кировской области в семье рабочих. В 1937 г. семья, состоявшая из 10 человек, переехала жить в город Киров. Отец, Арсений Васильевич, погиб в 1941 г. на фронте в Ленинграде. В 1954 г. Вениамин Арсеньевич поступил Ижевский мединститут, окончил его в 1960 г. Затем в течение трех лет работал в Унинской участковой больнице Кировской области, где был главным врачом и хирургом.

Выбор профессии врача В.А. Ситников связывал со своими частыми болезнями в детстве в военное время, с заботой о тяжелобольном дедушке (туберкулез легких), заболевшем в германском плену в Первую мировую войну, с детскими впечатлениями о раненых и инвалидах в госпиталях. Его интерес к хирургии укрепился в старших классах школы после прочтения книг, таких как «Повесть о настоящем человеке» Б. Полевого, «Записки юного врача» М. Булгакова и других. Обучаясь в Ижевском медицинском институте, часто ходил на экстренные дежурства в хирургические клиники, роддом. Примером для него была работа врачей-хирургов и акушеров-гинекологов клиник, руководимых профессорами Н.Ф. Рупасовым, С.И. Ворончихиным, А.И. Зверевым, А.В. Хохловым. Его любимыми учителями по хирургии и акушерству и гинекологии были до-

центы и опытные врачи Л.В. Вахрушева, В.С. Чуднова, Е.Ф. Опалева, А.А. Василькова, А.А. Калинкина, И.А. Зорин, А.М. Артемьев, Г.И. Волков.

С 1963 по 1966 г. учился в аспирантуре на кафедре госпитальной хирургии ИГМИ у профессора А.И. Зверева. Из воспоминаний В.А. Ситникова: «Аспирантская жизнь – это марафонский бег на дистанцию в три года с периодическими ускорениями, с постоянной мыслью днём и ночью – во сне и наяву – успеть, успеть, успеть!».

Блестяще защитил кандидатскую диссертацию в 1967 г. на тему «Практическое значение топографии атриовентрикулярной проводящей системы в хирургии сердца».

С 1973 г. работал доцентом кафедры госпитальной хирургии, в 1987 г. избран ректором ИГМИ, а после, в 1988 г., стал заведующим кафедрой факультетской хирургии.

В 1990 г. защитил докторскую диссертацию, в которой анализировал проблему разработки методов сорбционной детоксикации – гемосорбции и лимфосорбции. Эта проблема стала наиболее актуальной в мире в связи с трансплантацией органов. Постепенно сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции стали одним из ведущих научных направлений в научно-исследовательской деятельности ИГМИ и внедрения их в лечебную практику Удмуртской Республики.

За пять лет работы ректором В.А. Ситников занимался подготовкой научно-педагогических кадров, укреплял материально-техническую базу и стремился улучшить учебный процесс студентов. В это время в вузе прошла защита 18 докторских и 70 кандидатских диссертаций, открыт факультет усовершенствования врачей, факультет довузовской подготовки, положено начало международным связям по обмену студентов с зарубежными медицинскими вузами стран Индии, Азии и Африки. Вениамин Арсеньевич способствовал строительству нового

учебного корпуса ИГМА. В.А. Ситников был квалифицированным хирургом, всегда использовал в преподавании богатый опыт клинициста, организатора здравоохранения. С 1972 по 1984 г. руководил студенческим научным кружком кафедры госпитальной хирургии. Организовал научно-практические конференции на темы «Профессия хирурга – подвиг», «Страницы жизни и творчества видных отечественных хирургов и хирургов Удмуртии», «Как стать хирургом?», «Ошибки и опасности в хирургии», «Деонтология в хирургии» и многие другие. В.А. Ситников оказывал постоянную методическую помощь практическому здравоохранению Республики Удмуртии по повышению квалификации врачей и внедрению новых методов диагностики и лечения. Под его руководством в широкую лечебную практику здравоохранения Удмуртии внедрен метод экстракорпорального подключения свиной донорской селезенки, одобренный МЗ СССР в 1985 г., стал успешно применяться в ведущих клиниках нашей страны. В Удмуртской Республике этот метод внедрен в 1988 г. в клиническую практику Первой РКБ усилиями профессоров В.А. Ситникова и С.Н. Стяжкиной. С 1997 по 2007 г. был руководителем Республиканского центра активной хирургической иммунокоррекции (РЦАХИ). Научно-исследовательская работа центра включала в себя исследование биохимического, иммунологического состава гетерогенных цитокинов субстанции спленоперфузата, основных биомеханизмов лечебного действия различных вариантов ксеноспленотерапии, а также таких эфферентных и иммунокорректирующих методов, как оксигенотерапия (гипохлорит натрия, озонированные растворы, растворы перекиси водорода), плазмаферез, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови, гемосорбция, энтеросорбция, холесорбция. Провел более 100 опера-

ций на магистральных желчных протоках, лимфатической системе и многие другие.

В.А. Ситников – автор более 700 научных работ, в том числе 15 монографий, 30 информационных писем, 10 методических рекомендаций, 30 учебно-методических пособий для студентов и практических врачей, редактор 12 сборников ИГМА и четырех российских научных конференций по эфферентным методам течения; автор 12 изобретений и более 70 рационализаторских предложений. Под его руководством защищены 18 кандидатских и четыре докторские диссертации. Также он является автором множества учебных пособий, сборников научно-практических работ. В.А. Ситников написал несколько автобиографических книг («Дети войны», «Твори добро – так надо!», «Жизнь, отданная людям» и другие), в которых рассказал про становление своего профессионального и творческого пути. Им также написаны великолепные стихи, посвященные Великой Отечественной войне под названием «Мысли в пути».

С 1990 по 2009 г. был председателем проблемной комиссии по хирургии, председателем Научно-практического общества хирургов Удмуртской Республики, в течение пяти лет председателем диссертационного совета ИГМА по хирургии, акушерству и гинекологии судебной медицине, а с 1995 по 2015 г. являлся членом диссертационного совета Пермской государственной медицинской академии по защите кандидатских и докторских диссертаций.

В.А. Ситников с 1999 г. награжден значками «Отличнику здравоохранения СССР», «Изобретатель СССР». Он заслуженный врач Удмуртской АССР (1991), заслуженный врач Российской Федерации (2002), а также лауреат Государственной премии Удмуртии 1995 г. в области науки, заслуженный деятель науки Удмуртской Республики (2008).

60 лет Вениамин Арсеньевич посвятил медицине, из них 53 года прослужил Ижевской государственной медицинской академии (ИГМИ). Проработал 25 лет во 2-й городской клинической больнице города Ижевска и 28 лет в Первой Республиканской клинической больнице. Принимал непосредственное участие в обучении врачей-выпускников медвуза. Многие его выпускники сейчас работают в разных уголках нашей большой страны, а также за рубежом.

Его жизнь состоялась не только в профессиональном плане, но и в личном. Со своей супругой, Лилией Борисовной Соколовой, В.А. Ситников познакомился еще будучи студентом, они вместе прошли суровую школу «земской больницы» 60-х гг. советского периода. Это были их первые шаги в практической медицине в условиях сельской участковой больницы, где каждый успех, каждая трудность на виду у людей. Именно там они познали чувство ответственности, врачебного долга – быть в ответе за здоровье, а порой и за жизнь людей. Именно там они усвоили основные принципы работы врача – правильно поставить диагноз и не опоздать, успеть сделать все вовремя, правильно

и четко, как учили их учителя – профессора, доценты, опытные врачи, коллеги. Дух врачебной деятельности, заботы о больных всегда был в центре внимания их большой семьи. У Ситниковых выросли двое сыновей, один из которых пошел по стопам родителей. Семейной династии врачей Иовлевой – Соколовой – Ситникова в 2022 г. исполнится 193 года.

Говорят, что человек живет столько, сколько хранится память о нем. Благодаря большому вкладу в медицину, научные труды, воспитанию выдающихся учеников память о В.А. Ситникове будет вечна! Он навсегда останется в наших благодарных сердцах, в нашей памяти и в нашей науке.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 25.11.2022

Одобрена: 28.11.2022

Принята к публикации: 14.01.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Стяжкина, С.Н. Памяти Ситникова Вениамина Арсеньевича (1936–2022) – заслуженного врача Российской Федерации / С.Н. Стяжкина, А.А. Войнова, П.А. Турсукова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 164–167. DOI: 10.17816/pmj401164-167

Please cite this article in English as: Styazhkina S.N., Voinova A.A., Tursukova P.A. Dedicated to Veniamin Arsenievich Sitnikov (1936–2022), Honoured Doctor of the Russian Federation. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 1, pp. 164-167. DOI: 10.17816/pmj401164-167

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2023. Т. XL. № 1

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

Выход в свет 27.02.2023. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 17,64. Тираж 200 экз. Заказ № 025/2023.
Свободная цена.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в ИП Серегина О.Н.
Адрес: 614107, г. Пермь, ул. Металлистов, д. 21, кв. 174.