



ИЗДАЕТСЯ ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России

ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА наука и практика

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

2023

Том 6 №

2



ISSN 2658-6681

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Регистрационный номер
серия ПИ № ФС77-74606
от 14.12.2018 г.

Включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук распоряжением Минобрнауки России № 427-р от 09.12.2020 г.

Подписной индекс: 81094
Свободная цена

Индексируется в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ)

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

**Заместитель
главного редактора:**

д.м.н., проф. Алехнович А.В.

Технический редактор:

Савельева З.А.

e-mail: jornal_hospitalmed@mail.ru

Отпечатано

в ООО «Красногорская типография»
143430, Моск. обл., г. Красногорск,
Коммунальный кв., д.2

Подписано в печать

Печать с оригинала автора

Заказ № . Тираж 1000 экз.

Формат 60x90/8

Бумага офсетная 80 г/м²

Объем печ. л.

Вышел в свет 2023 г.

ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

НАУКА И ПРАКТИКА

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

Выходит 6 раз в год

Учредитель ФГБУ "НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого"

Минобороны России

Основан в 2018 г.

Том 6 • №2 • 2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Д.М.Н. ЕСИПОВ А.В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

д.м.н. Амхадова М.А., д.м.н. Бакшеев В.И., д.м.н. Белякин С.А.,
д.м.н. Быков В.И., д.м.н. Васильев А.Ю., д.м.н. Виноградов О.И.,
д.м.н. Галлямова Ю.А., д.м.н. Гвасалия Б.Р., д.м.н. Гребенюк А.Н.,
д.м.н. Гуляев Н.И., д.м.н. Дмитращенко А.А., д.м.н. Зиновьева О.Е.,
член-корр. РАН, д.м.н. Иванов А.М., д.м.н. Иванов Д.В.,
д.м.н. Казаков С.П., д.м.н. Калининская А.А., д.м.н. Карандин В.И.,
д.м.н. Кочергин Н.Г., д.м.н. Кочетов А.Г., д.м.н. Крашутский В.Н.,
д.м.н. Круглова Л.С., д.м.н. Литвиненко И.В., д.м.н. Лищук А.Н.,
д.м.н. Ломакин М.В., д.м.н. Лубашев Я.А., д.м.н. Масюкова С.А.,
д.м.н. Мироненко В.А., д.м.н. Овечкин И.Г., д.м.н. Овчинников Ю.В.,
д.м.н. Ойноткинова О.Ш., д.м.н. Полунина Е.Г., д.м.н. Сабиров Д.Р.,
д.м.н. Ситников Н.В., д.м.н. Скворцов С.В., д.м.н. Стеклов В.И.,
д.м.н. Столярж А.Б., д.м.н. Сухоруков А.Л., к.м.н. Тарасенко Г.Н.,
д.м.н. Турзин П.С., д.м.н. Тюков Ю.А., акад. РАН, д.м.н. Ушаков И.Б.,
д.м.н. Хышов В.Б., д.м.н. Шарапов Г.Н., д.м.н. Шикина И.Б.,
д.м.н. Шляфер С.И., д.м.н. Эскина Э.Н., д.м.н. Юдин В.Е.,
д.м.н. Яменсков В.В., д.м.н. Ярошенко В.П.

Авторам, желающим опубликовать свои труды в данном журнале, статьи следует направлять по электронной почте на адрес: jornal_hospitalmed@mail.ru

По вопросам размещения рекламы или рекламных статей обращаться в редакцию журнала
адрес Учредителя (редакции) 143420 Московская обл.,
г/о Красногорск, п. Новый, тер. 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, д.1



ISSN 2658-6681

Registered by the Federal service for supervision of communications, information technology and mass communications. Registration number series ПИ № ФС77-74606 om 14.12.2018.

It is included in the list of peer-reviewed scientific publications of the Higher Attestation Commission, in which the main results of dissertations for the degree of candidate and Doctor of medical Sciences should be published by order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. 427-r of 09.12.2020.

Subscription Index: 81094
Free price

The journal is indexed in the Russian science citation index (RSCI)

Responsibility for the reliability of information contained in promotional materials is borne by advertisers

**Alternates
chief editor:**

MD, PhD, DSc, Prof. Alekhnovich A.V.

Technical Editor:

Savelieva Z.A.

e-mail: jornal_hospitalmed@mail.ru

Printed

in LLC «Krasnogorskaya printing house»
143430, Moscow region, the city of
Krasnogorsk, Communal square, 2
Signed in print

Print from the original author

Order № . Edition 1000 copies.

Format 60x90/8

Offset paper 80 g/m²

Volume of the furnace. I

Published in 2023

GOSPITALNAYA MEDICINA

NAUKA I PRAKTIKA

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

6 times a year

Founder of the Vishnevsky Scientific Medical Center
for High Medical Technologies of the Ministry of
Defense of the Russian Federation. Founded in 2018

Vol. 6 • №2 • 2023

EDITOR-IN-CHIEF MD, PHD, DSC ESIPOV A.V.

EDITORIAL BOARD:

MD, PhD, DSc Amkhadova M.A., MD, PhD, DSc Baksheev V.I., MD, PhD, DSc Belyakin S.A., MD, PhD, DSc Bykov V.I., MD, PhD, DSc Vasiliev A.Y., MD, PhD, DSc Vinogradov O.I., MD, PhD, DSc Gallyamova Y.A., MD, PhD, DSc Gvasalia B.R., MD, MD, PhD, DSc Grebenyuk A.N., PhD, DSc Gulyaev N.I., PhD, DSc Dmitrashchenko A.A., MD, PhD, DSc Zinovieva O.E., Corr. Member RAS, MD, PhD, DSc Ivanov A.M., MD, PhD, DSc Ivanov D.V., MD, PhD, DSc Kazakov S.P., D, PhD, DSc Kalininskaya A.A., MD, PhD, DSc Karandin V.I., MD, PhD, DSc Kochergin N.G., MD, PhD, DSc Kochetov A.G. MD, PhD, DSc Krasutsky V.V., MD, PhD, DSc Kruglova L.S., MD, PhD, DSc Litvinenko I.V., MD, PhD, DSc Lishchuk A.N., MD, PhD, DSc Lomakin M.V., MD, PhD, DSc Lubashev Y.A., MD, PhD, DSc Masyukova S.A., MD, PhD, DSc Mironenko V.A., MD, PhD, DSc Ovechkin I.G., MD, PhD, DSc Ovchinnikov Y.S., MD, PhD, DSc Oynotkinova O.Sh., MD, PhD, DSc Polunina E.G., MD, PhD, DSc Sabirov D.R., MD, PhD, DSc Sitnikov N.V., MD, PhD, DSc Skvortsov S.V., MD, PhD, DSc Steklov V.I., MD, PhD, DSc Stolyarge A.B., MD, PhD, DSc Sukhorukov A.L., Cand.Sc. Tarasenko G.N., MD, PhD, DSc Turzin P.S., MD, PhD, DSc Tyukov Y.A., Acad. RAS, MD, PhD, DSc Ushakov I.B., MD, PhD, DSc Khyshov V.B., MD, PhD, DSc Sharapov G.N., MD, PhD, DSc Shikina I.B., MD, PhD, DSc Shlyifer S.I., MD, PhD, DSc Eskina E.N., MD, PhD, DSc Yudin V.E., MD, PhD, DSc Yamenskov V.V., MD, PhD, DSc Yaroshenko V.P.

Authors wishing to publish their works in this journal, articles should be sent by e-mail to the address: jornal_hospitalmed@mail.ru

On the placement of advertisements or promotional articles, contact the editorial office of the journal address of the Founder (editorial office) 143420, Krasnogorsk, Noviy village, Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky. 1

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая медицина

Иволгин А.Ф., Мазур А.С., Авсейцева Т.Ю.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИРИНГОМИЕЛИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С АНОМАЛИЕЙ АРНЛЬДА-КИАРИ I ТИПА5

Тарасенко Г.Н.

ОЧАГОВАЯ АЛОПЕЦИЯ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ, ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ10

Пинчук О.В., Иванов А.В., Яменсков В.В.

ЛОЖНЫЕ АНЕВРИЗМЫ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)14

Михайлов А.А., Гайдук С.В., Велибеков Р.Т., Шевченко А.А., Рубцов Ю.Е.

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ИНДЕКСА, АДИПОКИНОВ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ОЖИРЕНИЕМ18

Салеева Д.В., Раева Н.Ф., Абдуллаев С.А., Максимова Т.Н., Засухина Г.Д.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ТИМОХИНОНА ПРИ РЯДЕ ПАТОЛОГИЙ ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ КОМПОНЕНТОВ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ ПО АКТИВНОСТИ ГЕНОВ И НЕКОДИРУЮЩИХ РНК27

Дубровских С.Н., Есипов А.В., Татарина А.В., Гумерова Э.А., Корягина А.Д., Пильников А.А.

ВОЗМОЖНОСТИ СОНОГРАФИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ПРИ МИННО-ВЗРЫВНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ37

Колеватова Л.А., Алехнович А.В., Гуляев Н.И., Прохорчик А.А., Эуро Л.Л.

СНИЖЕНИЕ НАД⁺-МЕТАБОЛИТОВ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ СИСТЕМНОГО НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА И ИНДИКАТОР ВОЗМОЖНОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ48

Шамес А.Б., Белякин С.А., Сливинский Д.В.

АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ58

Аскарбек у Э., Частикин Г.А.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСАБДОМИНАЛЬНОЙ ПРЕПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ И ГЕРНИОПЛАСТИКИ ПО ЛИХТЕНШТЕЙНУ ПРИ ПАХОВО-МОШОНОЧНОЙ ГРЫЖЕ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ62

Савчук С.А., Хрыков Г.Н., Цыган В.Н., Кисурина К.Ю.

МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И РЕАКТИВНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)66

Медико-биологические науки

Меджидова Х.М., Алиев А.А., Алехнович А.В., Перервенко О.В., Плоскирева А.А., Сергеев С.С.

ОСОБЕННОСТИ ЛИТОГЕНЕЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ, ВЫЗВАННЫХ KLEBSIELLAE PNEUMONIAE, PROTEUS, ENTEROCJCCUS, CANDIDA НА ФОНЕ УРЕАПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ73

CONTENTS

Clinical medicine

Ivolgin A.F., Mazur A.S., Avseitseva T.Y. CLINICAL CASE OF SYRINGOMYELIA ASSOCIATED WITH CHIARI I MALFORMATION5
Tarasenko G.N. ALOPETIA AREATA: NEW APPROACHES OF TREATMENT, THE FIRST CLINICAL EXPERIENCE10
Pinchuk O.V., Ivanov A.V., Yamenskov V.V. FALSE VISCERAL ARTERY ANEURYSMS (LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATION)14
Mikhailov A.A., Gaiduk S.V., Velibekov R.T., Shevchenko A.A., Rubtsov Yu.E. THE RELATIONSHIP OF THE NEUTROPHIL-LEUKOCYTE INDEX, ADIPOKINES AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN YOUNG AND MIDDLE-AGED OBESE PEOPLE18
Saleeva D.V., Raeva N.F., Abdullaev S.A., Maksimova T.N., Zasukhina G.D. PREVENTIVE AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF THYMOQUINONE IN HUMAN PATHOLOGIES BASED ON THE DETERMINATION OF THE ACTIVATION OF CELLULAR COMPONENTS THAT PERFORM PROTECTIVE FUNCTIONS BY THE ACTIVITY OF GENES AND NON-CODING RNAS27
Dubrovskikh S.N., Esipov A.V., Tatarina A.V., Gumerova E.A., Koryagina A.D., Pilnikov A.A. THE POSSIBILITIES OF SONOGRAPHY IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF PERIPHERAL NERVE LESIONS IN MINE-EXPLOSIVE IMPACTS37
Kolevatova L.A., Alekhovich A.V., Gulyaev N.I., Prokhorchik A.A., Euro L.L. DECREASE OF NAD ⁺ -METABOLITES IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH THE ACUTE PHASE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION AS AN INDICATOR OF SYSTEMIC OF ENERGY METABOLISM DISORDER AND AN INDICATOR OF POSSIBLE THERAPEUTIC EFFECT48
Shames A.B., Belyakin S.A., Slivinsky D.V. ASSOCIATED DISEASES OF THE LIVER AND CARDIOVASCULAR SYSTEM58
Askarbek u E., Chastikin G.A. COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICACY OF TRANSABDOMINAL PREPERITONEAL HERNIOPLASTY AND LIECHTENSTEIN HERNIOPLASTY FOR INGUINOSCROTAL HERNIA IN THE ELDERLY62
Savchuk S.A., Khrykov G.N., Tsygan V.N., Kisurina K.Yu. METHODS OF EVALUATING NUTRITIONAL STATUS AND REACTIVE INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER DURING COMBINED TREATMENT (REVIEW OF LITERATURE)66

Medical and biological Sciences

Medzhidova H.M., Aliev A.A., Alekhovich A.V., Perervenko O.V., Ploskireva A.A., Sergeev S.S. FEATURES OF NEPHROLITHIASIS IN CHRONIC INFLAMMATION OF THE URINARY TRACT CAUSED BY KLEBSIELLAE PNEUMONIAE, PROTEUS, ENTEROCJCCUS AND CANDIDA AGAINST THE BACKGROUND OF UREAPLASMA INFECTION73
--	---------

Клиническая медицина

Clinical medicine

УДК 616-085:616.832

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.44.20.011

© Коллектив авторов, 2023

Иволгин А.Ф.¹, Мазур А.С.², Авсейцева Т.Ю.¹

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИРИНГОМИЕЛИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С АНОМАЛИЕЙ АРНОЛЬДА-КИАРИ I ТИПА

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А.Вишневого» Минобороны России, г. Красногорск, Московская область

²ФГБУН «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация. Сирингомиелия (от греч. *syrix*) – это редкое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), в основе которого лежит образование полости в спинном мозге, заполненной жидкостью (ликвор), что приводит к миелопатии. Из многочисленных механизмов развития патологии, преобладающей является теория нарушения циркуляции спинномозговой жидкости (ликвора) в субарахноидальных пространствах – состояние, приводящее к градиенту давления, следствием которого является образование полости – «сирингса». Являясь редким заболеванием ЦНС, сирингомиелия требует междисциплинарного подхода, направленного на выбор оптимального лечения и профилактики, а также динамического наблюдения за пациентом. В статье представлено клиническое наблюдение сирингомиелии, ассоциированной с аномалией Арнольда-Киари I типа у мужчины 37 лет после двух травм на шейном уровне позвоночника.

Ключевые слова: сирингомиелия, аномалия Арнольда-Киари, спинной мозг.

Ivolgin A.F.¹, Mazur A.S.², Avseitseva T.Y.¹

CLINICAL CASE OF SYRINGOMYELIA ASSOCIATED WITH CHIARI I MALFORMATION

¹Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for High Medical Technologies - Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky" Ministry of Defense of Russia, Krasnogorsk, Moscow Region

²Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract. Syringomyelia is a rare polyetiological progressive disease of the central nervous system (CNS), which is based on the formation of a cavity in the spinal cord filled with fluid (CSF), which leads to myelopathy. Of the numerous mechanisms of pathology development, the prevailing theory is the violation of the circulation of cerebrospinal fluid (CSF) in subarachnoid spaces – a condition leading to a pressure gradient, the consequence of which is the formation of a cavity – "syringes". Being a rare disease of the central nervous system, syringomyelia requires an interdisciplinary approach aimed at choosing the optimal treatment and prevention, as well as dynamic monitoring of the patient. The article presents a clinical case of syringomyelia associated with Chiari I Malformation in a 37-year-old man after two injuries at the cervical spine level.

Keywords: syringomyelia, Chiari I Malformation, spinal cord.

Сирингомиелия буквально означает "полость внутри спинного мозга" и, как правило, является прогрессирующим заболеванием ЦНС. «Сирингс» – это либо заполненная жидкостью, выстланная глиальной тканью полость в паренхиме спинного мозга, либо очаговое расширение центрального канала, в этом случае это называется гидромиелией. В повседневной клинической практике термин сирингомиелия обычно используется для обозначения обоих состояний. Большинство поражений расположено между C2 и Th9, но они могут опускаться до мозгового конуса или распространяться вверх в ствол головного мозга (например, сирингобулбия) [1-2].

Этиология сирингомиелии может быть представлена, основываясь на предполагаемом патогенезе, таком как врожденный порок развития, любое приобретенное поражение или заболевание, вызывающее нарушение физиологической динамики циркуляции ликвора. Наиболее распространенными врожденными причинами являются дефекты нервной трубки (миеломенигоцеле и «tethered cord»), а также пороки развития Арнольда-Киари и Денди-Уокера. При магнитно-резонансной томографии (МРТ), среди данной когорты пациентов, в 30-50% случаев выявляется сирингомиелия, как в виде локализованных сегментарных, так и протяженных на несколько отделов спинного

мозга полостей [3]. Другие врожденные аномалии позвоночника, такие как синдром Клиппеля–Фейля, которые вызывают сужение позвоночного канала, также могут приводить к нарушениям оттока ликвора с последующим развитием сирингомиелической полости.

Приобретенные причины развития сирингомиелии многочисленны [4]:

- гидроцефалия, приводящая к смещению миндалин мозжечка и, как следствие, блоку субарахноидального пространства, имитирующая порок развития Арнольда-Киари I типа;
- нейроинфекция (менингит), вследствие образования арахноидальных рубцов (постинфекционный тип);
- травма, в том числе послеоперационная, с образованием арахноидальных рубцов (посттравматический тип);
- опухоли спинного мозга, особенно эпендимомы и гемангиобластомы;
- стеноз позвоночного канала;
- как результат перенесенного поперечного миелита или саркоидоза (поствоспалительный тип).

В исследованиях, проведенных до появления современных методов нейровизуализации, сирингомиелия диагностировалась от 3,3 до 8,5 случаев на 100 000 населения [5-6]; после появления МРТ, количество ложноположительных результатов уменьшилось, повысилась точность диагностики, а также отмечена разница распространенности сирингомиелии в зависимости от этнического и географического факторов [7-8]. В Российской Федерации распространенность сирингомиелии составляет около 10 случаев на 100 000 населения, и большинство случаев приходится на мужчин старше 30-35 лет [9]. Более 50% случаев среди взрослого населения связаны с наличием, как уже упоминалось выше, определенного порока развития краниовертебрального соединения (в частности, мальформации Арнольда—Киари). Посттравматическая сирингомиелия является вторым по распространенности типом, на долю которого приходится 25% случаев [10], а остальные 25% случаев приходятся на другие типы.

На данный момент общепринятой классификацией считается классификация сирингомиелии, предложенная Milhorat [11]. Согласно которой выделяют 4 формы сирингомиелии: сообщающиеся, несообщающиеся, атрофические и неопластические полости.

Согласно международному консенсусу по диагностике и лечению мальформации Арнольда-Киари и сирингомиелии у взрослых, диагноз может быть выставлен на основе клинических (обязательны спинальные признаки, относящиеся к уровню «сирингса») и нейровизуализационных (наличие «сирингса» на МРТ) данных [12].

Ниже мы представляем клинический случай сирингомиелии, ассоциированной с аномалией Арнольда-Киари 1 типа. Благодаря тщательному сбору жалоб и анамнеза, данным неврологического статуса и сопоставлению МР-данных за несколько лет, был выставлен точный диагноз, определен вклад травматического фактора в развитие и прогрессирование данной патологии.

Клиническое наблюдение

Пациент X., 38 лет, обратился за консультацией к неврологу ФГБУ «Национальный медицинский центр высоких медицинских технологий - Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации (г.Красногорск) с жалобами на постоянное чувство онемения в левой нижней половине лица, в левой руке и левой половине туловища, головную боль.

Согласно данным предоставленной медицинской документации и детального опроса пациента, стало известно, что в 14-летнем возрасте (июнь 1999 года), когда отдыхал на речке, совершил прыжок в воду с 3-х метрового мостика, при вхождении в воду не успел сгруппироваться (свести руки перед собой) и удар пришелся на шейный отдел позвоночника. Сознание пациент не терял, слабость в руках и ногах на момент травмы отрицает, отмечался выраженный болевой синдром в шейном отделе. Лечился амбулаторно, проводилась терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) с положительным эффектом, инструментальные методы исследования не проводились. Далее на протяжении 8 лет пациент к врачам не обращался, активно занимался спортом (лыжные гонки, борьба). В феврале 2007 года на тренировке по смешанным видам единоборств во время спарринга был применен силовой прием с захватом шеи, после чего возникла резкая боль в шейном отделе позвоночника с иррадиацией в затылок. На следующий день пациент обратился к неврологу по месту жительства, рекомендованы НПВС, физиотерапевтическое лечение. В течение последующих 9 месяцев, на фоне сохранявшегося цефалгического синдрома, постепенно развилось онемение в левой нижней половине лица, левой руке и левой половине туловища. Консультирован неврологом, для верификации причины вышеописанной симптоматики выполнено МРТ шейного и грудного отделов позвоночника (в ноябре 2007

года). По данным МРТ - определяется пролапс миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие до 9 мм. Соотношения между атлантом и осевыми позвонками не изменены. Спинальный мозг вздут, в нем имеется зона повышенной интенсивности сигнала аксиальным сечением до 12 мм (интрамедуллярный отек?), распространяющаяся от продолговатого мозга до Th11-Th12. Заключение: МР-признаки синдромов? Аномалия Арнольда-Киари. Дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника (рис. 1).

За время стационарного лечения был достигнут регресс цефалгического синдрома, однако чувствительные нарушения по-прежнему оставались. Пациент выписан с диагнозом: «Синдром Арнольда-Киари с поражением C1-Th9 сегментов слева, чувствительные нарушения. Аномалия Арнольда-Киари». За последующие 16 лет пациент за медицинской помощью не обращался. Настоящее ухудшение в январе 2023 года, когда пациент обратился в госпиталь с целью уточнения диагноза и выработки дальнейшей тактики лечения.

В неврологическом статусе обращает на себя внимание следующая симптоматика:

- синдром чувствительных нарушений (нарушение болевой и температурной чувствительности - сегментарный тип нарушения чувствительности (симптом «полукуртки»);
- поражение тройничного нерва (поражение спинномозгового ядра тройничного нерва - выпадение температурной и болевой чувствительности (гипестезия по C2 и C3 корешку);

- синдром двигательных нарушений (вялый, преимущественно дистальный парез в левой руке, атрофия глубоких мышц рук с развитием деформации пальцев с формированием «когтистой лапы», что связано с поражением мотонейронов переднего рога);
- вегетативно-трофические нарушения (истончение и сухость кожи (особенно кисти), гиперкератоз, орозолепсия, плохо заживающие раны).

Результаты проведенного обследования:

- в общем клиническом и биохимическом анализе крови, коагулограмме, а также общем анализе мочи существенных отклонений от нормы не выявлено;
- ЭМГ (мышцы, отводящей мизинец слева и левой дельтовидной мышцы) - изменения соответствуют поражению мотонейронов передних рогов на уровне шейного утолщения спинного мозга;
- МРТ головного мозга - нижний край миндалин мозжечка пролабирует в большое затылочное отверстие до 7 мм. Заключение: Аномалия Арнольда-Киари I типа.
- МРТ шейного и грудного отделов позвоночника - в спинном мозге с уровня C1 по Th8 позвонков, определяется расширение центрального канала, максимальными размерами ~ 0,2×0,6 см. Заключение: МРТ-картина соответствует синдрому (гидромиелии). Дегенеративно-дистрофические изменения шейного и грудного отделов позвоночника (рис. 2).



Рис. 1. МРТ шейного отдела позвоночника. «Пресиндром»



Рис. 2. МРТ шейного и грудного отделов позвоночника. «Сирингс»

Обсуждения

Большинство теорий патогенеза сирингомиелии прошлого века были сосредоточены на том, какие именно гидродинамические изменения циркуляции ликвора происходят в спинном мозге [13-16]. Основным источником поступления ликвора считался четвертый желудочек через центральный канал [16] или спинномозговое субарахноидальное пространство через периваскулярные пространства [13-15]. Последняя теория о том, что жидкость «сирингса» происходит из субарахноидального ликвора, была подтверждена многими экспериментальными исследованиями. Однако теория происхождения субарахноидального ликвора не была основана на прямых доказательствах. В ряде статей, опубликованных в 2000-х годах, предполагалось, что жидкость «сирингс» происходит из внеклеточной жидкости микроциркуляции спинного мозга, а не из ликвора в субарахноидальном пространстве или четвертого желудочка [69, 70, 104, 115]. Эти исследования не выявили новых клинических доказательств, но позволили по-новому взглянуть на патогенез сирингомиелии. Идея о том, что жидкость «сирингса» происходит из внеклеточной жидкости, может объяснить патофизиологию образования «сирингса» при спаечном арахноидите позвоночника, но все еще не позволяет объяснить механизм при аномалии Арнольда-Киари I типа.

В представленном клиническом случае можно отследить стадийность патофизиологической модели развития полости в спинном мозге, ассоци-

ированной с аномалией Арнольда-Киари I типа, согласно которой, формирование сирингомиелической полости обусловлено разобщением краниального и спинального субарахноидальных пространств, возникающим интрамедуллярным градиентом давления выше и ниже уровня блока и нарушением гематомиелитического барьера. В 2007 году после перенесенной спортивной травмы было проведено МРТ исследование позвоночника, где визуализировалась первая стадия сирингомиелического полостеобразования - «пресирингс синдром». Данный феномен представляет собой образование обратимого продольного интрамедуллярного отека спинного мозга (рисунок 1). Именно в 2007 году дебютировала клиническая картина сирингомиелии. Следующей референсной точкой был уже январь 2023 года. За этот длительный период времени пациент отмечал постепенное ухудшения состояния в виде нарастания чувствительных, двигательных и вегетативно-трофических нарушений. На серии МР-снимков уже виден «сирингс» - собственно образованная окончательная полость (рисунок 2). В литературе также описывается 3 стадия «постсирингс синдром», который представляет собой формирование спонтанного дренажа между полостью и субарахноидальным пространством, однако она встречается довольно редко [17].

Наиболее эффективной терапией для пациентов с аномалией Арнольда-Киари I типа и сирингомиелией является хирургическая декомпрессия большого затылочного отверстия (пластика зад-

ней черепной ямки) [12]. Пациент был консультирован нейрохирургом, однако, учитывая медленно прогрессирующее течение, риск послеоперационных осложнений и отсутствие абсолютных показаний к хирургическому лечению было принято решение о консервативном лечении и наблюдении в динамике. Нехирургическое лечение симптоматической сирингомиелии фокусируется на устранении боли или болезненных парестезий с помощью анальгетиков, антидепрессантов и противоспазматических препаратов, поддержания функциональной активности и качества жизни с помощью физической медицины и реабилитации.

В представленном клиническом случае перенесенные травмы и аномалия Арнольда-Киари I типа явились взаимоотягощающими факторами развития сирингомиелии, которые привели более раннему дебюту заболевания. Необходимо, чтобы врачи, занимающиеся лечением пациентов с этим заболеванием, комплексно подходили к ведению и наблюдению за ними, с привлечением междисциплинарной команды, включающей всех специалистов, которые могут помочь повысить качество жизни пациентов.

Литература

1. Leclerc A., Matveeff L., Emery E. Syringomyelia and hydromyelia: Current understanding and neurosurgical management. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2021; 177(5): 498-507. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.07.004. PMID: 32826067.
2. Buell T.J., Heiss J.D., Oldfield E.H. Pathogenesis and Cerebrospinal Fluid Hydrodynamics of the Chiari I Malformation. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2015; 26(4): 495-499. DOI: 10.1016/j.nec.2015.06.003. PMID: 26408057.
3. Flint G. Syringomyelia: diagnosis and management. *Pract. Neurol.* 2021; 21(5): 403-411. DOI: 10.1136/practneurol-2021-002994. PMID: 34433683.
4. Bhimani AD, Esfahani DR, Denyer S, Chiu RG, Rosenberg D, Barks AL, Arnone GD, Mehta AI. Adult Chiari I Malformations: An Analysis of Surgical Risk Factors and Complications Using an International Database. *World Neurosurg.* 2018; 115: e490-e500. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.04.077. PMID: 29684513.
5. Kurland L.T. Descriptive epidemiology of selected neurologic and myopathic disorders with particular reference to a survey in Rochester, Minnesota. *J. Chronic Dis.* 1958; 8(4): 378-418. DOI: 10.1016/0021-9681(58)90002-x. PMID: 13587605.
6. Gudmundsson K.R. The prevalence of some neurological diseases in Iceland. *Acta Neurol. Scand.* 1968; 44(1): 57-69 : 10.1111/j.1600-0404.1968.tb07443.x. PMID: 5706984.
7. Brickell K.L., Anderson N.E., Charleston A.J., Hope J.K., Bok A.P., Barber P.A. Ethnic differences in syringomyelia in New Zealand. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006; 77(8): 989-991. DOI: 10.1136/jnnp.2005.081240. PMID: 16549414.
8. Sakushima K., Tsuboi S., Yabe I., Hida K., Terae S., Uehara R., Nakano I., Sasaki H. Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan. *J. Neurol. Sci.* 2012; 313(1-2): 147-152. DOI: 10.1016/j.jns.2011.08.045. PMID: 21943925.
9. Klimov V.S., Gulay Y.S., Evsyukov A.V., Moysak G.I. Siringosubarakhnoidal'noe shuntirovanie v lechenii siringomieli: obzor literatury i illiustratsiia klinicheskogo sluchaia [Syringosubarachnoid shunting in treatment of syringomyelia: a literature review and a clinical case report]. *Zh. Vopr. Neurokhir. Im. N. N. Burdenko.* 2017; 81(3): 58-65. Russian. DOI: 10.17116/neuro201781358-65. PMID: 28665389.
10. Chaudhary B.R., Fehlings M.G. Adult-onset syringomyelia: from theory to practice and beyond. *World Neurosurg.* 2015; 83(4): 462-3. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.08.033. PMID: 25150205.
11. Milhorat T.H. Classification of syringomyelia. *Neurosurg. Focus.* 2000; 8(3): E1. DOI: 10.3171/foc.2000.8.3.1. PMID: 16676921.
12. Ciaramitaro P, Massimi L, Bertuccio A, Solari A, Farinotti M, Peretta P, Saletti V, Chiapparini L, Barbanera A, Garbossa D, Bolognese P, Brodbelt A, Celada C, Cocito D, Curone M, Devigili G, Erbetta A, Ferraris M, Furlanetto M, Gilanton M, Jallo G, Karadjova M, Klekamp J, Massaro F, Morar S, Parker F, Perrini P, Poca MA, Sahuquillo J, Stoodley M, Talamonti G, Triulzi F, Valentini MC, Visocchi M, Valentini L; International Experts Jury of the Chiari Syringomyelia Consensus Conference, Milan, November 11-13, 2019. Diagnosis and treatment of Chiari malformation and syringomyelia in adults: international consensus document. *Neurol. Sci.* 2022; 43(2): 1327-1342. DOI: 10.1007/s10072-021-05347-3. PMID: 34129128.
13. Ball M.J., Dayan A.D. Pathogenesis of syringomyelia. *Lancet.* 1972; 2(7781): 799-801. DOI: 10.1016/s0140-6736(72)92152-6. PMID: 4116236.
14. Milhorat T.H., Johnson W.D., Miller J.I., Bergland R.M., Hollenberg-Sher J. Surgical treatment of syringomyelia based on magnetic resonance imaging criteria. *Neurosurgery.* 1992; 31(2): 231-44. DOI: 10.1227/00006123-199208000-00008. PMID: 1513429.
15. Oldfield E.H., Muraszko K., Shawker T.H., Patronas N.J. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. Implications for diagnosis and treatment. *J. Neurosurg.* 1994; 80(1): 3-15. DOI: 10.3171/jns.1994.80.1.0003. PMID: 8271018.
16. Williams B. On the pathogenesis of syringomyelia: a review. *J. R. Soc. Med.* 1980; 73(11): 798-806. DOI: 10.1177/014107688007301109. PMID: 7017117.
17. Bogdanov E.I., Heiss J.D., Mendelevich E.G. The post-syrinx syndrome: stable central myelopathy and collapsed or absent syrinx. *J. Neurol.* 2006; 253(6): 707-13. DOI: 10.1007/s00415-006-0091-5. PMID: 16511636.

Контакты авторов:

Иволгин А.Ф.

e-mail: aivolgin@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

Тарасенко Г.Н.^{1,2,3}

ОЧАГОВАЯ АЛОПЕЦИЯ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ, ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» МГУПП, г. Москва, Россия

Аннотация. Представлен опыт использования в лечении алопеции препарата тофацитиниб (яквинус). Результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности при лечении тяжелых форм данного заболевания.

Ключевые слова: алопеция, тофацитиниб, яквинус, результаты лечения.

Tarasenko G.N.^{1,2,3}

ALOPETIA AREATA: NEW APPROACHES OF TREATMENT, THE FIRST CLINICAL EXPERIENCE

¹ FSBI «The National Medical Research Center of High Medical Technologies - the Central Military Clinical Hospital of A.A. Vishnevsky» Russian defense Ministry, Krasnogorsk, Russia

² FSBEI of Higher Professional Education «Russian medical academy continuous professional formation», Moscow, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

Abstract. Experience of use in treatment of an alopecia of medicine tofacitinib is presented (yakvinus). Results demonstrate efficiency and safety at treatment of severe forms of this disease.

Keywords: alopecia, tofacitinib, yakvinus, results of treatment.

Очаговая алопеция (АА) (син.: гнездная алопеция, гнездная плешивость, круговая алопеция) представляет собой хроническое рецидивирующее аутоиммунное заболевание, характеризующееся очаговой нерубцовой потерей волос на волосистой части головы, лице, иногда на туловище и конечностях.

Алопецию относят к числу полиэтиологических заболеваний с полипатогенетическими механизмами. В развитии облысения определенную роль играют функциональные нарушения нервной системы, эндокринные заболевания, очаги хронической инфекции, изменения иммунного статуса, генетические факторы, нарушения периферической сосудистой системы и церебральных сосудов, дисбаланс микроэлементов, изменения реологических свойств крови и др. [1, 2]. Хотя патогенез очаговой алопеции еще полностью не выяснен, считается, что потеря иммунных привилегий в волосяных фолликулах на стадии анагена играет ключевую роль. [3].

Встречается алопеция у 0,1–0,2% населения в целом [4] и 1–2% дерматологических больных [2].

Заболевание начинается с появления на волосистой части головы одного или нескольких округлых четко очерченных очагов полного выпадения волос без каких-либо изменений кожи, чаще всего в затылочной области. Течение болезни условно

делят на несколько периодов: прогрессирующий, стационарный и регрессирующий. Как правило, ее течение чаще всего доброкачественное, однако, в ряде случаев заболевание приобретает злокачественное течение. В этом случае увеличивается количество очагов алопеции, выпадают все волосы на волосистой части головы, лице, пушковые волосы в подмышечных впадинах и на лобке. Развивается субтотальная, тотальная или универсальная алопеция. При субтотальной алопеции количество участков выпадения волос постепенно увеличивается и поражено около 50% поверхности волосистой части головы. Нередко наблюдается разрежение наружной краевой зоны на бровях и частичное выпадение ресниц.

Тотальная форма алопеции начинается вначале как очаговая алопеция, однако в последующем трансформируется в субтотальную, а затем в тотальную алопецию. Первыми признаками злокачественного течения болезни может быть появление очагов облысения на волосистой части головы и лице. Более тяжелой разновидностью очаговой алопеции является универсальная форма. При этой форме выпадение волос происходит не только на волосистой части головы и лица, но и на других участках кожи (туловище и конечностях).

Лечение алопеции представляет сложную и трудную задачу. Назначают различные группы

препаратов: витамины, психотропные, ноотропные, иммунокорректирующие и другие средства. В тяжелых случаях может быть использована кортикостероидная терапия (внутри или в виде обкалывания очагов), однако она не гарантирует от рецидива заболевания, который усугубляется развивающейся стероидной атрофией кожи [1].

В последние годы в зарубежной литературе появились данные о применении ингибиторов янус-киназы (JAK) для лечения АА. Данные об эффективности тофацитиниба (яквинуса) при АА, в основном поступают из западных стран. Ингибиторы JAK блокируют опосредованный Т-клетками воспалительный ответ, который, как считается, является движущим фактором патогенеза алопеции, путем ингибирования сигнального преобразователя янус-киназы и сигнального пути активатора транскрипции (STAT), что приводит к обращению вспять выпадения волос у пациентов с алопецией [3, 5, 6].

Врачи из Саудовской Аравии пришли к выводу, что тофацитиниб является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения тяжелой формы алопеции и имеет хороший профиль безопасности [7].

Индийские авторы сообщают о случае молодой пациентки с АА, не отвечающей на терапию. Улучшение роста волос наблюдалось в течение 2 месяцев после перорального приема тофацитиниба в таблетках по 5 мг два раза в день. Эффективность

тофацитиниба в отношении восстановления роста волос сохранялась до 5-месячного периода наблюдения. О побочных эффектах не сообщалось, и лечение тофацитинибом хорошо переносилось [6].

Алопецию часто описывают как самоизлечивающееся состояние, которое в большинстве случаев приводит к спонтанному отрастанию волос. Однако у некоторых пациентов это восстановление может занять несколько месяцев или лет, что приводит к развитию психоэмоциональной травмы у пострадавших [3].

Изучая опыт лечения АА зарубежных врачей и учитывая, что есть такой способ применения препаратов как off-label (использование лекарственных средств по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению) [8]. А также тяжелые формы алопеции у наших пациентов, мы применили препарат тофитиниб (яквинус) по назначению врачебной комиссии и получили хорошие клинические результаты.

Приводим наше наблюдение.

Пример № 1. Больной С. 1970 года рождения, обратился к дерматологу ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» МО РФ в феврале 2022 года с жалобами на выпадение волос на волосистой части головы, лица, лобковой области, высыпания в области на коже лица, подмышечных впадин.

Из анамнеза установлено, что первые проявления выпадения волос появились около 1 года,



Рис. 1. Больной С. 1970 года рождения. Состояние при поступлении февраль 2022 года



Рис. 2. Больной С. 1970 года рождения. Состояние через 2 месяца апрель 2022 года

проводилось внутривенное введение ГКС (р-р Дипроспан), топические ГКС – без видимого эффекта. В течение последних 6 месяцев отмечается увеличение площади очагов, появление очагов алопеции в лобковой области, изменение ногтевых пластинок на кистях. Осмотрен профессором А.В. Самцовым. Рекомендовано стационарное обследование и лечение, госпитализирован в кожное отделение. При поступлении дерматологический статус: поражения кожи и придатков носят универсальный характер – очаги алопеции локализируются в области волосистой части головы (теменные, затылочные, височные области – всего 40%), бороды и усов (90%), лобка (90%). На коже лица (периорбитальные и периоральная области), в подмышечных областях, проекции локтевых суставов, ягодичных областях имеются депигментные очаги белого цвета, неправильной формы, размерами от 2,0х3,0 см до 8,0х10 см. Видимые слизистые оболочки чистые, физиологической окраски. Придатки кожи не изменены. Дермографизм красный, нестойкий. Периферические лимфатические узлы не пальпируются (рис. 1). Установлен диагноз: очаговая алопеция, универсальная форма, прогрессирующий период. Назначено лечение витаминами группы В, аскорутин, компламин, тофацитиниб (Яквинус) по 10 мг. 2 раза в сутки. Лечение было назначено по решению врачебной комиссии off-label.

В результате лечения на очагах выпадения волос появился светлый пушковый волос через

1 месяц, в дальнейшем пушковый волос в очагах заменился на темный и очаги начали зарастать (рис. 2).

В настоящее время пациент препарат не применяет. Рецидива заболевания не выявлено.

Пример № 2. Больная К. 1969 года рождения, обратилась к дерматологу ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневского» МО РФ в апреле 2022 года с жалобами на полное выпадение волос волосистой части головы. Из анамнеза установили, что проблемы с выпадением волос появились с 2006 года, когда обнаружила первые очаги выпадения. В период с 2006 по 2009 годы количество очагов увеличивалось и восстанавливалось. Аналогичное появление очагов выпадения проявлялось и в период с 2009 по 2019 годы, когда площадь и количество их распространялось на другие участки волосистой части головы и в течение месяца 2019 года волосы выпали полностью. Лечилась и обследовалась в эти периоды у различных специалистов, однако эффект от лечения был временный. Из сопутствующих заболеваний существенное значение имели изменения в щитовидной железе, был установлен диагноз: гипотиреоз, получала заместительную терапию.

При обращении дерматологический статус: на коже волосистой части головы имеется полное отсутствие волос с появлением единичных белых пушковых волос. При осмотре видны волосяные фолликулы на всем протяжении головы (рис. 3). Когда обратилась пациентка к дерма-



Рис. 3. Больная К. 1969 года рождения. Состояние при поступлении апрель 2022 года



Рис. 4. Больная К. 1969 года рождения. Состояние через месяц 2022 года



Рис. 5. Больная К. 1969 года рождения. Состояние через 4 месяца 2022 года

тологу НМИЦ ВМТ мы уже получили определенный опыт лечение тотальной алопеции у пациента С. 1970 года рождения (рис. 2) препаратом тофацитиниб (яквинус), поэтому с согласия пациентки было назначено лечение в дозе 5 мг 2 раза в сутки, был получен положительный эффект через месяц (рис. 4) и пациентка попросила увеличить дозу до 10 мг 2 раза в сутки. Через 4 месяца приема препарата сама пациентка отметила прекрасный эффект от лечения (рис. 5). Через 6 месяцев после приема терапии отметила прекрасный результат (рис. 6). В настоящее время пациентка принимает препарат в дозе 5 мг 2 раза в сутки как поддерживающую дозу, так как имеется информация, указывающая на то, что примерно у 70% пациентов с алопецией наблюдается значительное возобновление роста, но прерывание лечения связано с рецидивом заболевания [3].

Таким образом, зарубежный и наш небольшой опыт лечения АА ингибиторами JAK, в частности тофицитинибом (яквинусом) свидетельствует об эффективности и безопасности при лечении тяжелых форм очаговой алопеции.



Рис. 6. Больная К. 1969 года рождения. Состояние через 6 месяцев ноябрь 2022 года

Литература

1. Кожные и венерические болезни: Справочник / Под ред. О.Л. Иванова.- М.: Медицина, 1997.- 352 с.: ил.
2. Пальцев М.А., Потеев Н.Н., Казанцева И.А., Лысенко А.И., Червоная Л.В. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас). – М.: Медицина. – 2004. – 432 с.: ил.]
3. Zheng C., Tosti A. Alopecia Areata: New Treatment Options Including Janus Kinase Inhibitors. *Dermatol Clin.* 2021 Jul; 39 (3):407-415. doi: 10.1016/j.det.2021.03.005. Epub 2021 May 15. PMID: 34053594.
4. [https:// mosmedpreparaty.ru/articles/40512](https://mosmedpreparaty.ru/articles/40512) (29.12.2022)
5. Dillon K.L. A Comprehensive Literature Review of JAK Inhibitors in Treatment of Alopecia Areata. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021 Jun 25;14:691-714. doi: 10.2147/CCID.S309215. PMID: 34211288; PMCID: PMC8242127.
6. Avhad G. Treatment of Resistant Alopecia areata with Tofacitinib. *Int J Trichology.* 2022 Mar-Apr;14(2):60-61. doi: 10.4103/ijt.ijt_128_21. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35531489; PMCID: PMC9069910.
7. AlMarzoug A., AlOrainy M., AlTawil L., AlHayaza G., AlAnazi R., Allssa A., AlSheikh A., AlKhalifah A., AlHarithy R. Alopecia areata and tofacitinib: a prospective multicenter study from a Saudi population. *Int J Dermatol.* 2022 Jul;61(7):886-894. doi: 10.1111/ijd.15917. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34716573.
8. <https://ru.m.wikipedia.org> (06.01.2023 г.).

Контакты авторов:

Тарасенко Г.Н.

e-mail: drtarasenko@yandex.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616.13.002.2-007.649

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.54.20.013

© Коллектив авторов, 2023

Пинчук О.В., Иванов А.В., Яменсков В.В.**ЛОЖНЫЕ АНЕВРИЗМЫ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)***ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А.Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации, г.Красногорск*

Аннотация. Посттравматическая ложная аневризма висцеральных артерий является опасным для жизни осложнением, требующим быстрого выявления и междисциплинарного подхода в лечении. В данном сообщении приводим клиническое наблюдение с успешной эндоваскулярной коррекцией редкого случая ложной аневризмы почечной артерии с артериовенозным соустьем, которое сформировалась после хирургического лечения по поводу боевого огнестрельного повреждения правой почки.

Ключевые слова: ложная аневризма висцеральных артерий, эндоваскулярная пластика.

Pinchuk O.V., Ivanov A.V., Yamenskov V.V.**FALSE VISCERAL ARTERY ANEURYSMS
(LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATION)***FSBI "National Medical Research Center of High Medical Technologies — A.A.Vishnevsky Central Military Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk*

Abstract. Posttraumatic false aneurysm of the visceral arteries is a life-threatening complication requiring rapid detection and an interdisciplinary approach to treatment. In this report, we present a clinical observation with successful endovascular correction of a rare case of a false renal artery aneurysm with an arteriovenous anastomosis, which was formed after surgical treatment for a combat gunshot injury to the right kidney.

Keywords: false visceral artery aneurysm, endovascular plastic surgery.

Истинные и ложные аневризмы висцеральных артерий (АВА) являются достаточно нечастой клинической проблемой. В большинстве случаев они являются диагностической находкой при обследовании больного. Частота данной патологии при аутопсиях составляет от 0,01 до 0,2% [6,8]. От всех сосудистых аневризм АВА составляют 0,1-0,2% [7].

Этиология ложных висцеральных аневризм наиболее часто операционная ятрогения (19% случаев) и проникающая травма живота. Ложные аневризмы достоверно более опасны в плане массивного кровотечения, которые развиваются более чем в 60% случаев [10]. Несмотря на редкость посттравматических АВА, в случае несвоевременной диагностики и лечения они приводят к высокой летальности и большой частоте серьезных осложнений. Только агрессивный хирургический подход может привести к благоприятным результатам [11]. Так М.В.Pitton et al., 2015, на основании большого клинического материала (253 висцеральные аневризмы у 233 пациентов) делают вывод о значительно большей опасности разрыва ложных аневризм, в сравнении с истинными (76,3% против 3,1%). Авторы настоятельно рекомендуют рассматривать симптомные посттравматические висцеральные как неотложное состояние, требующее хирургической коррекции в срочном порядке [9].

Таким образом, посттравматическая ложная АВА является опасным для жизни осложнением, требующим быстрого выявления и междисциплинарного подхода в лечении [4]. Вместе с тем, открытые операции по поводу АВА характеризуются большим объемом, значительной хирургической травмой и сопровождаются высокой частотой серьезных осложнений. Развитие технологии суперселективной катетеризации кровеносных сосудов, создание специализированных микрокатетеров, клеевых композитов и различных типов спиралей сделало возможным лечить эту тяжелую патологию, не прибегая к открытым операциям [3].

Эндоваскулярная пластика ложных АВА характеризуется хорошими техническими и клиническими показателями успеха, которые составляют, соответственно, 96 и 84% [12]. В частности, нами ранее уже сообщалось об успешном случае эндоваскулярной коррекции аневризмы селезеночной артерии с использованием открытого хирургического доступа через плечевую артерию [1]. Особняком стоит проблема диагностики и лечения аневризм почечных артерий, встречающихся гораздо чаще и занимающих второе место после аневризм селезеночной артерии [5]. Наиболее серьезным осложнением, встречающимся в 30% наблюдений, является разрыв аневризмы почечной артерии. Летальность достигает 10% [2].

В своем сообщении нам хотелось бы поделиться своим опытом успешной эндоваскулярной коррекции редкого случая ложной аневризмы почечной артерии с артериовенозным соустьем, которая сформировалась после хирургического лечения по поводу боевого огнестрельного повреждения правой почки.

Приводим клиническое наблюдение.

Пострадавший Р., 1997 г.р. (25 лет), и/б 4454. В апреле 2022 года получил сочетанное огнестрельное осколочное ранение живота, груди, правой верхней конечности. При оказании медицинской помощи была выполнена лапаротомия, удалена поврежденная правая почка. После прохождения периода реабилитации в ходе обследования для представления на ВВК, при УЗИ было выявлено дополнительное образование в ложе удаленной почки. Диагноз был верифицирован данными КТ-ангиографии. Выявлено наличие ложной аневризмы культи правой почечной артерии (рис. 1,2). При этом имеется сброс артериальной крови через соустье с правой почечной веной в нижнюю полую вену (рис. 3).

Для хирургической коррекции выявленной патологии пациент был переведен в отделение сосудистой хирургии НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневецкого. 31.01.2023 г. выполнено хирургическое вмешательство – рентгенэндоваскулярная эмболизация ложной аневризмы правой почечной артерии. Ниже кратко представляем ход оперативного вмешательства.

Под местной анестезией 0,5%-20,0 Sol. Novocaini правосторонним бедренным доступом пунктирована артерия, установлен интродьюсер 6 Fr. Селективно катетеризирована правая почечная артерия проводниковым катетером (6 Fr JR-4.0), выполнена ангиография правой почечной артерии, на которой визуализируется ложная аневризма. При этом отмечается попадание контраста в нижнюю полую вену. Под местной анестезией 0,5%-2,0 Sol. Novocaini в левой кубитальной области пунктирована v. Cefalica. По диагностическому проводнику (D-0,035"; L-180 см), в нижнюю полую вену проведен диагностический катетер (6 Fr JR-4.0), выполнена флебография. Визуализирована культя правой почечной вены, с частичным заполнением полости ложной аневризмы (рис. 4). Для предотвращения миграции эмболизата в венозную систему, выполнена временная баллонная окклюзия соустья между артерией и веной баллонным катетером (D-3,5 мм, L-20 мм) (рис. 5).

Под прикрытием раздутого баллонного катетера в вене, в просвет почечной артерии последовательно были имплантированы две эмболизирующие спирали (размер 18-5-2) через микрокатетер (2,4 Fr; L-150 см) (рис. 6). На контрольной ангиограмме, спустя 600 секунд, определяется

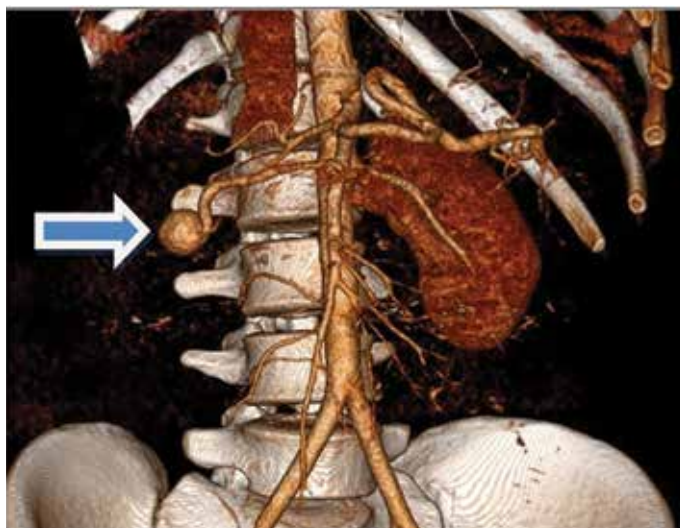


Рис. 1. КТ-ангиограмма, 3D реконструкция. Пострадавший Р., 25 лет, и/б 4454. Постравматическая аневризма правой почечной артерии

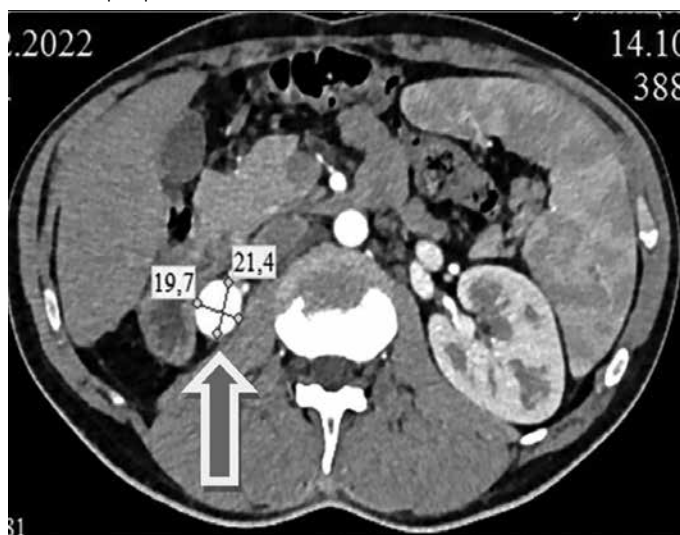


Рис. 2. КТ-ангиограмма. Тот же пациент. Постравматическая аневризма правой почечной артерии в поперечном сечении



Рис. 3. КТ-ангиография. Тот же пациент. Контраст в внутрипеченочном отделе нижней полой вены в артериальную фазу исследования

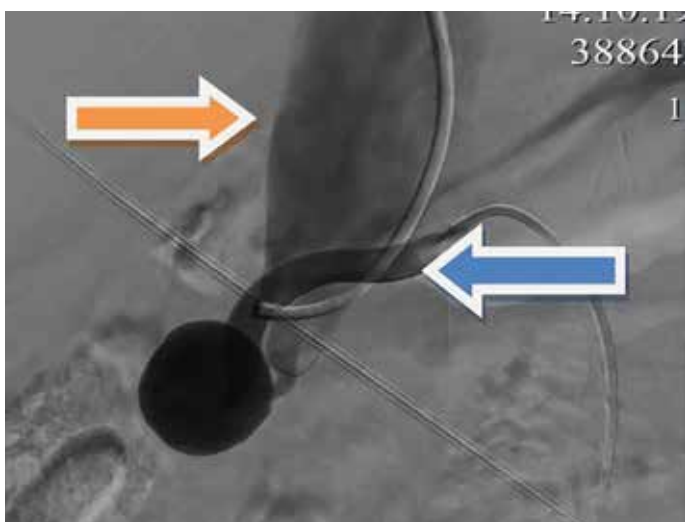


Рис. 4. Рентгенконтрастная ангиограмма. Тот же пациент. При введении контрастного вещества в почечную артерию (синяя стрелка) происходит контрастирование нижней полой вены

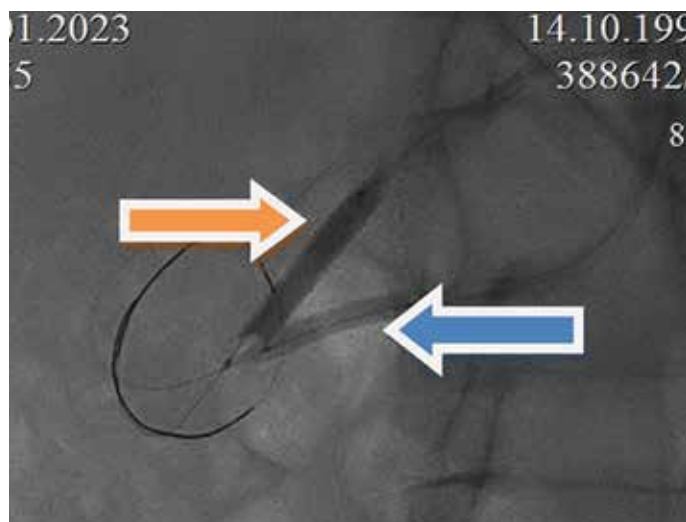


Рис. 5. Рентгенконтрастная ангиограмма. Тот же пациент. Перекрыт кровоток в ложную аневризму при помощи раздутых артериального (желтая стрелка) и венозного баллонов (синяя стрелка)

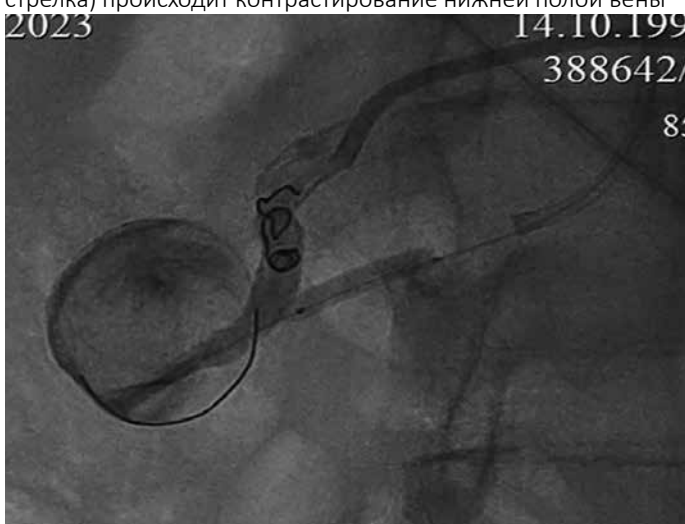


Рис. 6. Рентгенконтрастная ангиограмма. Тот же пациент. В просвет почечной артерии имплантирована окклюзирующая спираль

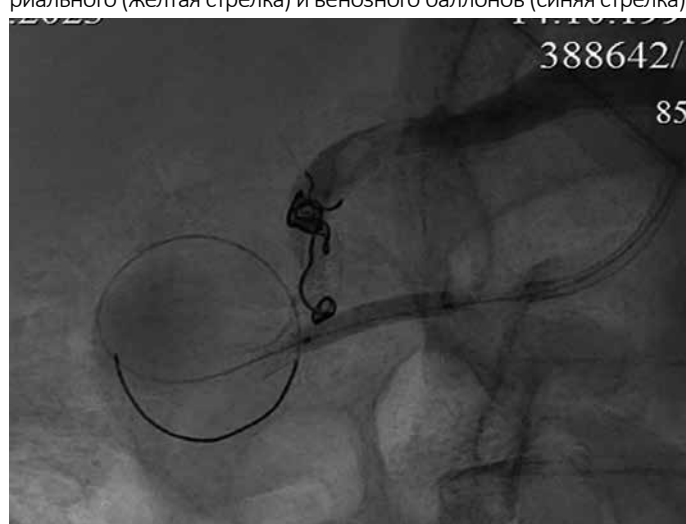


Рис. 7. Рентгенконтрастная ангиограмма. Тот же пациент. После имплантации второй окклюзирующей спирали кровоток в почечной артерии и ложной аневризме отсутствует



Рис. 8. Рентгенконтрастная ангиограмма. Тот же пациент. Отчетливо визуализируются окклюзирующие спирали в проекции правой почечной артерии (стрелка)



Рис. 9. Рентгенконтрастная ангиограмма 3D реконструкция. Тот же пациент. Контрастирования правой почечной артерии, нижней полой вены не отмечается. Окклюзирующие спирали в проекции правой почечной артерии (стрелка)

полная стагнация кровотока в ложной аневризме и дистальной трети почечной артерии. Ложная аневризма выключена из магистрального кровотока, сброс артериальной крови в венозную систему прекращен (рис. 7).

Больной перенес вмешательство удовлетворительно, гемодинамика во время исследования не изменялась.

При контрольной КТ-ангиографии контрастирования правой почечной артерии и ложной аневризмы не отмечается. Попадания контрастного вещества в нижнюю полую вену нет. Отчетливо визуализируются окклюзирующие спирали в тромбированном просвете правой почечной артерии (рис. 8,9).

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан на амбулаторное лечение на 3-и сутки после вмешательства.

Данное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует возможности эндоваскулярной хирургии. «Открытое» оперативное вмешательство было бы травматичным, технически очень не простым в области рубцового процесса после ранения и первичной операции. Современные технологии открывают новые возможности в успешной хирургической коррекции такой непростой патологии, как ложные посттравматические аневризмы висцеральных артерий.

Литература

- Иванов А.В., Шабаев Р.М., Иванов В.А., Базанов И.С., Алияров Р.А. Рентгенэндоваскулярный метод окклюзии аневризмы селезеночной артерии // Госпитальная медицина: Наука и практика. – 2022. – Т.5, №4. – С.35-40.
- Хамитов Ф.Ф., Дибиров М.Д., Терещенко С.А., Артыков А.Б. Аневризмы висцеральных и почечных артерий: диагностика и лечение // Хирургия. Журнал им.Н.И.Пирогова. – 2013. - №12. – P.85-88.
- Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Болوماتов Н.В., Батрашов В.А., Андрейцев И.Л., Левчук А.Л., Бруслик С.В., Виллер А.Г., Назаров В.А., Юдаев С.С., Манафов Э.Н. Эндоваскулярные вмешательства при истинных и ложных аневризмах печеночной, селезеночной и почечной артерий // Ангиология и сосудистая хирургия -2015. – Т.21, №2. - С.67-73.
- Ahmed M., Elkahly M., Dada S., Mahmoud A., Chin M. Hepatic artery pseudoaneurysm following gunshot injury with early rupture // J. Trauma Cureus – 2021. – Vol.13, №6. – P.15866.
- Cura M., Elmerhi F., Bugnogne A., Palacios R., Suri R., Dalsaso T. Renal aneurysms and pseudoaneurysms // Clin. Imaging. – 2011. – Vol.35, №1. – P.29-41.
- Huang Y.K., Hsieh H.C., Tsai F.C., Chang S.H., Lu M.S., Ko P.J. Visceral artery aneurysm: risk factor analysis and therapeutic opinion // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2007. – Vol.33, №3. – P.293-301.
- Leong B.D., Chuah J.A., Kumar V.M., Mazri M.Y., Zainal A.A. Successful endovascular treatment of post-traumatic inferior pancreaticoduodenal artery pseudoaneurysm // Singapore Med. J. – 2008. – Vol.49, №11. – P.300-302.
- Patel M.S., Shetty V., Shelake A., Deshpande A.A. Early presentation of ruptured post-traumatic hepatic artery pseudoaneurysm // J. Postgrad. Med. – 2018. – Vol.64, №4. – P.250-252.
- Pitton M.B., Dappa E., Jungmann F., Kloeckner R., Schotten S., Wirth G. M., Mittler J., Lang H., Mildemberger P., Kreitner K.-F., Oberholzer K., Dueber C. Visceral artery aneurysms: Incidence, management, and outcome analysis in a tertiary care center over one decade // Eur. Radiol. – 2015. – Vol.25, №7. – P.2004-2014.
- Ruhnke H., Kröncke T.J. Visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms: retrospective analysis of interventional endovascular therapy of 43 aneurysms // Rofo. – 2017. – Vol.189, №7. – P.632-639.
- Shariff A., Skinner R., Pakula A. A rare case of fusiform celiac artery aneurysm after penetrating trauma // Int. J. Surg. Case Rep. – 2018. – Vol.44. – P.194-196.
- Venturini M., Marra P., Colombo M., Panzeri M., Gusmini S., Sallemi C., Salvioni M., Lanza C., Agostini G., Balzano G., Tshomba Y., Melissano G., Falconi M., Chiesa R., De Cobelli F., Del Maschio A. Endovascular repair of 40 visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms with the viabahn stent-graft: technical aspects, clinical outcome and mid-term patency // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2018. – Vol.41, №3. – P.385-397..

Контакты авторов:

Пинчук О.В.

e-mail: oleg_pinchuk@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-056.52

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.11.99.014

© Коллектив авторов, 2023

Михайлов А.А., Гайдук С.В., Велибеков Р.Т., Шевченко А.А., Рубцов Ю.Е.
**ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ИНДЕКСА,
АДИПОКИНОВ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ЛИЦ МОЛОДОГО И
СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ОЖИРЕНИЕМ**

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. На фоне ожирения определяется адипокиновый дисбаланс, способствующий развитию хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции. У людей с ожирением снижается уровень адипонектина, увеличивается экспрессия лептина и провоспалительных цитокинов. В свою очередь, нарушения регуляции иммунного ответа тесно взаимосвязаны с возникновением хронического воспаления, сопровождающегося повышенной экспрессией интерлейкинов. Оценена взаимосвязь нейтрофильно-лейкоцитарного индекса и провоспалительных цитокинов у военнослужащих, страдающих ожирением. По результатам исследования выявлено, что при повышении индекса массы тела (ИМТ) увеличивалась концентрация в сыворотке крови лептина, интерлейкина-6, а также показателей нейтрофильно-лейкоцитарного индекса. Выявлена взаимосвязь снижения концентрации в сыворотке крови адипонектина и интерлейкина-10 при увеличении ИМТ, ассоциированная с нейтрофильно-лейкоцитарным индексом. При увеличении ИМТ на 1 кг/м² следует ожидать увеличение нейтрофильно-лейкоцитарного индекса на 0,275 цел. ед. В связи с вышеизложенным необходимо рассматривать адипокины как биологические маркеры патологических процессов метаболически здорового и нездорового ожирения, их изучение создаст предпосылки для профилактических мероприятий и будет способствовать положительному течению лечебного процесса.

Ключевые слова: ожирение, индекс массы тела, липидограмма, адипокины, интерлейкины, нейтрофильно-лейкоцитарный индекс, молодой и средний возраст.

Mikhailov A.A., Gaiduk S.V., Velibekov R.T., Shevchenko A.A., Rubtsov Yu.E.
**THE RELATIONSHIP OF THE NEUTROPHIL-LEUKOCYTE INDEX,
ADIPOKINES AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN YOUNG AND
MIDDLE-AGED OBESE PEOPLE**

«Military Medical Academy of the S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg.

Abstract. Against the background of obesity, an adipokine imbalance is determined, contributing to the development of chronic inflammation and endothelial dysfunction. In obese people, the level of adiponectin decreases, the expression of leptin and proinflammatory cytokines increases. In turn, violations of the regulation of the immune response are closely interrelated with the occurrence of chronic inflammation, accompanied by increased expression of interleukins. The interrelation of the neutrophil-leukocyte index and proinflammatory cytokines in obese servicemen was evaluated. According to the results of the study, it was revealed that with an increase in body mass index (BMI), the concentration of leptin, interleukin-6 in the blood serum increased, as well as indicators of the neutrophil-leukocyte index. The relationship between the decrease in serum concentrations of adiponectin and interleukin - 10 with an increase in BMI, associated with the neutrophil-leukocyte index, was revealed. With an increase in BMI by 1 kg/m², an increase in the neutrophil-leukocyte index by 0.275 whole units should be expected. In connection with the above, it is necessary to consider adipokines as biological markers of pathological processes of metabolically healthy and unhealthy obesity, their study will create prerequisites for preventive measures and will contribute to the positive course of the treatment process.

Keywords: obesity, body mass index, lipidogram, adipokines, interleukins, neutrophil-lymphocyte ratio, young and middle age.

Введение. Ожирение – огромная проблема человечества, являющаяся одной из составляющих в развитии большинства хронических неинфекционных заболеваний с развитием осложнений, в том числе эндокринологического и онкологического характера. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 1 миллиарда человек во всем мире страдают ожирением, и это число все еще растет. Данное заболевание представляет гетерогенную группу состояний и синдромов, обусловленных или осложнившихся нейрогуморальными и метаболическими нарушениями, общим

проявлением которых является избыточное накопление жировой ткани в организме [1]. На фоне ожирения определяется адипокиновый дисбаланс, способствующий развитию хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции. У людей с ожирением снижается уровень адипонектина, увеличивается экспрессия лептина и провоспалительных цитокинов. В свою очередь нарушения регуляции иммунного ответа тесно взаимосвязаны с возникновением хронического воспаления, сопровождающегося повышенной экспрессией интерлейкинов (ИЛ) [2].

По данным ВОЗ, более 1 миллиарда человек во всем мире страдают ожирением – 650 миллионов взрослых, 814 миллионов подростков и 39 миллионов детей. По оценкам ВОЗ, к 2025 году примерно 167 миллионов человек – взрослых и детей – станут менее здоровыми из-за избыточного веса или ожирения, а к 2030 г. на планете будет проживать 2,2 млрд людей с избыточным ИМТ и 1,1 млрд с ожирением [3].

По данным эпидемиологического исследования в Российской Федерации (РФ) (2012–2014 г.) отмечен рост распространенности ожирения с возрастом как по критерию индекса массы тела (ИМТ), так и по величине окружности талии (ОТ). Так, в российской популяции в возрасте 35–44 лет ожирение диагностировано у 26,6% мужчин и 24,5% женщин, 45–54 года – 31,7% мужчин и 40,9% женщин, 55–64 года – 35,7 и 15 52,1% мужчин и женщин соответственно [4]. В обследованной выборке у пациентов в возрасте 25–64 лет абдоминальное ожирение, определенное по ОТ выявлено у 55% лиц (61,8% среди женщин и 44% среди мужчин), ожирение, определенное по ИМТ, имели 33,4% респондентов. В Вооруженных Силах РФ в 2017 году показатели первичной заболеваемости ожирением и другими видами избыточного питания составил 1,854‰ среди военнослужащих по призыву и 2,644‰ среди военнослужащих контрактной службы [5].

В настоящее время ИМТ более 25,9 кг/м² рассматривают как наличие избыточной массы тела, а ИМТ более 30 кг/м² классифицируют как ожирение, определяемое как воспаление жировой ткани. У людей с избыточной массой тела снижен уровень адипонектина, повышен уровень лептина и провоспалительных цитокинов, что приводит к нарушению регуляции иммунного ответа [6]. Для оценки иммунного состояния организма оценивается воспалительный статус, под которым понимается состояние организма, характеризующееся повышенными значениями цитокиновых, биохимических и клеточных показателей [7].

Ожирение – это хроническое заболевание, характеризующиеся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и также являющиеся основным фактором риска развития хронических заболеваний [8]. Диагноз ставится, когда накопления в организме жира ведет к увеличению массы тела на 20 % и больше в сравнении с нормальным весом при отсутствии других заболеваний. Большинство исследований свиде-

тельствуют о взаимосвязи ожирения с ухудшением качества жизни людей, увеличением расходов на медицинскую помощь, развитием осложнений, повышающих риск неблагоприятных последствий для метаболического здоровья, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), дисгликемию, сахарный диабет 2-го типа (СД), дислипидемию.

Распространенность ожирения является актуальной как для гражданского населения, так и для военнослужащих [1, 9]. Согласно статистическим данным в Вооруженных силах РФ показатели первичной заболеваемости ожирением составляют 1,854‰ среди военнослужащих по призыву и 2,644‰ среди военнослужащих контрактной службы. Военнослужащие с повышенной массой тела представляют серьезную проблему для Вооружённых сил РФ в связи с низкой физической подготовкой, развитием других отягощающих повседневную деятельность заболеваний, затруднением экипировки и подгонки обмундирования [10].

В исследовании с вовлечением 6440 военнослужащих разных возрастных групп был отмечен высокий процент лиц с избыточной массой тела среди данного контингента [11]. По результатам анкетирования, 46% исследуемых были или являются курильщиками, 33% указали на малоподвижный образ жизни. По данным лабораторного обследования показатели общего холестерина (ОХ) у более чем половины обследуемых превышали референсные значения, отмечен повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – у 60%, триглицеридов (ТГ) – у 36% и нарушение углеводного обмена – у 13% обследованных лиц. Результаты проведенного исследования указывают на высокий риск раннего дебюта сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у данной категории [12]. Существует несколько причин, которые приводят к избыточному весу. Основной причиной является нарушение энергетического баланса. Количество поступающей с пищей энергии не соответствует затраченной энергии. Преимущественно это связано с малоподвижным образом жизни при операторской деятельности [9].

Развитие ожирения имеет огромное значение по отношению к состоянию здоровья всего организма. Отмечено, что у пациентов старше 30-летнего возраста, при выявлении начальных нарушений липидного и углеводного обменов в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и отягощенным наследственным анамнезом, значительно возрастает риск атеросклероза. При субклиническом ате-

росклерозе основные изменения выявляются в печени и поджелудочной железе, что может рассматриваться как дополнительный маркер в диагностике. Данный этап атеросклероза потенциально обратим, что необходимо учитывать в лечебно-диагностической работе [13].

На фоне ожирения определяется адипокиновый дисбаланс, способствующий развитию хронического асептического воспаления и эндотелиальной дисфункции [14]. Помимо метаболических нарушений ухудшается и качество жизни пациентов как с метаболически осложненным ожирением, так и с метаболически здоровым [15-18].

У лиц с подтвержденным ожирением понижен уровень адипонектина, повышен уровень лептина и провоспалительных цитокинов, что приводит к нарушению регуляции иммунного ответа [2]. В свою очередь нарушение регуляции иммунного ответа приводит к возникновению хронического воспаления в организме, которое характеризуется выделением провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), С-реактивного белка и сывороточного амилоида А [9].

Для оценки иммунного состояния организма используется воспалительный статус, под которым понимается состояние организма, характеризующееся повышенными значениями цитокиновых, биохимических и клеточных показателей, связанных с развитием воспаления и определяемых в периферической крови [19].

Системный иммуновоспалительный индекс (СИИ) является важным маркером иммунной функции организма, определяемый как произведение числа нейтрофилов и тромбоцитов к числу лимфоцитов. Индекс был разработан на основе ретроспективного исследования 133 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой в период с 2005 по 2006 гг. Его значимость была подтверждена в проспективном исследовании 123 пациентов в период с 2010 по 2011 с вышеупомянутой патологией [20]. В 2020 году было проведено исследование с участием 622 пациентов, где было доказано, что СИИ является маркером впервые возникшей фибрилляции предсердий у людей с острым коронарным синдром [21].

На сегодняшний день риск развития атеросклероза, индекс атерогенности, комплекс интима-медиа и СИИ прямо пропорциональны повышению ИМТ, что неблагоприятно влияет на течение ожирения у обследуемых [2].

В исследовании 2020 года у пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа выявлено умеренное увеличение общего количества лейкоцитов, обусловленное повышением абсолютного количества нейтрофилов и моноцитов. Увеличение индекса воспаления, представленное как отношение нейтрофилов к лейкоцитам (ОНЛ), указывает на наличие хронического воспаления при данном заболевании [22].

Поскольку кровь является «зеркалом» гомеостаза расстройства могут быть оценены как клеточная составляющая эндогенной интоксикации (ЭИ) по изменению количества лейкоцитов и их соотношения в периферической крови [23]. Данные показатели позволяют оценить тяжесть воспалительного процесса, механизмы и степень компенсации резистентности организма, определить прогноз и направление течения острых воспалительных и гнойно-деструктивных процессов разной локализации. В связи с этим, нейтрофильно-лейкоцитарный индекс рассчитывается по формуле: отношение суммы палочкоядерных нейтрофилов и сегментоядерных нейтрофилов к сумме лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов, напрямую свидетельствующая о тяжести ЭИ и активизации процессов тканевой дегенерации [24]. Нами выдвинута гипотеза – увеличение нейтрофильно-лейкоцитарного индекса связано с усилением воспалительной реакции организма при повышении ИМТ, приводящей к высвобождению специфических воспалительных биомаркеров. Однако дальнейших исследований на эту тему не проводилось [25].

Цель исследования. На основании полученных данных комплексной оценки результатов антропометрических и лабораторно-инструментальных показателей оценить взаимосвязь нейтрофильно-лейкоцитарного индекса (НЛИ) и провоспалительных цитокинов у лиц молодого и среднего возраста, страдающих ожирением.

Материалы и методы. В исследование были включены 98 мужчин молодого и среднего возраста, проходивших диспансеризацию в клинике военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с 2017 по 2022 год. Средний возраст обследуемых составлял 48 ± 7 лет. 50 обследуемых (51%) имели диагностированное ожирение.

Обследуемым проводилось антропометрическое исследование для определения роста, веса, ИМТ, объема талии и объема бедра. Степень ожирения определялась по классификации, представлен-

ной в клинических рекомендациях по ожирению от 2020 года (разработчик клинической рекомендации: общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»), согласно которой: при ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м² – ожирение 1 степени; от 35,0 до 39,9 кг/м² – ожирение 2 степени; ≥40 кг/м² – ожирение 3 степени.

Общий анализ крови проводился на аппарате «Elite3» (Чехия) с определением уровня тромбоцитов, нейтрофильных лейкоцитов, сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов. Биохимический анализ крови проводился на аппарате «Beckman Coulter AU680» (США) с определением уровня ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ. Содержание адипонектина, лептина, ИЛ-6, ИЛ-10 определяли на иммуноферментном анализаторе с использованием наборов фирмы «Bender MedSystems» (Австрия).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные срав-

нения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Результаты. Медиана возраста обследуемых составила 48 лет с вариацией от 47 до 49 года. Минимальный и максимальный возраст обследуемых составил 36 и 60 лет соответственно. Медиана ИМТ составила 30,4 кг/м² с вариацией от 29 до 31 кг/м². Минимальный и максимальный ИМТ 22,4 и 38,7 кг/м² соответственно. 48 обследуемых (49%) не имеют степень ожирения, 33 обследуемых (33,7%) 1 степень ожирения и 17 обследуемых (17,3%) 2 степень ожирения.

Обнаружена статистически значимая связь между ожирением и уровнем адипонектина в крови (см. табл. 1).

Исходя из полученных данных, при сравнении уровня лептина в сыворотке крови в зависимости от ожирения (см. табл. 2) были установлены существенные различия (p < 0,001).

При сравнении содержания ИЛ-6 (см. табл. 3) и ИЛ-10 (см. табл. 4) в зависимости от степени ожирения были установлены статистически значимые различия.

Согласно полученным данным при оценке НЛИ в зависимости от степени ожирения (см. табл. 5), нами были выявлены статистически значимые различия.

Таблица 1

Анализ содержания адипонектина в сыворотке крови в зависимости от ожирения

Показатель	Категории	Адипонектин (мкг/мл)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Ожирение	отсутствие	10,06	6,54 – 14,25	48	< 0,001 P ₂ степень – отсутствие < 0,001 P ₂ степень – 1 степень = 0,034
	1 степень	7,83	6,16 – 10,33	33	
	2 степень	6,32	4,23 – 6,99	17	

Таблица 2

Анализ содержания лептина в сыворотке крови в зависимости от ожирения

Показатель	Категории	Лептин (нг/мл)			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Ожирение	отсутствие	6,94 ± 2,87	6,11 – 7,77	48	< 0,001 p _{1 степень - 2 степень} < 0,001 p _{1 степень - отсутствие} = 0,008 p _{2 степень - отсутствие} < 0,001
	1 степень	9,09 ± 3,23	7,94 – 10,23	33	
	2 степень	13,67 ± 3,43	11,90 – 15,43	17	

Таблица 3

Анализ содержания ИЛ-6 в зависимости от ожирения

Показатель	Категории	ИЛ-6 (пг/мл)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Ожирение	отсутствие	0,74	0,36 – 1,45	48	< 0,001 p _{1 степень - отсутствие} = 0,014 p _{2 степень - отсутствие} < 0,001
	1 степень	1,94	0,85 – 2,94	33	
	2 степень	2,90	1,96 – 4,20	17	

Таблица 4

Анализ содержания ИЛ-10 в зависимости от ожирения

Показатель	Категории	ИЛ-10 (пг/мл)			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Ожирение	отсутствие	5,13 ± 1,60	4,67 – 5,59	48	< 0,001 p _{1 степень - 2 степень} = 0,025 p _{2 степень - отсутствие} < 0,001
	1 степень	4,42 ± 1,53	3,88 – 4,96	33	
	2 степень	3,21 ± 1,21	2,59 – 3,84	17	

Таблица 5

Анализ нейтрофильно-лейкоцитарного индекса в зависимости от степени ожирения

Показатель	Категории	НЛИ (цел. ед.)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Ожирение	отсутствие	1,37	1,06 – 1,95	48	< 0,001 p _{1 степень - отсутствие} < 0,001 p _{2 степень - отсутствие} < 0,001
	1 степень	3,38	2,49 – 3,49	33	
	2 степень	4,27	3,45 – 5,35	17	

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи ИМТ и адипонектина (см. табл. 6). Выявленная зависимость адипонектина от ИМТ описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{Адипонектин}} = -0,467 \times \text{ХИМТ} + 23,101$. При увеличении ИМТ на 1 кг/м² следует ожидать уменьшение адипонектина на 0,467 мкг/мл. Полученная модель объясняет 18,1% наблюдаемой дисперсии адипонектина (рис. 1).

Определена зависимость лептина от ИМТ (см. табл. 7), которая описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{Лептин}} = 0,601 \times \text{ХИМТ}$

- 9,414. При увеличении ИМТ на 1 кг/м² следует ожидать увеличение лептина на 0,601 нг/мл. Полученная модель объясняет 38,5% наблюдаемой дисперсии лептина (рис. 2).

При оценке взаимосвязи ИМТ и ИЛ-6 (см. табл. 8), согласно полученным данным зависимость ИЛ-6 от ИМТ описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{ИЛ-6}} = 0,158 \times \text{ХИМТ} - 2,839$. При увеличении ИМТ на 1 кг/м² следует ожидать увеличение ИЛ-6 на 0,158 пг/мл. Полученная модель объясняет 11,5% наблюдаемой дисперсии ИЛ-6 (рис. 3).

Таблица 6

Корреляционный анализ взаимосвязи ИМТ и адипонектина

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ИМТ – Адипонектин	-0,362	Умеренная	< 0,001

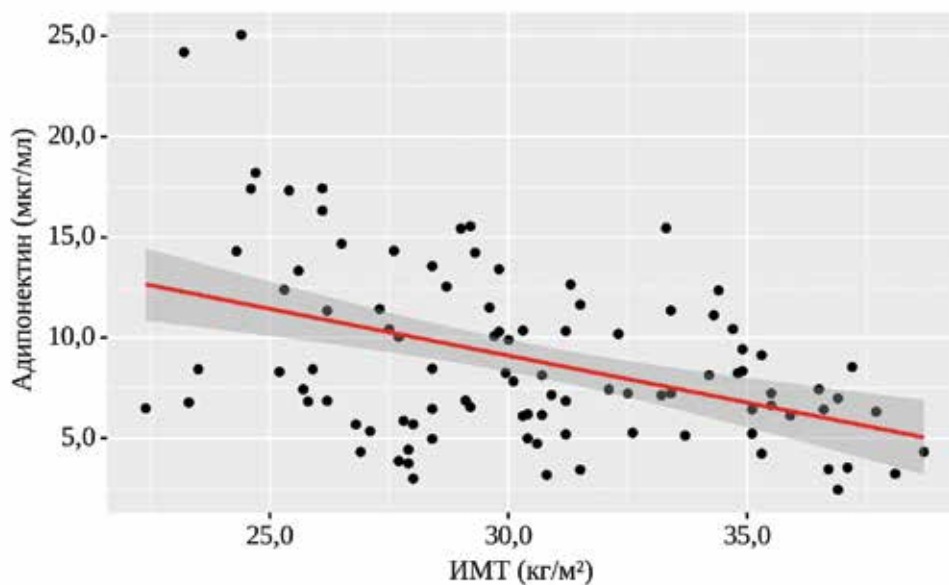


Рис. 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость содержания адипонектина от ИМТ

Таблица 7

Корреляционный анализ взаимосвязи ИМТ и лептина

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ИМТ – Лептин	0,620	Заметная	< 0,001

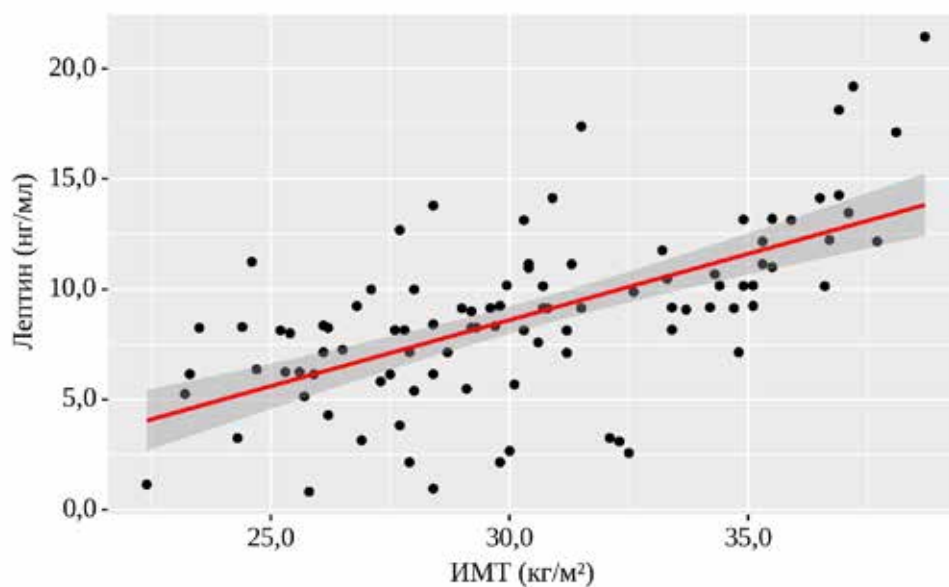


Рис. 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость содержания лептина от ИМТ

Таблица 8

Корреляционный анализ взаимосвязи ИМТ и ИЛ-6

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ИМТ – ИЛ-6	0,457	Умеренная	< 0,001

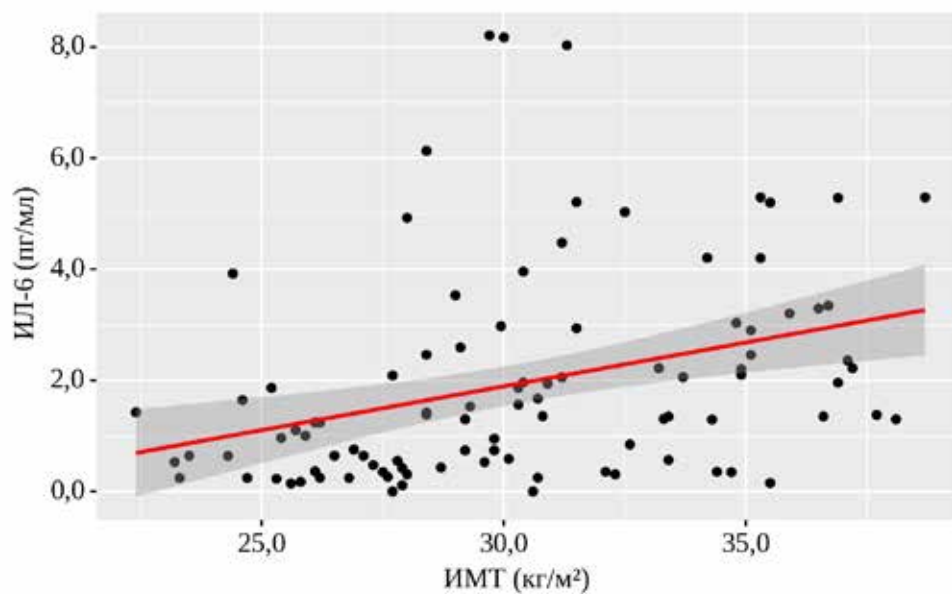


Рис. 3. График регрессионной функции, характеризующий зависимость содержания ИЛ-6 от ИМТ

Таблица 9

Корреляционный анализ взаимосвязи ИМТ и ИЛ-10

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ИМТ – ИЛ-10	-0,347	Умеренная	< 0,001

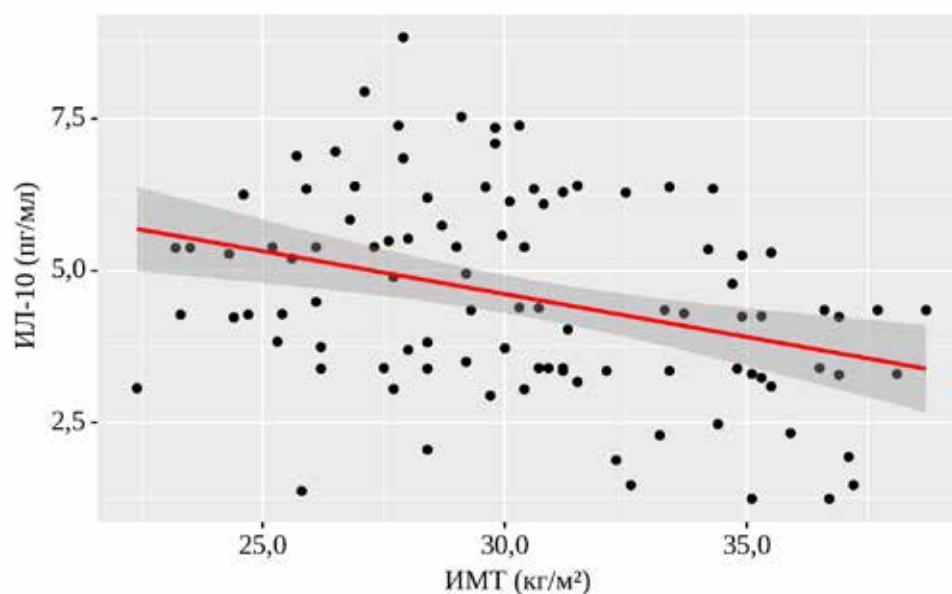


Рис. 4. График регрессионной функции, характеризующий зависимость содержания ИЛ-10 от ИМТ

Таблица 9

Корреляционный анализ взаимосвязи ИМТ и ИЛ-10

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ИМТ – ИЛ-10	-0,347	Умеренная	< 0,001

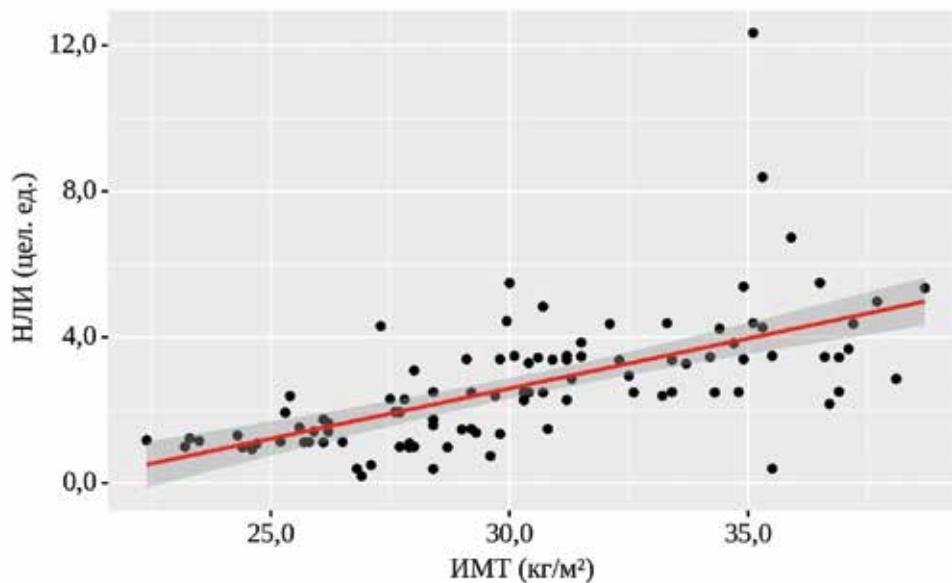


Рис. 5. График регрессионной функции, характеризующий зависимость нейтрофильно-лейкоцитарного индекса от ИМТ

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи ИМТ и ИЛ-10 (см. табл. 9). Определена статистически значимая зависимость ИЛ-10 от ИМТ, она описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{ИЛ-10} = -0,141 \times X_{ИМТ} + 8,848$. При увеличении ИМТ на 1 кг/м^2 следует ожидать уменьшение ИЛ-10 на $0,141 \text{ пг/мл}$. Полученная модель объясняет 11,9% наблюдаемой дисперсии ИЛ-10 (рис. 4).

При увеличении ИМТ на 1 кг/м^2 следует ожидать увеличение НЛИ на $0,275$ цел. ед. (см. табл. 10). Полученная модель объясняет 38,0% наблюдаемой дисперсии НЛИ. Наблюдаемая зависимость НЛИ от ИМТ описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{НЛИ} = 0,275 \times X_{ИМТ} - 5,642$ (рис. 5).

Выводы. Проведенное проспективное исследование позволило оценить показатели НЛИ, адипокинов и провоспалительных цитокинов у лиц молодого и среднего возраста, страдающих ожирением. По результатам выявлена статистически значимая взаимосвязь между ИМТ и НЛИ ($p < 0,001$). При увеличении ИМТ отмечено повышение концентрации в сыворотке крови лептина, ИЛ-6, а также показателей НЛИ. Выявлена взаимосвязь снижения концентрации в сыворотке крови адипонектина и ИЛ-10 при увеличении ИМТ, ассоциированная с НЛИ. При увеличении

ИМТ на 1 кг/м^2 следует ожидать увеличение НЛИ на $0,275$ цел. ед. Данная прогностическая модель позволяет провести оценку развития хронического воспаления у пациентов с ожирением, не применяя дорогостоящие лабораторные исследования адипокинов, провоспалительных цитокинов. Причины повышения НЛИ у пациентов с ожирением требуют дальнейшего детального изучения. Продукция большинства медиаторов воспаления при дисфункции жировой ткани повышается и способствует прогрессированию ожирения и связанных с ним метаболических и сосудистых расстройств. В связи с вышеизложенным необходимо рассматривать адипокины как биологические маркеры патологических процессов метаболически здорового и нездорового ожирения, их изучение создаст предпосылки для профилактических мероприятий и будет способствовать положительному течению лечебного процесса.

Литература

1. Профилактика избыточного веса, диагностика и лечение у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации: Метод. рекоменд. // Под ред. нач. ГВМУ МО РФ Д.В. Тришкина. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2017. С. 92.
2. Михайлов А.А., Халимов Ю.Ш., Велибеков Р.Г. и др. Воспалительный статус у пациентов с избыточной массой тела // Госпитальная медицина: нау-

- ка и практика. 2022. № 3 С. 28-33. Doi: 10.34852/gm3cvkg.2022.34.82.005
3. Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему // Ожирение и метаболизм. 2016. № 1. С. 3-8.
 4. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012-2013гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Том 13, №6. С. 4-11. Doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
 5. Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом // Терапевтический архив. 2018. №10. С. 14-22. Doi: 10.26442/terarkh201890104-22
 6. по 11 примерно с установкой?
 7. Netea M., Balkwill F., Chonchol M., et al. A guiding map for inflammation // Nature Immunology. 2017. Vol. 8. P. 826-831. Doi: 10.1038/ni.3790
 8. Zhao Z., Zhao X., Lu J. et al. Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies // Archives of gynecology and obstetrics. 2018. № 297. P. 849-857. Doi: 10.1007/s00404-018-4678-8.
 9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Ожирение. Клинические рекомендации // Клинические рекомендации. 2021. № 4. С. 311-325.
 10. Rotar, O., Boyarinova M., Orlov A. et al. Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population // European Journal of Epidemiology. 2017. № 32. P. 251-254. Doi: 10.1007/s10654-016-0221-z.
 11. Кириченко, Н.Н., Закревский В.В., Коновалова И.А. Лабораторная оценка витаминной обеспеченности организма военнослужащих в Арктической зоне Российской Федерации // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018. № 4. С. 86-90. Doi: <https://doi.org/10.17816/brmma12282>
 12. Sanderson P.W. Obesity in the Army: prevalence, correlates and predictors // Doctoral Thesis. Submitted in partial fulfilment of the requirements for the award of Doctor of Philosophy. Loughborough University. 2014.
 13. Gielerak G., Krzesiński P., Piotrowicz K. et al. The Prevalence of Cardiovascular Risk Factors among Polish Soldiers: The Results from the MILSCORE Program // Cardiology research and practice. 2020. P. 1-7. Doi: 10.1155/2020/3973526
 14. Норейка В.А., Сивашенко П.П. Исследование возможных причин увеличения уровня заболеваемости ожирением военнослужащих в вооруженных силах Российской Федерации // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S1-3. С. 241-245.
 15. Парцерняк, А.С., Халимов Ю.Ш. Хроническое воспаление и преждевременное старение - два параллельных процесса при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 3(67). С. 78-82.
 16. Хорлампенко А. А., Каретникова В. Н., Кочергина А. М. и др. Индекс висцерального ожирения у пациентов с ишемической болезнью сердца, ожирением и сахарным диабетом 2 типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. № 3. С. 172-180.
 17. Захарова И.Н., Есипов А.В., Дорошина Е.А., Ловердо Р.Г., Дмитриева Ю.А. Тактика педиатра при лечении острых гастроэнтеритов у детей: что нового? / Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12. № 4. С. 120-125.
 18. Медведев И.Б., Российский С.А., Алехнович А.В., Тарасов Б.А., Бородина М.А. Организация спортивного питания в континентальной хоккейной лиге / Спортивная медицина: наука и практика. 2013. № 2. С. 46-48.
 19. Андреев, В.П., Андриянов А.И. Состав и энергетическое содержание рационов питания населения и военнослужащих в арктической зоне российской федерации // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018. № 1. С. 5-9.
 20. Коростелева О.Г., Сметанин А.Л. Состояние минеральной обеспеченности военнослужащих в условиях длительного морского похода // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020. № 39. С. 68-72 .
 21. Fu H., Zheng J., Cai J. et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) is Useful to Predict Survival Outcomes in Patients After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma within Hangzhou Criteria // Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology. 2018. № 47. P. 293-301. Doi: 10.1159/000489807
 22. Sayin M.R., Özderya A., Konuş A.H. et al. The use of systemic immune-inflammation index to predict new onset atrial fibrillation in the context of acute coronary syndrome // Kardiologia. 2022. №8. P. 59-64. Doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.8.n1986>
 23. Фурманова О.В., Зак К.П., Попова В.В. и др. Лейкоцитарный состав и индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в крови у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа // Международный эндокринологический журнал. 2020. № 7. С. 526-531.
 24. Козинец Г.И. Интерпретация анализов крови и мочи: Клиническое значение анализов // Практическая трансфузиология. 1991. С. 127.
 25. Банзаракшеев В.Г. Лейкоцитарные индексы как способ оценки эндогенной интоксикации организма // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010. № 3. С. 390-391.
 26. Каратаева О.В., Ковалева А.О., Панова Е.И. Качество жизни у пациентов среднего возраста, страдающих ожирением, и его особенности в зависимости от типа ожирения // Сахарный диабет - пандемия XXI: сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийский диabetологический конгресс с международным участием, Москва, 28-03 февраля 2018 года / ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». - Москва: УП Принт, 2018. С. 509.

Контакты авторов:

Михайлов А.А.

e-mail: auri8@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-085

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.75.38.015

© Коллектив авторов, 2023

*Салева Д.В.¹, Раева Н.Ф.¹, Абдуллаев С.А.^{1,2}, Максимова Т.Н.^{1,3}, Засухина Г.Д.^{1,4}***ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ТИМОХИНОНА ПРИ РЯДЕ ПАТОЛОГИЙ ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ КОМПОНЕНТОВ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ ПО АКТИВНОСТИ ГЕНОВ И НЕКОДИРУЮЩИХ РНК**¹ ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия² ИТЭБ РАН, Пушкино, Россия³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова⁴ Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

Аннотация. В данном сообщении обсуждаются различные подходы для профилактики и лечения некоторых патологий человека, в частности, COVID-19 и онкологических заболеваний. Одним из главных звеньев в патогенезе этих заболеваний лежит подавление иммунитета. При злокачественных новообразованиях система репарации не справляется с бесконечно делящимися опухолевыми клетками. При COVID-19 пролонгированный цитокиновый шторм, рассматривается как одна из причин острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности. В обоих случаях может развиться физиологическое истощение и смерть.

Своевременный надзор за неконтролируемым клеточным делением в случае онкологических заболеваний и цитокиновым штормом при COVID-19 на ранних его стадиях играет ключевую роль в улучшении показателей эффективности лечения и снижении уровня смертности.

В этом отношении компоненты некоторых растений и малые дозы радиации (МДР) являются природными факторами, которые могут быть эффективными для лечения.

Ключевые слова: тимохинон, *Nigella Sativa*, радиация, онкологические заболевания, COVID-19.

*Saleeva D.V.¹, Raeva N.F.¹, Abdullaev S.A.^{1,2}, Maksimova T.N.^{1,3}, Zasukhina G.D.^{1,4}***PREVENTIVE AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF THYMOQUINONE IN HUMAN PATHOLOGIES BASED ON THE DETERMINATION OF THE ACTIVATION OF CELLULAR COMPONENTS THAT PERFORM PROTECTIVE FUNCTIONS BY THE ACTIVITY OF GENES AND NON-CODING RNAs**¹ State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia² Institute of Theoretical & Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow⁴ Institute of General Genetics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract. This report discusses various approaches for the prevention and treatment of certain human pathologies, in particular COVID-19 and cancer. One of the main links in the pathogenesis of these diseases is immune suppression. In malignant neoplasms the repair system cannot cope with endlessly dividing tumor cells. In COVID-19 prolonged cytokine storm is considered as one of the causes of acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. In both cases, physiological exhaustion and death can develop. Timely surveillance of uncontrolled cell division in case of cancer and cytokine storm in COVID-19 at its early stages plays a key role in improving treatment efficacy and reducing mortality. In this regard, components of some plants and low-dose radiation (LDR) are natural factors that can be effective for treatment.

Keywords: thymoquinone, *Nigella Sativa*, radiation, cancer, COVID-19.

Введение

Подавление иммунной системы при онкологических заболеваниях и новой коронавирусной инфекции является неотъемлемым звеном в патогенезе.

Чтобы обеспечить контроль над ростом опухоли, исследования перешли от парадигмы монотерапии к разработке комбинированной терапии. По аналогичному критерию лечат и COVID-19.

Лечение этих заболеваний с помощью природных компонентов является многообещающим, особенно для пациентов, невосприимчивых к стан-

дартной терапии. Применение растительных компонентов и лучевой терапии в малых дозах может являться перспективным в качестве альтернативных методов лечения различных патологий.

Изучение биологических и медицинских эффектов малых доз радиации является приоритетным направлением для радиобиологии и эпидемиологии, а последние годы – и для радиационной медицины [1].

Естественный радиационный фон является неотъемлемым фактором окружающей среды, ока-

зывают существенное воздействие на жизнедеятельность человека [2]. Вредное воздействие на организм доз облучения выше 1 Гр подтверждается большим количеством данных. Однако появляется все больше исследований, направленных на оценку иммунного статуса при облучении в МДР. Так, показано, что облучение в дозе 0,05 Гр модулирует различные иммунные реакции, которые проявляют свойства гормезиса [3,4]. При 4х-кратном облучении в малой дозе наблюдали уменьшение объема опухоли, сопровождающееся активацией онкопрессоров и снижением активности онкогенов [5].

Использование природных соединений для снижения радиационно-индуцированных повреждений применяли многократно. Так, мелатонин был применен как антиоксидант, обладающий способностью снижать уровень интерлейкинов у облученных мышей [6]. Предобработка радиочувствительных клеток человека антимутагенами и адаптирующими факторами защищало их от повреждающего действия токсического соединения - хлористого кадмия [7].

Можно во много раз расширить круг неспецифических природных компонентов, к которым относится витамин D, чеснок и др., эффективные при ряде патологий [8]. К таким соединениям можно отнести и тимохинон (ТХ), компонент черного тмина (*Nigella Sativa*), которого с давних времен называли растением-панацеей, благодаря его противовоспалительным, противоопухолевым и другим защитным свойствам.

ТХ модулирует активность воспалительных и иммуномодуляторных медиаторов: TNF α (фактор некроза опухолей), INF- γ , NFkB, ферменты, интерлейкины и иммуноглобулины [9].

При синдроме Альцгеймера было описано улучшение течения заболевания при применении ТХ, что сопровождалось снижением числа амилоидных бляшек в гиппокампе, а также уменьшением числа нейровоспалительных маркеров [10].

Убедительные данные были получены на крысах, которым вводили скополамин, имитирующий болезнь Альцгеймера (нарушение нейроповеденческих реакций), и ТХ (400 мг/кг). Гистопатологическое исследование и биохимическая оценка выявили изменение уровня оксидативного стресса, экспрессии генов ацетилхолинэстеразы и моноаминов мозга, нейротрансмиттеров и показателей нейродегенеративных изменений. Биохимические и гистопатологические эффекты были значительно улучшены при использовании экстракта черно-

го тмина, что указывает на его нейропротекторное действие, и снижает вероятность проявления симптомов болезни Альцгеймера [11].

Способность повышать иммунный статус организма и индуцировать антиоксидантную активность объединяют эффекты МДР и ТХ в группу неспецифических и, в определенной степени, эффективных подходов лечения различных заболеваний человека. Однако в данном обзоре мы ограничились рассмотрением таких патологий как COVID-19 и онкологические заболевания.

В работах по исследованию действия ТХ и МДР показано, что активация защитных функций в клетке связана с индукцией аналогичных сигнальных путей [12, 13]

ТХ характеризуется многовекторностью действия *in vivo* и *in vitro*. Он обладает антинеопластическими, противовоспалительными, иммуномодулирующими, гипогликемическими, антигипертензивными, антимикробными, антипаразитарными и антиоксидантными свойствами [14,15]. Авторы показали антипролиферативную, проапоптотическую, цитотоксическую и антиметастатическую активности этого препарата. Кроме того, ТХ показал выраженный синергический эффект с рядом химиотерапевтических препаратов при лечении онкологических заболеваний, при этом отмечено повышение чувствительности опухолевых клеток к химиопрепаратам, а также к ионизирующему излучению (ИИ). Многочисленными исследованиями показана биобезопасность препарата при пероральном и парентеральном введении как на модели экспериментальных животных, так и в клинических исследованиях [15, 16].

Фармакологический потенциал ТХ был описан рядом авторов, которые показали не только терапевтическую, но и профилактическую активность этого препарата [17, 18].

Так, ТХ уменьшает клинические проявления радиационно-индуцированного энтерита у мышей. При этом наблюдалось снижение экспрессии генов P53 и BAX, каспаз 3, 8 и 9, которые модулировали ДНК-повреждения и подавляли процессы апоптоза клеток в тонком кишечнике [19].

В ряде исследований ТХ анализировался по способности удалять свободные радикалы. При облучении мозга крыс было показано, что ТХ снижал радиационно-индуцированный оксидативный стресс за счет увеличения активности ряда ферментов, в частности, параоксоназы (фермент, участвующий в гидролизе перекисей липидов) и

церулоплазмина (внечелочный антиоксидант, связывающий ионы железа). Введение ТХ предотвращало поражение почечной ткани при действии ИИ путем повышения активности параоксоназы и снижения уровня гидропероксида липидов [20].

Супероксиддисмутаза и глутатион-трансфераза являются важными антиоксидантами и играют роль в элиминации пероксидов и супероксидов, при перекисном окислении липидов в тканях головного мозга. Показано, что радиационно-индуцированное повышение свободных радикалов предотвращалось с помощью ТХ, активирующего работу ферментов в тканях мозга крыс [21].

Снижение оксидативного стресса при применении ТХ оценивали по увеличению уровня гематологических показателей (гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и других клеток крови) при воздействии ИИ по сравнению с группой без ТХ [22].

Кроме того, был выявлен защитный эффект ТХ при постлучевых повреждениях. Так, эффективным было использование 0,05 мл препарата при облучении слизистой оболочки носа у крыс в дозе 40 Гр, что снижало риск развития острого радиационно-индуцированного мукозита [23].

Введение ТХ в дозах 10 или 20 мг/кг крысам защищало облученных животных от действия радиации, что отражалось в уменьшении окислительного стресса и улучшении сердечных функций [24].

У крыс, облученных в дозе 8 Гр и с введенным перорально ТХ (1 мл/кг за 1 час до облучения), выявили положительный эффект в коре головного мозга и мозжечке через 48 часов после облучения. Это обуславливалось выраженной антиоксидантной активностью препарата, что приводило к снижению числа участков некроза и дегенеративных изменений у крыс по сравнению с группой животных, не получавших ТХ [25].

Особенностью ТХ является способность активировать различные защитные пути в зависимости от типа опухоли, не оказывая негативного влияния на здоровые клетки, что показано на клеточных линиях и в экспериментах на животных [26, 27]. Учитывая безопасность препарата (отсутствие токсичности при высоких концентрациях даже при пероральном введении, улучшение показателей здоровья, основанное на преclinical и клинических испытаниях), ряд авторов рекомендует *Nigella sativa* и его компонент ТХ в качестве пищевой добавки для профилактики воспалительных процессов, а также в качестве радиопротектора,

снижающего различные эффекты радиационного воздействия [15, 24].

Многочисленные исследования продемонстрировали противодиабетическую эффективность ТХ. Отмечалось снижение резистентности к инсулину и ускоренная пролиферация β -клеток поджелудочной железы, усиление поглощения глюкозы и снижение глюконеогенеза печени. Применение ТХ пациентами с диабетом в качестве адъювантной терапии, может помочь уменьшить дозу современных противодиабетических препаратов и снизить побочные эффекты [28-30].

Суммируя изложенные данные, можно констатировать, что ТХ способствует повышению иммунного статуса организма, стимулирует активность генов, осуществляющих защитные функции клетки. Все эти факторы оказывают антиканцерогенное действие при разных типах опухолей, что следует из данных, приведенных в качестве доказательств многовекторности действия ТХ независимо от вида и структуры опухоли, а также вида модели (табл.1). При этом важным является безопасность ТХ в сравнительно широком спектре концентраций при парентеральном и пероральном применении.

Тимохинон и его противоопухолевая активность при различных типах рака

Известно, что резистентность опухолевых клеток к действию ИИ ограничивает успех проведения лучевой терапии. В связи с этим растет интерес к применению ИИ в комбинации с природными соединениями, позволяющими сенсibilизировать злокачественные клетки и сохранять здоровые [31].

В многочисленных исследованиях показано, что ТХ обладает антипролиферативной, цитотоксической, антиоксидантной активностью и влияет на сигнальные молекулярные пути и иммуногенез в клетке [15, 32, 33]. ТХ способен связываться с ДНК-структурами, влияя на формирование и, соответственно, на пролиферацию и жизнеспособность раковых клеток. Было показано, что в клеточных линиях рака молочной железы мышей ТХ повышал активность гена P53 и ингибировал активность NF κ B и p38 MAPK путей, контролирующих метастазирование раковых клеток. ТХ повышал экспрессию miR-34a через активацию P53 [34]. Синергический эффект действия miR-34a и ТХ стимулировал подавление метастазирования рака молочной железы *in vitro*. Это показывает возможную терапевтическую комбинацию miR-34a и растительного препарата против опухолевого метастазирования [35]

Таблица 1

Антиопухолевая активность TX *in vitro* и *in vivo* (адапт. из статьи [15])

Экспериментальная модель (клеточные линии, экспериментальные животные)	Дозы TX и время воздействия	Результаты
Рак молочной железы; Клеточная линия MCF7, BT-549	25, 50 мМ; 24 ч	Снижение миграции и инвазии, ингибирование роста опухоли и метастазирования
Рак легких; Крысы	8 мг/кг, 16мг/кг; 2 недели	Индукция апоптоза, активация p38 MAPK/NFκB пути
Лейкемия; Клеточная линия Jurkat	5-10 мМ; 24 ч	Повышение активности генов-супрессоров опухоли
Лейкемия; BALB-мыши	50 мг/кг; 3 недели	Ингибирование роста опухолевых клеток
Рак мочевого пузыря; Клеточная линия UBC-40	1-25 мМ; 24 ч	Индукция апоптоза, активация антиоксидантной системы, снижение объема опухоли
Различные опухоли; BALB-мыши	5 мг/кг; 3 раза в день – 35 дней	Снижение объема новообразования
Меланома; Клеточная линия MDA-MB-435	5 мМ; 6 ч	Ингибирование роста, миграции, инвазии опухолевых клеток
Рак костного мозга; Клеточная линия Saos-2	20, 40 и 80 мМ; 24 ч	Понижение химио-резистентности и ангиогенеза, ингибирование выживаемости опухолевых клеток
Рак костного мозга; BALB/с мыши	6 мг/кг в день 15 дней	Ингибирование ангиогенеза и роста опухоли

Известно, что рост опухоли связан с механизмами метилирования, в основе которых лежит активация ДНК-метилтрансфераз (DNMT)[36]. В свою очередь было показано, что TX способен ингибировать рост опухолевых клеток, за счет связывания с активным центром DNMT, что приводило к их дисфункции благодаря иницированию клеточных каспаз и усилению процессов апоптоза [37].

TX подавляет действие NFκB, что приводит к ингибированию активности его мишеней посредством прямого взаимодействия с субъединицей p65 и подавления TNFα-индуцированной активации IKK [38]. Ингибирующее действие TX на размножение лейкоэмических клеток ранее было показано в различных исследованиях *in vitro* [39, 40] и модели *in vivo* [37].

TX может защитить здоровые клетки от окислительного повреждения и обеспечить длительное восстановление клеток, предотвращая токсические побочные эффекты [41]. TX оказывает антипролиферативное действие на клетки рака молочной же-

лезы, легких, яичников, гортани, толстой кишки, миелобластного лейкоза и остеосаркомы [42, 43]. В моделях рака молочной железы TX снижал уровень VEGF, повышал уровень INF-γ в сыворотке, подавлял ангиогенез и сдвигал иммунный ответ в сторону Т-хелперов 1 типа [44]. Также сообщалось, что, воздействуя на белки, такие как cyclin E, cyclin D1 и p27, TX вызывал остановку клеточного цикла, подавляя переход клетки от G1 к S фазе [45]. Показано, что TX вызывал апоптоз путем активации каспазы-8 и снижения фосфорилирования АКТ [46]. Кроме того, TX был эффективен в моделях ксенотрансплантата опухоли за счет нескольких механизмов, включая индукцию фосфорилирования p38 и ингибирование экспрессии антиапоптотических белков, таких как Bcl-2, Bcl-Xl, XIAP и сурвивина. [47]. Показано, что TX активировал каспазу-9, вызывал гибель клеток в результате апоптоза и препятствовал выживанию клеток, вовлеченных в PI3K/Akt путь [48]. Рисунки 1 описывают возможные противоопухолевые механизмы TX.

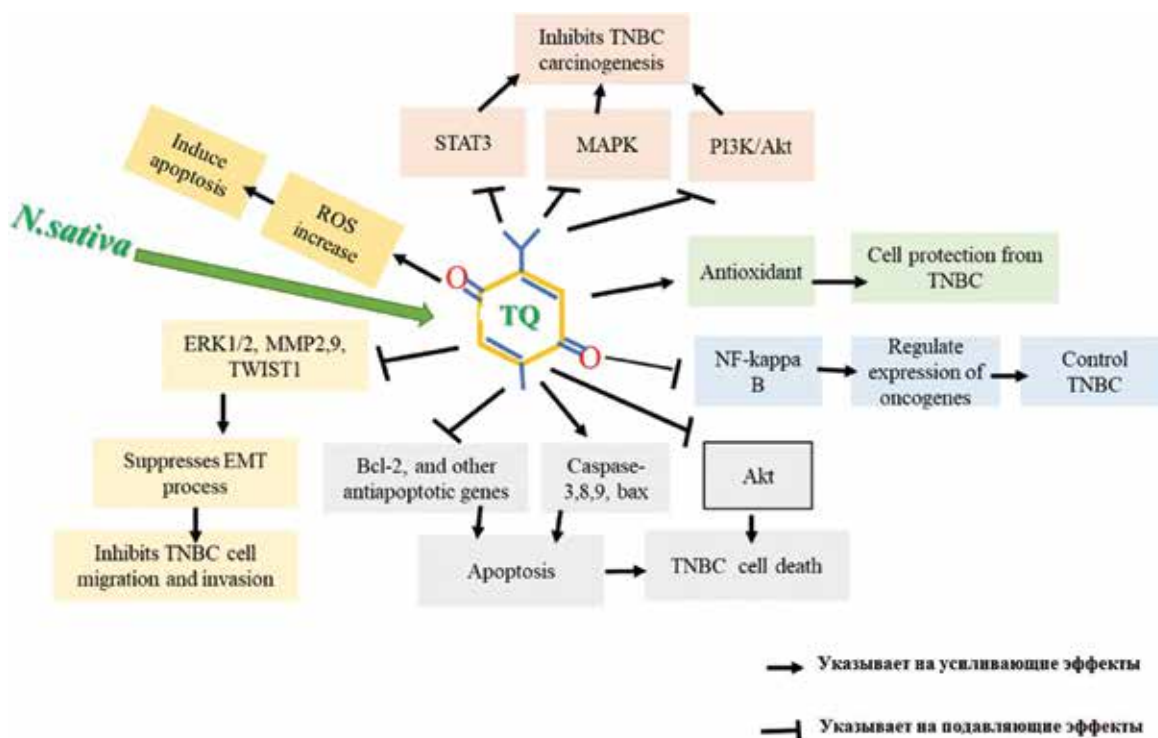


Рис. 1. Возможные противоопухолевые механизмы ТХ (адапт из. [43])

Вместе с тем ТХ в невысокой концентрации был эффективен в синергизме с различными химиопрепаратами (табл. 2).

Так наночастицы, нагруженные комбинацией доксорубина и ТХ, показали более высокую эффективность лечения рака молочной железы по сравнению с наночастицами, содержащими только химиопрепарат. Это отражалось в активации апоптоза, снижении миграции и инвазии злокачественных клеток. [49].

В работе на клеточной линии хронического миелоидного лейкоза показано моно- и комбинированное лечение метформином и ТХ. Терапия комбинацией препаратов вызывала снижение жизнеспособности, пролиферации, а также индукцию апоптоза в лейкозных клетках. [50].

Кроме того, 5-фторурацил и ТХ эффективно контролируют рост, клеточный цикл и апоптоз клеток РМЖ (рак молочной железы), однако их комбинация гораздо более эффективна.

Таблица 2

Комбинированная терапия *N. Sativa* и его компонентов с противоопухолевыми препаратами или биоактивными молекулами *in vitro* и *in vivo* при различных типах рака (из статьи [15])

N. Sativa компоненты	Экспериментальная модель	Препараты (концентрации)	Результат
ТХ + витамин D3	Крысы, с введенным азоксиметаном	ТХ 35мг/кг 3 дня в неделю; Витамин D3 500 МЕ/день 3 дня в неделю	Подавление роста опухоли, повышение экспрессии антиопухолевых биомаркеров
ТХ+5-фторурацил	Крысы, с введенным азоксиметаном	ТХ 35мг/кг 3 дня в неделю; 12мг/кг 4 дня, после 6 мг/кг день 5-фторурацил	Снижение роста опухоли
ТХ + цисплатин	Мыши; линия ID8-NGL	ТХ 1,5 мг/кг (перорально) и 3 мг/кг цисплатин 20 дней	Снижение роста опухоли, индукция апоптоза, подавление жизнеспособности клеток

Было обнаружено, что 5-фторурацил лучше контролирует рост клеток, в то время как ТХ эффективнее индуцирует апоптоз, но в обоих случаях их сочетание было более выигрышным. Так, ТХ увеличивал количество апоптотических белков BAX/BCL-2, тогда как 5-фторурацил ингибировал тимидилатсинтазу – фермент, участвующий в образовании предшественника ДНК. [51].

В исследовании Kotowski U. et al. показан эффект ТХ в сочетании с облучением опухолевых клеток рака головы и шеи (клеточная линия SCC25). ТХ проявлял дозозависимую цитотоксичность посредством индукции апоптоза. ТХ в комбинации с облучением при мощности дозы 2 Гр/мин значительно снижал клоногенную выживаемость по сравнению только с радиотерапией. [14].

Была показана эффективность сочетанной терапии ТХ с даунорубицином и винкристином при лечении острой лимфобластной лейкемии у детей. [52].

В клетках рака молочной железы линии MCF-7 также продемонстрирован положительный эффект ТХ, что выражалось в ингибировании пролиферации опухолевых клеток и индукции апоптоза за счет активации P53. Этот эффект был максимальным через 72 часа после инкубации клеток с ТХ. [53].

Комбинация доцетаксела и ТХ ингибировала пролиферацию клеток рака молочной железы линии MCF-7 за счет задержки клеточного цикла на стадии G2/M и S-фазы и стимуляции апоптоза посредством индукции повреждения ДНК. [54].

Комбинация трех препаратов ТХ, 5-фторурацила и кальцитриола (витамин D) при лечении колоректального рака на клетках линии HT29, SW480 и SW620 показала активацию PI3K/PDEN/Akt/mTOR пути, более высокую экспрессию системы проапоптотических генов p21/p27/PDEN/BAX/Cyto-C/Casp-3 и улучшенные антиоксидантные эффекты по сравнению с монотерапией. [55].

ТХ способствовал сенсбилизации клеток рака толстой кишки (линии HCT116 и HT29) к действию ИИ и снижал их клоногенную выживаемость. При этом ТХ оказался нетоксичным по отношению к здоровым клеткам. Сенсбилизующие эффекты ТХ были связаны с остановкой клеточного цикла на стадии G2/M и повреждением ДНК. Сочетание низкой дозы ТХ (3 мкМ) с ИИ (2 Гр) ингибировало образование новых клеток в пятом поколении, что было связано с ингибированием репарации ДНК злокачественных клеток [31, 56].

Таким образом, во многих исследованиях был

доказан антиканцерогенный потенциал ТХ, а также его способность повышать эффективность ряда химиопрепаратов в клетках рака различной природы. *Тимохинон – растительный компонент для профилактики и лечения COVID-19*

COVID-19 вызвал серьезный глобальный кризис в области здравоохранения, поскольку воспалительные реакции и повышенный иммунный ответ у некоторых пациентов могут привести к состоянию, известному как цитокиновый шторм, способное прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома и в конечном счете привести к летальному исходу [57].

До сих пор не появилось полностью адекватной терапии COVID-19. Таким образом, стали рассматриваться альтернативные подходы лечения в комплексе с традиционными методами терапии вирусных заболеваний. Появились некоторые сообщения о положительном эффекте растительных лекарственных препаратов в отношении лечения COVID-19. К неспецифическим методам лечения можно добавить фитотерапию, в частности, ТХ, который вероятно может блокировать ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2), препятствующий проникновению вируса в пневмоциты легкого. [6, 8, 17].

Показано, что ТХ снижал уровень провоспалительных медиаторов IL-1 β , IL-6, TNF α , INF- β , простагландинов, что было показано на моделях крыс. Также ТХ регулировал уровень эозинофилов и количество бокаловидных клеток, продуцирующих слизь, в легких мышей в эксперименте с аллергической астмой. [58].

Различные эпигенетические пути вовлечены в патогенез заболевания, вызванное COVID-19, воздействие на которые может быть использовано в терапевтических целях. ТХ является многообещающей молекулой, поскольку играет роль в активации и дезактивации некодирующих РНК, действуя на ферменты, вызывающие ацетилирование и деацетилирование гистонов. [59].

Как известно фактор эпителиально-мезенхимального перехода (EMT-TF) играет важную роль в малигнизации тканей. Терапевтический подход на основе применения ТХ исходил из идеи инактивации EMT-TF с использованием miR-34a, поскольку ТХ обладает способностью активировать экспрессию этой микроРНК [35].

МикроРНК miR-146a является еще одной молекулой, вовлеченной в процесс ингибирования активности воспалительных цитокинов, которая

действует через NFκB-путь. miR-146a выступает отрицательным регулятором NFκB, который в свою очередь является фактором транскрипции для гена IL-6. У пациентов с COVID-19 зафиксированы высокие уровни IL-6 и низкие уровни miR-146a. TX увеличивает экспрессию miR-146a и, следовательно, уменьшает воспалительные реакции за счет подавления NFκB [60].

Основная протеаза (Mpro, 3CLpro) тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) рассматривается как одна из наиболее привлекательных вирусных мишеней. В исследовании Khan M.T. et al. С помощью компьютерного моделирования показана эффективность связывания TX с активным сайтом протеазы Mpro SARS-CoV-2, что влечет изменение свойств белка. То есть TX может являться перспективным препаратом при лечении COVID-19 [33].

Ряд авторов считают, что TX может являться многообещающим не только для профилактики и лечения COVID-19, но и быть эффективным при постковидных осложнениях - нарушениях функций почек, сердца, печени и ментальных расстройствах [61]. Положительные результаты по антивирусной активности TX, в частности в отношении варианта омикрона, были опубликованы со ссылками на противовоспалительную и противомикробную активность TX [62].

Таким образом, при отсутствии специфических препаратов для лечения COVID-19 целесообразно использовать альтернативные варианты, связанные с растительными компонентами, применяемых для лечения ряда других патологий человека.

Биоактивные компоненты *Nigella Sativa*, в частности, TX участвуют в HIF1, VEGF, IL-17, AGE-RAGE, хемокиновых и кальциевых сигнальных путях, которые могут быть в значительной степени полезны в борьбе с гипоксией и воспалением, вызванные нарушением иммунной системы и окислительным стрессом. Кроме того, при заражении SARS-CoV-2 отмечается сверхэкспрессия компонентов PI3K/Akt/mTOR пути. TX действует как мощный хемосенсибилизатор и апоптотический агент, способный подавлять PI3K/Akt/mTOR путь. Следовательно, TX может быть полезен при лечении COVID-19, что открывает новую линию лечения [63].

Заключение

Возможно, это парадоксально, что течение таких различных патологий человека как онкологические заболевания и COVID-19 может улучшаться при применении одного и того же препарата – чер-

ного тмина и его компонента – тимохинона. Это может быть связано с тем, что определенные этиологические и патогенетические фрагменты путей этих заболеваний схожи. Инициация любой патологии связана прежде всего с особенностями генотипа человека, с его различиями по полиморфизму генов и их регуляторов, что и создает наследственную предрасположенность к заболеваниям и является основой персонализированной медицины [64].

Пусковым механизмом развития патологии может быть стрессовое воздействие различной этиологии, которое приводит к индукции свободно-радикальных механизмов, снижению активности иммунного ответа, уровня витаминов и микроэлементов, играющих роль антиоксидантов, дисбалансу уровня генов и их регуляторов - некодирующих РНК, осуществляющих защитные функции.

В исследованиях показано, что TX обладает противовоспалительным действием, за счет подавления активности провоспалительных цитокинов (COX-2, TNFα, IL-6) и активации уровней IL-4 и IL-10. Иммуномодулирующие эффекты TX опосредованы активацией Т-клеток, появлением CD62L и CD8+ Т-клеток, а также помощью в образовании IFNγ. Поэтому TX, как терапевтическое средство, может являться потенциальным при лечении рака молочной железы, мочевого пузыря, шейки матки, колоректального рака, желудка, легких, предстательной железы, поджелудочной железы и лейкемии *in vitro* и *in vivo*. Он проявляет противоопухолевую активность, вызывая апоптоз, аутофагию, остановку клеточного цикла злокачественных клеток, контролирует ангиогенез и регулирует активность сигнальных путей. [65]. К числу других функций TX относят нейропротекторную, кардиопротекторную, антимикробную, гастропротекторную, антиартритическую и противоастматическую [11, 58].

Таким образом, TX обладает благоприятными свойствами для лечения и профилактики различных заболеваний человека. Компоненты *Nigella Sativa* показали свои иммуномодулирующие, антиоксидантные, противовирусные и противовоспалительные эффекты, которые были подтверждены в клинических исследованиях, о чем свидетельствуют заявки на патенты в отношении профилактики и лечения COVID-19 [66].

Образование свободных радикалов при воздействии ионизирующего излучения, может привести к повреждению и гибели клеток. Показано, что TX способен снижать уровень окислительного стрес-

са, и, как следствие, предотвращать поражение почечной ткани у облученных крыс. [20].

К механизмам действия ТХ относится также эффект повышения экспрессии гена P53 в клетках рака молочной железы. [53]. Рядом авторов показано сенсibiliзирующее действие ТХ *in vivo* и *in vitro* в резистентных опухолевых клетках человека, связанное с повышением экспрессии гена РТЕН при использовании цисплатина или доксорубицина [50, 67, 68].

ТХ может проявлять антиопухолевый эффект, ингибировать пролиферацию и метастазирование опухолевых клеток за счет ингибирования эпителиально-мезенхимального перехода, играющего важную роль в развитии различных опухолей, в том числе рака мочевого пузыря. ТХ может подавлять активацию сигнального пути Wnt/ β -катенина и ингибировать экспрессию генов-мишеней β -катенина, таких как MYC, Axin-2, MMP7 и Cyclin D1, которые играют решающую роль в эпителиально-мезенхимальном переходе и прогрессировании рака. [69].

ТХ проявлял свои свойства как в комбинации с ИИ, так и с другими лекарственными препаратами, что индуцировало повышение чувствительности опухолевых клеток к действию радиации и способствовало более эффективной радиотерапии.

Таким образом, в ряде исследований показаны положительные эффекты ТХ, осуществляющие защитные функции при ряде заболеваний человека. Учитывая многообразие свойств ТХ, он может быть использован как в профилактических целях, так и в лечебных целях для снижения остроты патологического процесса и в комбинации с другими препаратами.

Литература

- Ильин Л.А., Рождественский Л.М., Котеров А.Н., Борисов Н.М. Актуальная радиобиология: курс лекций. – М.: Издательство дом МЭИ, 2015. – 240 с.
- Ушаков И.Б. Космос. Радиация. Человек (Радиационный барьер в межпланетных полетах). – Москва: Издательство «Научная книга», 2021. – 352 с.
- Chen Z., Wu Z., Muluh T.A. et al. Effect of low-dose total-body radiotherapy on immune microenvironment. // *Transl Oncol.* 2021; 14(8):101118. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101118.
- Cui J., Yang G., Pan Z. et al. Hormetic Response to Low-Dose Radiation: Focus on the Immune System and Its Clinical Implications. // *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18:280. <https://doi.org/10.3390/ijms18020280>.
- Михайлов В.Ф., Салеева Д.В., Шуленина Л.В. и др. Связь между динамикой роста перевивной карциномы Льюиса у мышей и изменением активности генов и некодирующих РНК после рентгеновского облучения в малых дозах. // *Радиационная биология. Радиэкология.* – 2022. – Т. 62. № 1. – С. 28-41.
- Xu H., Liu B., Xiao Z. et al. Computational and Experimental Studies Reveal That Thymoquinone Blocks the Entry of Coronaviruses Into In Vitro Cells. // *Infect Dis Ther.* 2021; 10(1):483-494. DOI: 10.1007/s40121-021-00400-2.
- Засухина Г.Д., Васильева И.М., Шагирова Ж.М. и др. Сравнение эффектов антимутогенов и адаптирующих факторов в радиоустойчивых и радиочувствительных клетках в связи с белковым и генным полиморфизмом. // *Технологии живых систем.* – 2009, – Т.6. № 1, – С. 3-13.
- Badary O.A., Hamza M.S., Tikamdas R. Thymoquinone: A Promising Natural Compound with Potential Benefits for COVID-19 Prevention and Cure. // *Drug Des Devel Ther.* 2021; 15:1819-1833. DOI: 10.2147/DDDT.S308863.
- Ojueromi O.O., Oboh G., Ademosun A.O. Black Seed (*Nigella sativa*): A Favourable Alternative Therapy for Inflammatory and Immune System Disorders. // *Inflammopharmacol* 2022; 30(5):1623-1643. Doi 10.1007/s10787-022-01035-6.
- Khan F.Z., Mostaid M.S., Apu M.N.H. Molecular signaling pathway targeted therapeutic potential of thymoquinone in Alzheimer's disease. *Heliyon.* 2022; 8(7):e09874. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09874.
- Abdelghany A.K., El-Nahass E.S., Ibrahim M.A. et al. Neuroprotective role of medicinal plant extracts evaluated in a scopolamine-induced rat model of Alzheimer's disease. // *Biomarkers.* 2022; 27(8):773-783. Doi:10.1080/1354750X.2022.2112975.
- Alam M., Hasan G.M., Ansari M.M. et al. Therapeutic implications and clinical manifestations of thymoquinone // *Phytochemistry*, 2022; 200 Article 113213. DOI:10.1016/j.phytochem.2022.113213.
- Huang K., Zhao W., Wang X. et al. Akt Inhibition Enhanced the Growth Inhibition Effects of Low-Dose Heavy-Ion Radiation via the PI3K/Akt/p53 Signaling Pathway in C6 Glioblastoma Cells. // *Front Oncol.* 2021; 11:649176. doi: 10.3389/fonc.2021.649176.
- Kotowski U., Heiduschka G., Kadletz L. et al. Effect of thymoquinone on head and neck squamous cell carcinoma cells in vitro: Synergism with radiation. // *Oncol Lett.* 2017; 14(1):1147-1151. doi: 10.3892/ol.2017.6189.
- Ansary J., Giampieri F., Forbes-Hernandez T.Y. et al. Nutritional Value and Preventive Role of *Nigella sativa* L. and Its Main Component Thymoquinone in Cancer: An Evidenced-Based Review of Preclinical and Clinical Studies. // *Molecules* 2021; 26:2108. <https://doi.org/10.3390/molecules26082108>.
- Chae I.G., Song N-Y., Kim D-H. et al. Thymoquinone induces apoptosis of human renal carcinoma Caki-1 cells by inhibiting JAK2/STAT3 through pro-oxidant effect // *Food Chem Toxicol*, 2020; 139:111253. doi: 10.1016/j.fct.2020.111253.
- Islam M.N., Hossain K.S., Sarker P.P. et al. Revisiting pharmacological potentials of *Nigella sativa* seed: A promising option for COVID-19 prevention and cure. // *Phytother Res.* 2021; 35(3):1329-1344. DOI: 10.1002/ptr.6895.
- Khithier H., Sobhi W., Mosbah A., Benboubetra M. Prophylactic and Curative Effects of Thymoquinone against CCL4-Induced Hepatotoxicity in Rats. // *European*

- Journal of Medicinal Plants, 2018; 22(1):1-8. <https://doi.org/10.9734/EJMP/2018/38830>.
19. Hou Q, Liu L, Dong Y. et al. Effects of Thymoquinone on Radiation Enteritis in Mice. // *Acta Rep.* 2018; 8(1):15122. doi: 10.1038/s41598-018-33214-3.
 20. Alkis H, Demir E, Taysi M.R. et al. Effects of Nigella sativa oil and thymoquinone on radiation-induced oxidative stress in kidney tissue of rats. // *Biomed Pharmacother* 2021; 139:111540. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111540.
 21. Demir E, Taysi S, Ulusal H. et al. Nigella sativa oil and thymoquinone reduce oxidative stress in the brain tissue of rats exposed to total head irradiation. // *Int J Radiat Biol.* 2020; 96(2):228-235. doi: 10.1080/09553002.2020.1683636.
 22. Al-Dulamey Q.K, Al-Jawwady Y.A, Najam L.A. Effects of Low Dose Gamma Ray on Some Hematological Parameters in Adult Rats. // *Iran J Med Phys* 2020; 17(3):137-141. DOI:10.22038/ijmp.2019.35701.1451.
 23. Çanakcı H, Yilmaz A.A.Ş, Canpolat M.S. et al. Evaluation of the Effect of Topical Application of Nigella sativa on Acute Radiation-Induced Nasal Mucositis. // *J Craniofac Surg.* 2018; 29(3):e279-e282. doi: 10.1097/SCS.00000000000004314.
 24. El-Benhawy S.A, Morsi M.I, El-Tahan R.A. et al. Radioprotective Effect of Thymoquinone in X-irradiated Rats. // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021; 22(9):3005-3015. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.9.3005.
 25. Nor_Eldin E.K, Elsayed H. The radioprotective effect of vitamin E, nigella sativa and melatonin on the cerebral and cerebellar cortices in x ray irradiated rats // *Egyptian Journal of Histology* 2020; 42(4):515-531. DOI:10.21608/ejh.1110-0559.
 26. Badr G, Mahmoud M.H, Farhat K. et al. Maternal supplementation of diabetic mice with thymoquinone protects their offspring from abnormal obesity and diabetes by modulating their lipid profile and free radical production and restoring lymphocyte proliferation via PI3K/AKT signaling. // *Lipids Health Dis.* 2013; 12:37. doi: 10.1186/1476-511X-12-37.
 27. Zhang L, Bai Y, Yang Y. Thymoquinone chemosensitizes colon cancer cells through inhibition of NF-κB // *Oncol Lett* 2016; 12(4):2840-2845. doi: 10.3892/ol.2016.4971.
 28. Maideen N.M.P. Antidiabetic Activity of Nigella Sativa (Black Seeds) and Its Active Constituent (Thymoquinone): A Review of Human and Experimental Animal Studies. // *Chonnam Med J.* 2021; 57(3):169-175. doi: 10.4068/cmj.2021.57.3.169.
 29. Alqathama A, Alluhiabi G, Baghdadi H. et al. Herbal medicine from the perspective of type II diabetic patients and physicians: what is the relationship? // *BMC Complement Med Ther.* 2020; 20:65.
 30. Akhtar M.T, Qadir R, Bukhari I. et al. Antidiabetic potential of Nigella sativa L seed oil in alloxan-induced diabetic rabbits. // *Trop J Pharm Res.* 2020; 19:283-289.
 31. Al Bitar S, Ballout F, Monzer A. et al. Thymoquinone Radiosensitizes Human Colorectal Cancer Cells in 2D and 3D Culture Models. // *Cancers (Basel).* 2022; 14(6):1363. doi: 10.3390/cancers14061363.
 32. Gomathinayagam R, Ha J.H, Jayaraman M. et al. Chemopreventive and Anticancer Effects of Thymoquinone: Cellular and Molecular Targets. // *J Cancer Prev.* 2020; 25(3):136-151. doi: 10.15430/JCP.2020.25.3.136.
 33. Khan M.T, Ali A, Wei X. et al. Inhibitory effect of thymoquinone from Nigella sativa against SARS-CoV-2 main protease. An in-silico study // *Brazilian Journal of Biology,* 2022; 84, e250667. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.25066>.
 34. Homayoonfal M, Asemi Z, Yousefi B. Targeting microRNAs with thymoquinone: a new approach for cancer therapy. // *Cell Mol Biol Lett.* 2021; 26(1):43. doi: 10.1186/s11658-021-00286-5.
 35. Imani S, Wu R.C, Fu J. MicroRNA-34 family in breast cancer: from research to therapeutic potential. // *J Cancer.* 2018; 9(20):3765-3775. doi: 10.7150/jca.25576.
 36. Locke W.J, Guanzone D, Ma C. et al. DNA Methylation Cancer Biomarkers: Translation to the Clinic. // *Front Genet.* 2019; 10:1150. doi: 10.3389/fgene.2019.01150.
 37. Pang J, Shen N, Yan F. et al. Thymoquinone exerts potent growth-suppressive activity on leukemia through DNA hypermethylation reversal in leukemia cells. // *Oncotarget.* 2017; 8(21):34453-34467. doi: 10.18632/oncotarget.16431.
 38. Sethi G, Ahn K.S, Aggarwal B.B. Targeting Nuclear Factor-Kappa B Activation Pathway by Thymoquinone: Role in Suppression of Antiapoptotic Gene Products and Enhancement of Apoptosis. // *Mol. Cancer Res.* 2008; 6:1059-1070. doi:10.1158/1541-7786.MCR-07-2088.
 39. Khalife R, El-Hayek S, Stephany el-H. et al. Antiproliferative and Proapoptotic Effects of Topotecan in Combination with Thymoquinone on Acute Myelogenous Leukemia. // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014; 14 (Suppl. 1):46-55. doi:10.1016/j.clml.2014.04.014.
 40. Soltani A, Pourgheysari B, Shirzad H, Sourani Z. Antiproliferative and Apoptosis-Inducing Activities of Thymoquinone in Lymphoblastic Leukemia Cell Line. // *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2017; 33:516-524. doi:10.1007/s12288-016-0758-8.
 41. El-Mahdy M.A, Zhu Q, Wang Q.E. et al. Thymoquinone induces apoptosis through activation of caspase-8 and mitochondrial events in p53-null myeloblastic leukemia HL-60 cells. // *Int. J. Cancer* 2005; 117:409-417. DOI: 10.1002/ijc.21205.
 42. Rooney S, Ryan M.F. Effects of alpha-hederin and thymoquinone, constituents of Nigella sativa, on human cancer cell lines. // *Anticancer Res.* 2005; 25:2199-2204.
 43. Adinew G.M, Taka E, Mendonca P. et al. The Anticancer Effects of Flavonoids through miRNAs Modulations in Triple-Negative Breast Cancer. // *Nutrients* 2021; 13:1212. doi: 10.3390/nu13041212.
 44. Alhebshi A.H, Gotoh M, Suzuki I. Thymoquinone protects cultured rat primary neurons against amyloid β -induced neurotoxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 433:362-367. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.11.139.
 45. Talib W.H. Regressions of Breast Carcinoma Syngraft Following Treatment with Piperine in Combination with Thymoquinone. // *Scientia Pharmaceutica* 2017; 85:27. DOI: 10.3390/scipharm85030027.
 46. Sutton K.M, Greenshields A.L, Hoskin D.W. Thymoquinone, a bioactive component of black caraway seeds, causes G1 phase cell cycle arrest and apoptosis in triple-negative breast cancer cells with mutant p53. // *Nutr. Cancer* 2014; 66:408-418. DOI: 10.1080/0163558.1.2013.878739.
 47. Woo C.C, Hsu A, Kumar A.P. et al. Thymoquinone inhibits tumor growth and induces apoptosis in a breast cancer xenograft mouse model: The role of p38 MAPK and ROS. // *PLoS ONE* 2013; 8:e75356. doi: 10.1371/journal.

- pone.0075356.
48. Karim S., Burzangi A.S., Ahmad A. et al. PI3K-AKT Pathway Modulation by Thymoquinone Limits Tumor Growth and Glycolytic Metabolism in Colorectal Cancer. // *Int J Mol Sci.* 2022; 23(4):2305. DOI: 10.3390/ijms23042305.
 49. Ibiyeye K.M., Nordin N., Ajat M., Zuki A.B.Z. Ultrastructural Changes and Antitumor Effects of Doxorubicin/Thymoquinone-Loaded CaCO₃ Nanoparticles on Breast Cancer Cell Line. // *Front Oncol.* 2019; 9:599. doi: 10.3389/fonc.2019.00599.
 50. Glamoclija U., Mahmutovic L., Bilajac E. et al. Metformin and Thymoquinone Synergistically Inhibit Proliferation of Imatinib-Resistant Human Leukemic Cells. // *Front Pharmacol.* 2022; 13:867133. doi: 10.3389/fphar.2022.867133.
 51. Zheng M., Mei Z., Junaid M. et al. Synergistic Role of Thymoquinone on Anticancer Activity of 5-Fluorouracil in Triple Negative Breast Cancer Cells. // *Anticancer Agents Med Chem.* 2022; 22(6):1111-1118. doi: 10.2174/1871520621666210624111613.
 52. Dogar M., Adi H., Akhtar M.S. et al. Preliminary assessment of efficacy of Nigella sativa seeds in acute lymphoblastic leukemia in local children. // *Pharmacologyonline.* 2009; 2:769-777.
 53. Dastjerdi M.N., Mehdiabady E.M., Iranpour F.G., Bahramian H. Effect of thymoquinone on P53 gene expression and consequence apoptosis in breast cancer cell line. *Int J Prev Med* 2016; 7:66. DOI: 10.4103/2008-7802.180412.
 54. Bawadud R.S., Alkhatib M.H., Gashlan H.M. Combination of Docetaxel with Thymoquinone in Nanoemulsion Impedes the Migration of Breast Cancer Stem Cells. // *Int. J. Pharm. Investigation,* 2020;10(2):211-216. DOI: 10.5530/ijpi.2020.2.39
 55. Idris S., Refaat B., Almainani R.A. et al. Enhanced in vitro tumoricidal effects of 5-Fluorouracil, thymoquinone, and active vitamin D3 triple therapy against colon cancer cells by attenuating the PI3K/AKT/mTOR pathway. // *Life Sci.* 2022; 296:120442. DOI:10.1016/j.lfs.2022.120442.
 56. Al Bitar S., Ballout F., Monzer A., et al. Thymoquinone Radiosensitizes Human Colorectal Cancer Cells in 2D and 3D Culture Models. // *Cancers (Basel).* 2022; 14(6): 1363. DOI: 10.3390/cancers14061363.
 57. Felsenstein S., Herbert J.A., McNamara P.S., Hedrich C.M. COVID19: immunology and treatment options. // *Clin Immunol.* 2020; 215:108448. doi:10.1016/j.clim.2020.108448.
 58. Ammar El S.M., Gameil N.M., Shawky N.M., Nader M.A. Comparative evaluation of anti-inflammatory properties of thymoquinone and curcumin using an asthmatic murine model. // *Int Immunopharmacol.* 2011; 11(12):2232–2236. doi:10.1016/j.intimp.2011.10.013.
 59. Parbin S., Shilpi A., Kar S. et al. Insights into the molecular interactions of thymoquinone with histone deacetylase: evaluation of the therapeutic intervention potential against breast cancer. Article. // *Mol Biosyst.* 2016; 12(1):48–58. doi:10.1039/c5mb00412h.
 60. Khan M.A., Tania M., Fu J. Epigenetic role of thymoquinone: impact on cellular mechanism and cancer therapeutics. // *Drug Discov Today.* 2019; 24(12):2315–2322. doi:10.1016/j.drudis.2019.09.007.
 61. Mukherjee P.K., Efferth T., Das B. et al. Role of medicinal plants in inhibiting SARS-CoV-2 and in the management of post-COVID-19 complications. // *Phytomedicine.* 2022; 98:153930. DOI:10.1016/j.phymed.2022.153930.
 62. Abdelrahim M., Esmail A., Al Saadi N. et al. Thymoquinone's Antiviral Effects: It is Time to be Proven in the Covid-19 Pandemic Era and its Omicron Variant Surge. // *Front. Pharmacol.* 2022; 13:848676. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.848676>.
 63. Jakhmola Mani R., Sehgal N., Dogra N. et al. Deciphering underlying mechanism of Sars-CoV-2 infection in humans and revealing the therapeutic potential of bioactive constituents from Nigella sativa to combat COVID19: in-silico study. // *J Biomol Struct Dyn.* 2022; 40(6):2417-2429. doi: 10.1080/07391102.2020.1839560.
 64. Кузьмина Н.С., Васильева И.М., Синельщикова Т.А. и др. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз и нарушения репарации ДНК. // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2006. – Т.46, №4, – С. 424-428.
 65. Mahmoud Y.K., Abdelrazek H.M.A. Cancer: Thymoquinone antioxidant/pro-oxidant effect as potential anticancer remedy. // *Biomed Pharmacother.* 2019; 115:108783. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108783.
 66. Imran M., Khan S.A., Abida et al. Nigella sativa L. and COVID-19: A Glance at The Anti-COVID-19 Chemical Constituents, Clinical Trials, Inventions, and Patent Literature. // *Molecules* 2022; 27:2750. <https://doi.org/10.3390/molecules27092750>.
 67. Ma J., Hu X., Li J. et al. Enhancing conventional chemotherapy drug cisplatin-induced anti-tumor effects on human gastric cancer cells both in vitro and in vivo by Thymoquinone targeting PTEN gene. // *Oncotarget* 2017; 8:85926-39. doi: 10.18632/oncotarget.20721.
 68. Arafa el-S.A., Zhu Q., Shah Z.I. et al. Thymoquinone up-regulates PTEN expression and induces apoptosis in doxorubicin-resistant human breast cancer cells. // *Mutat Res* 2011; 706:28-35. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2010.10.007.
 69. Zhang M., Du H., Wang L. et al. Thymoquinone suppresses invasion and metastasis in bladder cancer cells by reversing EMT through the Wnt/ β -catenin signaling pathway. // *Chem Biol Interact* 2020; 320:109022. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109022.

Контакты авторов:*Салеева Д.В.**e-mail: dasha_saleeva@inbox.ru***Конфликт интересов:** отсутствует

Финансирование: Работа выполнена по теме ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна «Технология-3» (госзадание №10.009.20.800)

УДК 616.071:616.8-009.1

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.95.78.016

© Коллектив авторов, 2023

Дубровских С.Н., Есипов А.В., Татарина А.В., Гумерова Э.А., Корягина А.Д., Пильников А.А.
ВОЗМОЖНОСТИ СОНОГРАФИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
ПОРАЖЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ПРИ МИННО-ВЗРЫВНОМ
ВОЗДЕЙСТВИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А.Вишневого» Минобороны России, Красногорск, Московская область, Россия

Аннотация. Представлены результаты ультразвукового обследования 96 периферических нервов с различными видами травматических повреждений, полученных при минно-взрывном воздействии. Приведены эхографические критерии, позволяющие систематизировать семиотику травм периферических нервов. Показана целесообразность применения ультразвукового исследования для дифференциальной диагностики различных повреждений нервного волокна, что имеет важное значения при выборе методов их лечения.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование; повреждения; периферические нервы; минно-взрывное воздействие.

Dubrovskikh S.N., Esipov A.V., Tatarina A.V., Gumerova E.A., Koryagina A.D., Pilnikov A.A.
THE POSSIBILITIES OF SONOGRAPHY IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF
PERIPHERAL NERVE LESIONS IN MINE-EXPLOSIVE IMPACTS

FSBI «National Medical Research Center for High Medical Technologies - Central Military Clinical Hospital n.a. A.A. Vishnevsky» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk, Moscow Region, Russia

Abstract. In this article presented the results of ultrasound examination of 96 peripheral nerves with different types of traumatic injuries, caused by mine-explosive impact. Presented echographic criteria allowing to systematize the semiotics of peripheral nerve injuries. Conducted the usefulness of ultrasound for the differential diagnosis of various nerve fiber injuries, which is important for choosing a treatment method.

Keywords: ultrasound examination, injury; peripheral nerves, mine-explosive impact.

Актуальность исследования:

Проблема травматических повреждений периферических нервов конечностей становится особенно актуальной во время военных кампаний. Участие России в специальной военной операции (СВО) не стало исключением и повлекло увеличение количества пострадавших с травмами периферических нервов. Увеличение числа локальных военных конфликтов обуславливают рост количества пациентов с повреждениями периферических нервов [1–5]. При этом большинство повреждений нервов приходится на наиболее активную возрастную группу от 21 до 35 лет [6, 7]. Такие травмы в большинстве случаев приводят к длительной потере трудоспособности с высокой частотой инвалидизаций пострадавших [8–10].

На повышение эффективности лечения травматических повреждений нервов во многом влияет качество проведенной диагностики [11–13]. В большинстве случаев выполнение клиничко-неврологического обследования и электронейромиографии (ЭНМГ) недостаточно, для того чтобы сделать выбор в пользу терапевтического или хирургического лечения [14, 15]. Сложной проблемой в хирургической практике остается ситуация, когда во время ревизии повреждённых периферических

нервов объем поражения последних оказывается более значительным, чем предполагалось до операции. В данных случаях возникают серьёзные тактические проблемы, которые непросто решить с помощью опыта хирурга [16, 17].

Для определения лечебной тактики травматических поражений периферических нервов в настоящее время существует потребность в доступном и неинвазивном методе диагностики, который способен визуализировать нервные стволы и выявлять различные признаки повреждения нервов. Так в остром и раннем периодах течения травмы по клиничко-электрофизиологическим данным практически невозможно отличить аксонотмезис от нейротмезиса. При этом в первом случае показана выжидательная тактика с консервативным лечением, тогда как во втором варианте необходимо оперативное лечение. Тем не менее, до сих пор эти методы являются основными, именно по их данным в большинстве случаев и устанавливается диагноз [18–20]. Кроме того, серьезные затруднения вызывает предоперационная дифференциальная диагностика частичного нарушения анатомической целостности нервов и последствий его сдавления рубцовыми тканями. Клинические проявления этих видов повреждений схожи, а вот

оперативные пособия будут различны. Для восстановления анатомической целостности нерва потребуются пластика или шов нерва, а в случае рубцовых сдавлений нервного волокна достаточно будет невролиза. В клинических рекомендациях Ассоциации нейрохирургов России по диагностике и хирургическому лечению повреждений и заболеваний периферической нервной системы сказано, что ультразвуковое исследование (УЗИ) является дополнительным методом, который лишь в некоторых случаях уточняет степень поражения нерва и его локализацию [21]. На сегодняшний день в России имеется достаточный объём клинических исследований, демонстрирующих возможности УЗИ, в том числе и для диагностики повреждённых периферических нервов конечностей [22, 23]. В опубликованных работах диагностическая эффективность ультразвукового исследования при повреждении периферических нервов не подвергается сомнению, однако различается у разных авторов [24–26]. Отсутствуют чётко сформулированные сведения о возможностях ультразвукового исследования и его диагностической эффективности при различных клинических формах повреждения периферических нервов [27, 28]. В профессиональной среде остаётся неоднозначным мнение по поводу достоверности результатов УЗИ.

Таким образом, проблемы диагностики и лечения повреждений нервных стволов имеют важное не только медицинское, но и социально-экономическое значение, которые обусловлены в настоящее время высокой частотой встречаемости травм нервов, длительной утратой трудоспособности пострадавшего, молодым трудоспособным возрастом пострадавших, высоким процентом ошибок диагностики, вследствие чего используется неадекватная тактика лечения, которая в свою очередь ухудшает прогноз полного восстановления функции конечности.

Цель исследования: улучшить результаты ультразвуковой диагностики состояний периферических нервов при их повреждении в результате минно-взрывного воздействия.

Материалы и методы: Обследовано 49 пациентов с повреждениями 96 периферических нервов конечностей, находящихся в различных отделениях ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Министерства обороны России с марта 2022 года по декабрь 2023 года.

Причиной повреждения периферических нервов была боевая травма, полученная при выполнении задач СВО. Травматические поражения периферических нервов были результатом воз-

действия мощной механической энергии, возникающей непосредственно при взрыве в период военных действий или в результате воздействий продуктов взрыва.

Среди всех обследованных периферических нервов 39 (41%) из них имели признаки нарушения анатомической целостности, 57 (59%) не имели данных, свидетельствовавших о нарушении анатомического строения нервного волокна. Пациенты с полным нарушением анатомической целостности нервов, сопровождающимся диастазом с формированием концевых невром из исследования были исключены.

Для уточнения тяжести и характера поражения периферических нервов верхних и нижних конечностей всем пострадавшим выполнялась сонография. При получении изображения периферических нервов используются ультразвуковые сканеры, оснащенные линейными датчиками в диапазоне 2-15 МГц с предварительной установкой программы ультразвукового исследования опорно-двигательного аппарата.

Все обследованные пациенты были мужского пола в возрасте от 20 до 48 лет. Время, прошедшее от момента травмы до поступления пациента в клинику для оперативного лечения, варьировало от 1 недели до 9 месяцев.

Верификация результатов ультразвуковой диагностики 39 (41%) нервных стволов проводилась при оперативных вмешательствах, 57 (59%) ультразвуковых исследований было подтверждено с помощью динамического наблюдения с курсом консервативного лечения.

Основными видами оперативных вмешательств были: невролиз (наружный и внутренний), иссечение посттравматических невром с последующим микрохирургическим эпинеуральным швом, ауто-невральная пластика.

Эффективность ультразвукового исследования в выявлении посттравматических изменений периферических нервов изучали на основании определения точности (Т), чувствительности (Ч) и специфичности (С), которые рассчитывали по формулам, определяющим эти параметры.

Результаты исследования.

Результаты ультразвукового исследования показали, что все периферические нервы травмированной конечности были повреждены у 44 (90%), у 5 (10%) был поврежден только один из периферических нервов.

Повреждения стволов срединного нерва выявлены в 32 случаях (33%), локтевого – 18 (19%), лучевого – 14 (15%), седалищного – 17 (18%), общего

малоберцового –11 (11%) и 4 (4%) раза встретили повреждение большеберцовой порции седалищного нерва. Распределение пациентов по характеру повреждения нервных стволов представлено в таблице 1.

Непосредственными причинами, вызвавшими изменения нервных стволов стали: 30 (31%) сдавлений нервных волокон, 9 (9%) неполных разрывов нервов с нарушением их анатомического строения, 57 (59%) пришлось на ушибы и сотрясения нервного волокна. Факторами, вызвавшими сдавления нервов или изменивших их анатомическую целостность, были рубцовые ткани (37), гематомы (13), инородные тела (6), костные отломки (20). Сотрясения и ушибы (57), были результатом молекулярного сотрясения, вызванного воздействием мощной энергии, как самой взрывной волны, так и продуктов, сопровождающих минно-взрывное ранение. Рисунки 1-3.

Результаты представлены в таблице 2.

В наших наблюдениях площадь поперечного сечения (ППС) всех 96 (100%) обследованных нами нервных стволов, подвергшихся минно-взрывно-

му воздействию была увеличенной. Так при сотрясениях и ушибах нервов ППС увеличивалась незначительно, тогда как в случае сдавлений нервов или при неполном нарушении их анатомической целостности ППС оказывалась в 2 и более раза выше, чем аналогичный показатель у контрлатерального периферического нерва (таблица 3).

Сравнительный анализ приведенных результатов показал, что при сотрясении и ушибе ППС пораженного нервного волокна увеличивается в 0,5-0,8 раз, при сдавлении в 1,2-2,3 раза, в случае неполного повреждения нерва в 1,4-3,2 раза.

При ретроспективном анализе протоколов УЗИ-исследования у пострадавших от минно-взрывного воздействия ультразвуковая семиотика периферических нервов характеризовалась: увеличением площади поперечного сечения нервов (ППС), нечеткостью их контуров, утолщение всех или отдельных фасцикул, снижением экзогенности нервов, различными изменениями «кабельного» строения нервного волокна. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 1

Распределение нервных стволов по характеру повреждения (n=96)

Характер повреждения (n)	Лучевой	Локтевой	Срединный	Седалищный	Общий малоберцовый	Большеберцовый
Сотрясение	1	1	1	–	–	–
Ушиб	6	11	17	9	7	4
Сдавление	7	4	11	4	4	–
Нарушение анатомической целостности	–	2	3	4	–	–
Итого	14	18	32	17	11	4

Таблица 2

Сведения о воздействии факторов МВР

Виды повреждений и количество нервных стволов	Сотрясение (3)	Ушиб (54)	Сдавление* (30)	Неполное нарушение анатомической целостности (9)
Гематома	–	–	12	1
Инородное тело	–	–	5	1
Костный фрагмент	–	–	19	1
Рубцовая ткань	–	–	30	7

Примечание.* Сдавления рубцовой тканью не были изолированными и сочетались с приведенными факторами МВР

Таблица 3

Изменение средних значений ППС в зависимости от характера повреждения нервного ствола (n=96)

	Лучевой		Локтевой		Срединный		Седалищный		Общий малоберцовый		Большеберцовый	
	Здоровый нерв	Поврежденный нерв	Здоровый нерв	Поврежденный нерв	Здоровый нерв	Поврежденный нерв	Здоровый нерв	Поврежденный нерв	Здоровый нерв	Поврежденный нерв	Здоровый нерв	Поврежденный нерв
Сотрясение	0,05 ±0,01	0,06 ±0,01	0,05 ±0,01	0,6 ±0,01	0,07 ±0,01	0,09± 0,01	-	-	-	-	-	-
Ушиб	0,05± 0,01	0,09 ±0,01	0,05 ±0,01	0,1 ±0,01	0,07 ±0,01	0,12 ±0,01	0,5 ±0,01	1,0 ±0,01	0,07 ±0,01	0,16 ±0,01	0,21 ±0,01	±0,38
Сдавление	0,05 ±0,01	0,14 ±0,01	0,05 ±0,01	0,19 ±0,01	0,07 ±0,01	0,21 ±0,01	0,5 ±0,01	1,4 ±0,01	0,07 ±0,01	0,15 ±0,01	-	-
Неполное нарушение анатомической целостности	0,05 ±0,01	0,16 ±0,01	0,05 ±0,01	0,23 ±0,01	0,07 ±0,01	0,3 ±0,01	0,5 ±0,01	0,9 ±0,01	0,07 ±0,01	0,23 ±0,01	-	-

Таблица 4

Патологические ультразвуковые признаки в зависимости от характера повреждения нервного ствола

Наименование признака		Количество	
		абс	%
Сотрясение n=3	- Увеличение ППС	3	100
	- Нечеткость контуров нерва	-	-
	-Утолщение отдельных фасцикул	-	-
	-Утолщение всех фасцикул	-	-
	-Снижение эхогенности нерва	-	-
	- Прослеживается «кабельность» строения нерва	3	100
Ушиб n=54	- Увеличение ППС	54	100
	- Нечеткость контуров нерва	-	-
	-Утолщение отдельных фасцикул	44	81
	-Утолщение всех фасцикул	-	-
	-Снижение эхогенности нерва	44	81
	- Прослеживается «кабельное» строение нерва	54	100
Сдавление n=30	- Увеличение ППС	30	100
	- Нечеткость контуров нерва	25	83
	-Утолщение отдельных фасцикул	22	73
	- Утолщение всех фасцикул	8	27
	-Снижение эхогенности нерва	29	96
	- Прослеживается «кабельное» строение нерва	21	70
Неполное нарушение анатомической целостности n=9	- Увеличение ППС	9	100
	- Нечеткость контуров нерва	9	100
	-Утолщение отдельных фасцикул	7	78
	- Утолщение всех фасцикул	2	22
	-Снижение эхогенности нерва	9	100
	- Прослеживается «кабельное» строение нерва	5	56



Рис. 1. Гематома мягких тканей бедра

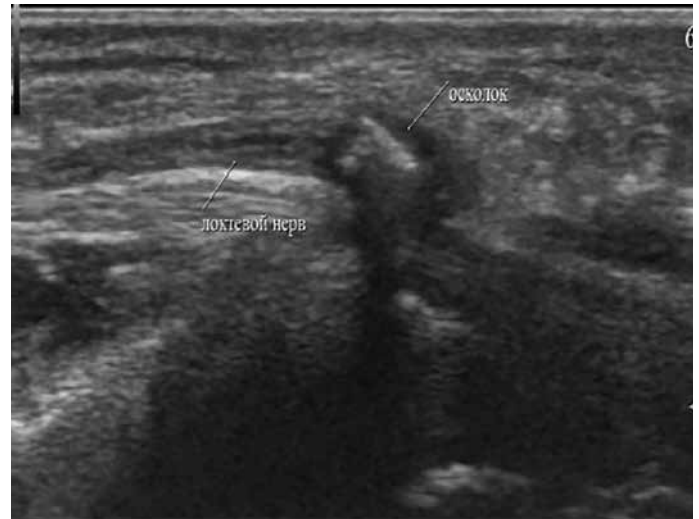


Рис. 2. Костный фрагмент в структуре локтевого нерва

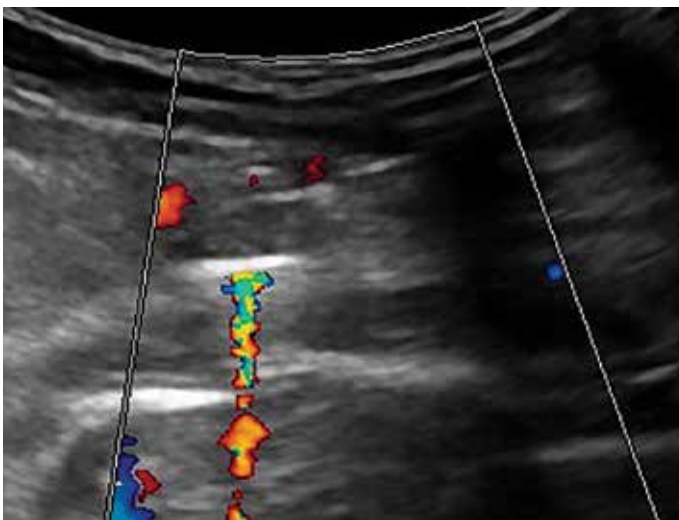


Рис. 3. Металлическое инородное тело

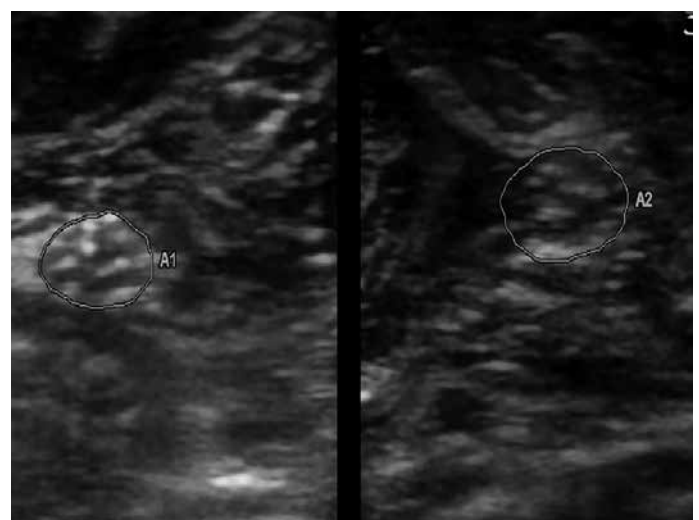


Рис. 4. ППС измененного срединного нерва. (фото справа). Слева контрлатеральный нерв

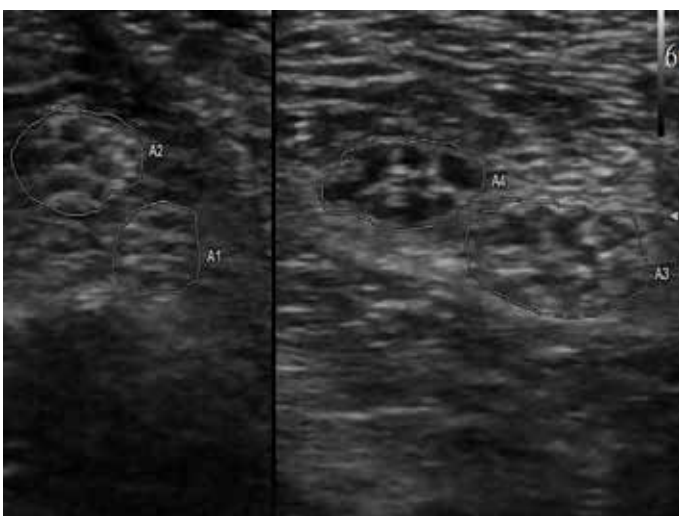


Рис. 5. ППС здорового (фото слева) и измененного седалищного нерва с эхографическими признаками ушиба. На фото большеберцовая и малоберцовая порции седалищного нерва

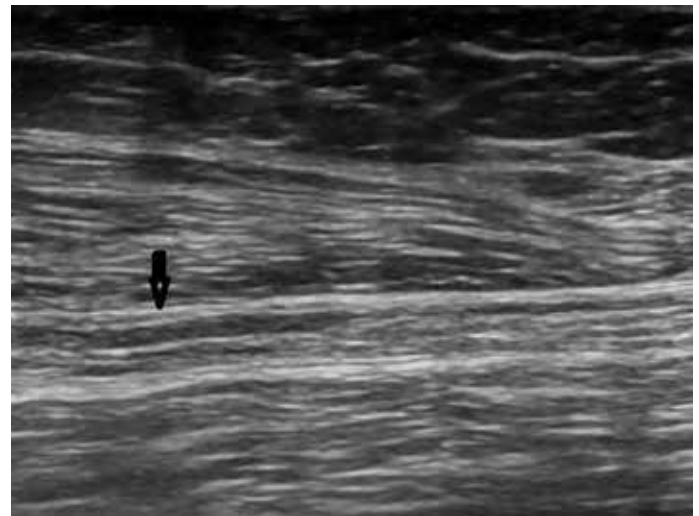


Рис. 6. Продольный скан седалищного нерва с неравномерно утолщенными фасцикулами (указаны стрелкой)

Как видно из таблицы эхоструктура нервов, подвергшихся сотрясению, оставалась сохраненной. Контуры нервов были ровными, утолщения фасцикул не отмечалось, «кабельное» строение нервов не было изменено, такая картина была схожа с эхоструктурой здорового нерва. Сделать выводы о наличии изменений нервных волокон в таких случаях было возможно только по увеличению ППС нерва (рис. 4).

При ушибе нервов, кроме увеличения показателей ППС, встречалось утолщение всех или отдельных фасцикул со снижением эхогенности нерва (рис. 5, 6). В данном случае имело место более значимое изменениями нервного волокна по сравнению с его сотрясением. Контуры нервов оставались четкими, «кабельное» строение сохранялось, что свидетельствовало о целостности нервного ствола. С целью устранения симптомов нейропатии у пострадавших с признаками сотрясения и ушиба эффективной была консервативная терапия.

Сдавление нервов сопровождалось значительным увеличением ППС нервных стволов, нечеткостью их контуров, снижением эхогенности, утолщением всех или отдельных фасцикул и существенным изменением «кабельного» строения нервного волокна (рис. 7-9) что являлось объективным подтверждением тяжести травматического поражения нервного ствола. В таких случаях для декомпрессии пораженного нервного ствола потребовалось оперативное лечение, которое ограничивалось наружным или внутривольным невролизом.

В случае неполного нарушения анатомической целостности нервов отмечались все те же признаки, что и при сдавлении, но ППС нервов увеличивалась еще значительно, сопровождаясь выраженным снижением эхогенности поврежденного участка, «кабельное» строение нерва фрагментарно не дифференцировалось и свидетельствовало о частичном повреждении периферического нерва (рис. 10, 11). Указанные эхографические признаки имели значение при выборе оперативного пособия, с помощью которого восстанавливалась целостность нервного волокна, выполнялись шов нерва или аутоневральная пластика.

Таким образом, сонография была основным инструментальным методом, дающим косвенную информацию о состоянии нервных стволов. На основании эхографических и клиничко-неврологических данных проводили дифференциальную диагностику травм периферических нервов.

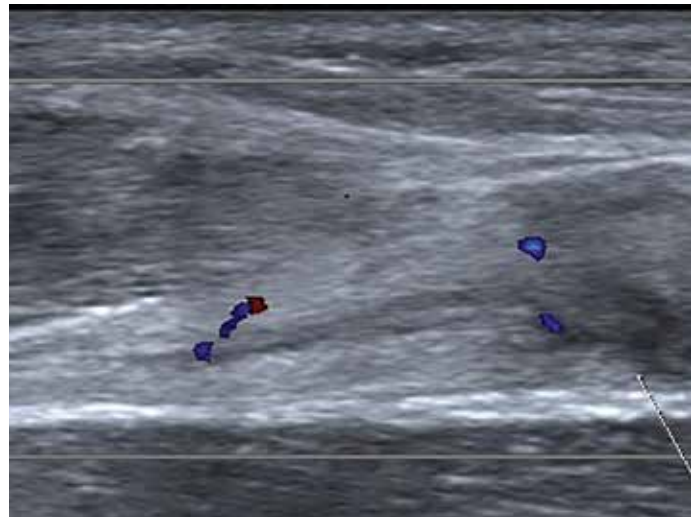


Рис. 7. Лучевой нерв с признаками сдавления

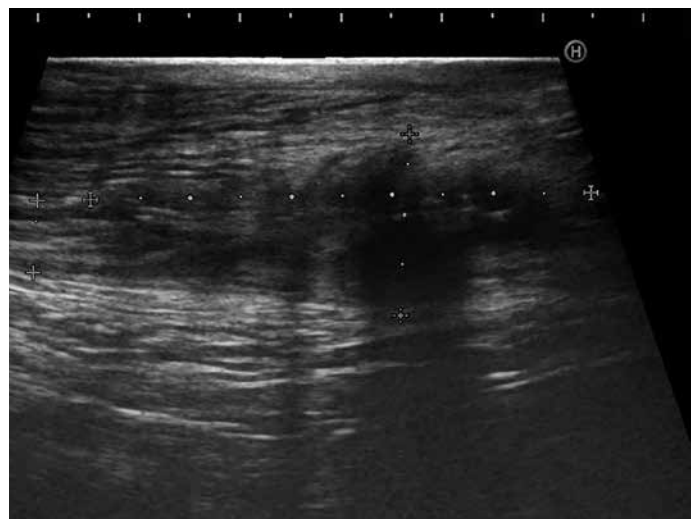


Рис. 8. Большеберцовый нерв с признаками сдавления

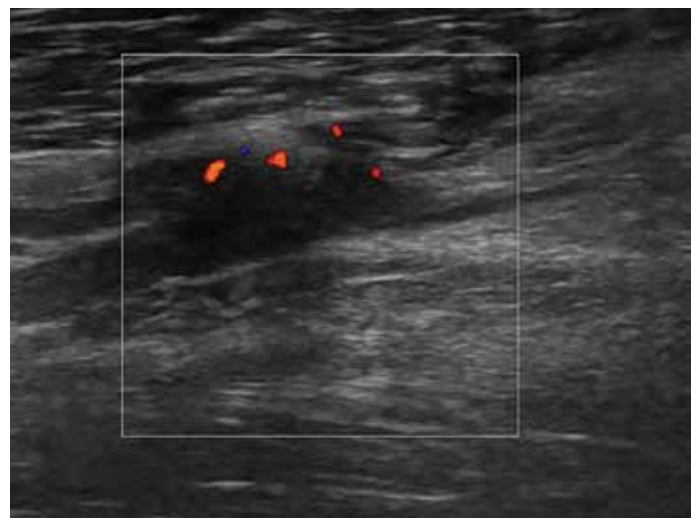


Рис. 9. Седалищный нерв с признаками сдавления

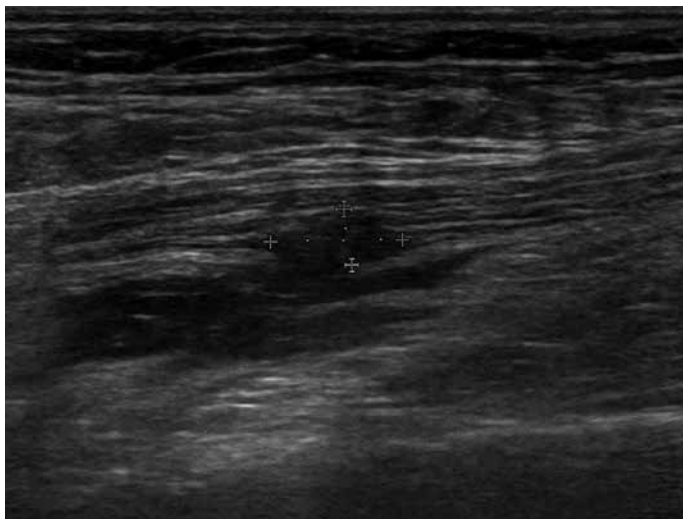


Рис. 10. Краевое повреждение седалищного нерва

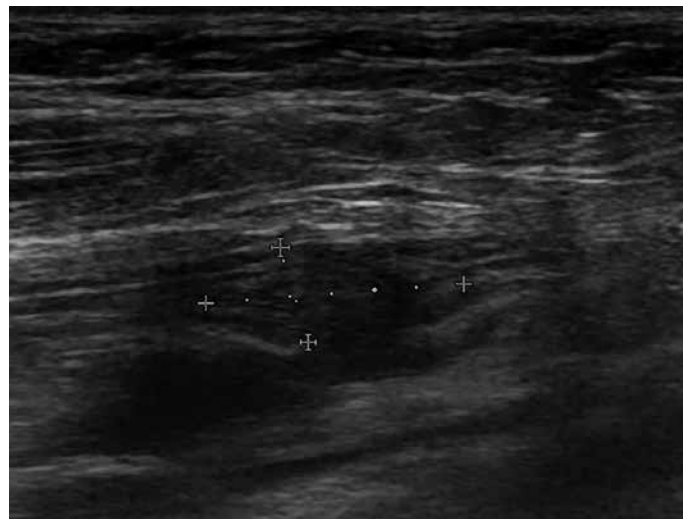


Рис. 11. Внутривольная неврома большеберцового нерва

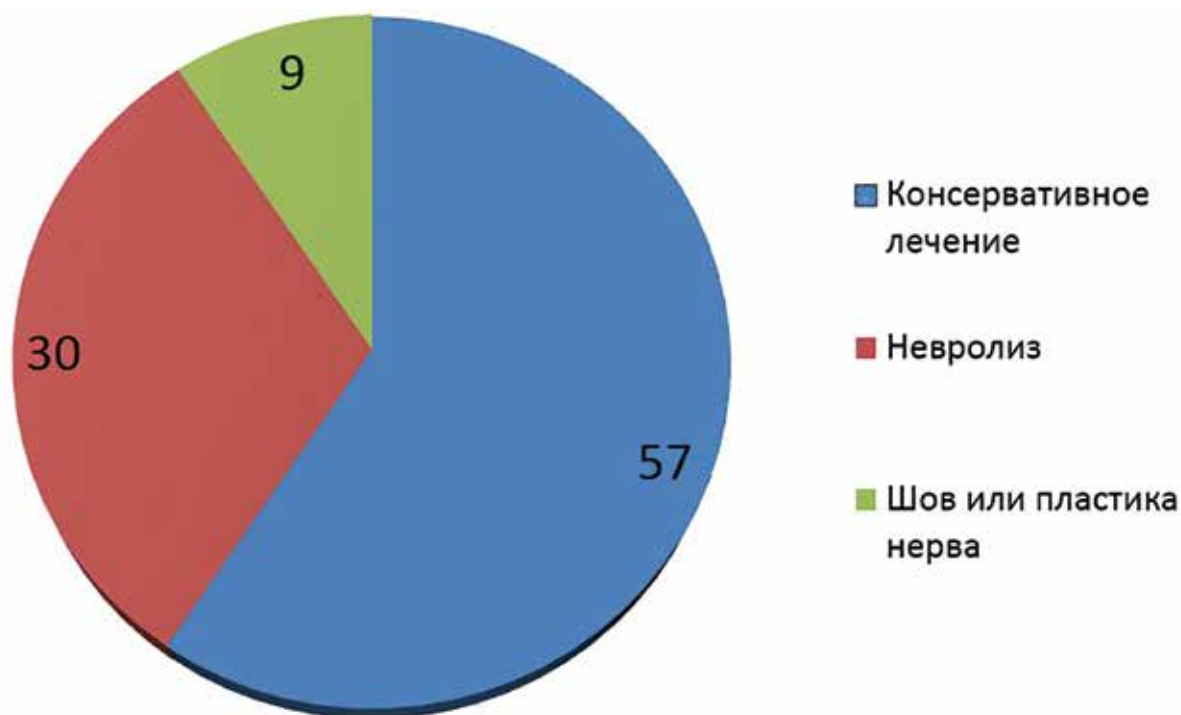


Рис. 12. Способы лечения травматических поражений нервов

При отсутствии данных за нарушение анатомической целостности нервного волокна в 57 (59%) была показана выжидательная тактика с консервативным лечением. При наличии признаков неполного нарушения анатомической целостности нервов, потребовалось оперативное лечение в 39 (41%) случаях (рис. 12).

У 2 пострадавших, которым была выбрана выжидательная тактика с консервативным лечением и на эхограммах прослеживались признаки ушиба нервного волокна ввиду отсутствия положительного эффекта от лечения было выполнено повторное УЗИ, которое выявило картину компрессии

рубцовыми тканями, и было выполнено оперативное лечение.

Мы отметили, что варианты посттравматических изменений нервов, требующие оперативного лечения, не имели строго определенных ультразвуковых признаков.

В частности, на месте локального нарушения внутренней структуры нерва, сопровождающейся выраженным снижением его эхогенности, потерей «кабельного» строения, нечеткостью контуров и увеличением площади поперечного сечения (ППС), может оказаться как типичная краевая или внутривольная неврома, так и участок дегенератив-

но-дистрофических изменений нервного ствола в месте его компрессии или его тракционно-контузионного поражения, что наглядно демонстрирует таблица 5.

На завершающем этапе исследования проводили анализ эффективности ультразвукового метода в дифференциальной диагностике повреждений периферических нервов. Мы сопоставляли данные УЗИ периферических нервов с выявленными изменениями в процессе оперативного вмешательства и результатов консервативного лечения пациентов.

Сравнение результатов УЗИ и окончательных диагнозов позволило определить эффективность метода в дифференциальной диагностике различ-

ных видов травматического повреждения нервных стволов.

Диагностические возможности УЗИ представлены в таблицах 6 и 7.

Сравнительный анализ показал, что ультразвуковое исследование является информативным методом лучевой диагностики и позволяет с высокой точностью выявлять такие формы повреждений нервного волокна как сотрясение и ушиб. Точность метода в оценке нервов без признаков нарушения их анатомической целостности составила 94,6%, чувствительность – 98,2%. Таким образом, на основании данных УЗИ при соответствующих клинико-неврологических данных целесообразно назначать консервативную терапию.

Таблица 5

Точность ультразвуковой диагностики в зависимости от характера повреждения нервного ствола (n=96)

Группа пациентов	Количество	Совпадение	Несовпадение
Сотрясение	3	3	–
Ушиб	54	52	2
Сдавление	30	21	9
Неполное нарушение анатомической целостности	9	2	7

Таблица 6

Эффективность УЗИ в зависимости от характера повреждения нервного ствола

	ИП	ИО	ЛП	ЛО	Точность	Чувствительность	Специфичность
Сотрясение	3	0	0	0	100%	100%	–
Ушиб	52	0	1	1	96,2%	98,1%	–
Сдавление	21	2	6	1	77%	95%	25%
Неполное нарушение анатомической целостности	2	3	3	1	56%	67%	50%

Таблица 7

Диагностическая эффективность УЗИ в зависимости от способа лечения поврежденных периферических нервов.

	ИП	ИО	ЛП	ЛО	Точность	Чувствительность	Специфичность
<u>Консервативное лечение</u> (Ушиб, сотрясение)	55	0	1	1	96,4%	98,2%	–
<u>Хирургическое лечение</u> (Сдавление, неполное нарушение анатомической целостности)	23	5	9	2	71,7%	92%	31,2%

Ультразвуковой метод информативен при УЗИ нервов, сопровождающихся нарушением их анатомической целостности. Точность метода при наличии изменений, требующих активной хирургической тактики 71,7%, чувствительность 92%. Однако УЗИ не позволяет провести дифференциальную диагностику вида травматического повреждения – сдавления нерва или неполного нарушения анатомической целостности с формированием внутривольной или краевой невromы. Так при неполном нарушении анатомической целостности нерва точность ультразвукового метода падает до 56%, чувствительность до 67%, что, вероятно, обусловлено низкой пространственной и контрастной разрешающей способностью линейных датчиков используемых ультразвуковых сканеров.

Выводы:

1. Результаты исследования позволили систематизировать сведения об ультразвуковой семиотике различных форм повреждений периферических нервов после минно-взрывного воздействия.

2. Ультразвуковой метод является ценным инструментом в дифференциальной диагностике травм периферических нервов, требующих хирургического вмешательства и подлежащих консервативному лечению. УЗИ с чувствительностью 92% и точностью 71,7% позволяет выявить повреждение, при которых показано оперативное лечение. Точность метода в оценке экоструктуры нервов без признаков нарушения их анатомической целостности составила 94,6%, чувствительность 98,2%.

3. Ультразвуковое исследование не является эффективной дифференциально-диагностической методикой, способной четко разделить такие формы повреждения нервов, как сдавление и неполное нарушение анатомической целостности нерва. При этих формах повреждений периферических нервов варианты изменений экоструктуры нервов не имеют строго определенных ультразвуковых признаков, что может служить основанием для интраоперационного УЗИ.

Литература

1. Леонов, С.А. Динамика основных показателей автодорожного травматизма в Российской Федерации / С.А. Леонов, Е.В. Огрызко, Т.М. Андреева // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2009. – № 3. – С. 86-91.
2. Макарова, С. И. Лечение переломов проксимального отдела плечевой кости: автореф. дис. ... канд.

мед. наук.: 14.00.22 / Макарова Светлана Ивановна. – Нижний Новгород, 2007. – 19 с.

3. Миронович, Н.И. Общие статистические данные об огнестрельных ранениях периферических нервов / Н.И. Миронович // Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг. – М.: Медгиз, 1952. – Т.20. – С. 31-49.
4. Eser, F. Etiological factors of traumatic peripheral nerve injuries / F. Eser // Neurology India. – 2009. – Vol. 57, № 4. – P. 434-437. DOI: 10.4103/0028-3886.55614.
5. Tang, P. Sonographic evaluation of peripheral nerve injuries following the Wenchuan earthquake / P. Tang, Y. Wang, L. Zhang [et al.] // J. Clin. Ultrasound. – 2012. – Vol. 40, № 1. – P. 7-13.
6. Берснев, В.П. Основные итоги научной деятельности при выполнении отраслевой научно-исследовательской программы по нейрохирургии в 2001-2005 году // Поленовские чтения. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 8-13.
7. Скоромец, А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Руководство для врачей / А.А. Скоромец, Т.А. Скоромец. – СПб.: Политехника, 2000. – 400 с.
8. Шоломов, И.И. Состояние нервно-мышечного аппарата у больных с повреждениями ключицы, костей плечевого пояса и проксимального отдела плеча / И.И. Шоломов, С.И. Киреев, К.К. Левченко [и др.] // Практическая неврология и нейрореабилитация. – 2008. – № 3. – С. 16-18.
9. Горшков, Р.П. Реабилитация больных с повреждением стволов плечевого сплетения (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра. мед. наук.: 14.00.22 / Горшков Роман Петрович. – Саратов, 2009. – 45 с.
10. Панов, Д.Е. Диагностика и тактика лечения больных с повреждениями срединного и локтевого нервов: дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.22 / Панов Дмитрий Евгеньевич. – Москва, 2006. – 146 с.
11. Айтемиров, Ш.М. Высокорастворимая ультрасонография в диагностике и хирургии периферических нервов конечностей (обзор литературы) / Ш.М. Айтемиров, В.Г. Нинель, Г.А. Коршунова [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2015. – № 3. – С. 116-125.
12. Chin, B. Efficient Imaging: Examining the Value of Ultrasound in the Diagnosis of Traumatic Adult Brachial Plexus Injuries / B. Chin, M. Ramji, F. Farrokhyar // Neurosurgery. – 2017. – Vol. 11. – P. 217-224. DOI: 10.1093/neuros/nyx483.
13. Салтыкова, В.Г. Ультразвуковая диагностика состояния периферических нервов (норма, повреждение, заболевания): дис. ... д-ра. мед. наук.: 14.01.13 / Салтыкова Виктория Геннадиевна. – Москва, 2011. – 397 с.

14. Команцев, В.Н. Методические основы клинической ЭНМГ, руководство для врачей / В.Н. Команцев. – Санкт-Петербург, 2006. – 362 с.
15. Domomkundwar, S. Ultrasound and EMG–NCV study (electromyography and nerve conduction velocity) correlation in diagnosis of nerve pathologies / S. Domkundwar, G. Autkar, S. Khadilkar [et al.] // J. Ultrasound. – 2017. – Vol. 20, № 2. – P. 111-122. DOI: 10.1007/s40477-016-0232-3.
16. Trescot, A.M. Peripheral Nerve Entrapments / A.M. Trescot. – Switzerland: Springer, 2016. – 902 p. DOI: 10.1007/978-3-319-27482-9/.
17. Айтемиров, Ш.М. Интраоперационная нейровизуализация в хирургическом лечении пациентов с повреждениями периферических нервов конечностей / Ш.М. Айтемиров, В.Г. Нинель, Г.А. Коршунова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 178-183.
18. Pedro, M. Intraoperative high-resolution ultrasound and contrast-enhanced ultrasound of peripheral nerve tumors and tumorlike lesions / M. Pedro, G. Antoniadis, A. Scheuerle [et al.] // Neurosurg. Focus. – 2015. – Vol. 39, № 3. – P. 1237-1243. DOI:10.3171/2015.6.FOCUS15218.
19. Бадалян, Л.О. Клиническая ЭНМГ / Л.О. Бадалян, И.А. Скворцов. – М.: Медицина, 1986. – 368 с.
20. Гехт, Б.М. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний / Б.М. Гехт, Л.Ф. Касаткина, М.И. Самойлов. – Таганрог, 1997. – 369 с.
21. Древаль, О.Н. Клинические рекомендации по диагностике и хирургическому лечению повреждений и заболеваний периферической нервной системы. / О.Н. Древаль, А.В. Кузнецов, Р.С. Джинджихадзе, В.Л. Пучков, В.П. Берснев // Ассоциация нейрохирургов России. – Москва, 2015. – 34 с.
22. Малецкий, Э.Ю. Возможности ультразвукового исследования при диагностике туннельных невропатий верхней конечности: дис. ... канд. мед. наук.: 14.01.13 / Малецкий Эдуард Юрьевич. – Санкт-Петербург, 2017. – 168 с.
23. Миронов, С.П. Ультразвуковое исследование плечевого сплетения (первый в России опыт 335 визуализаций) / С.П. Миронов, Н.Ю. Матвеева, Н.А. Еськин [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им.Н.Н. Приорова. – 2008. – № 4. – С. 23-28.
24. Наумова, Е.С. Количественные сонографические характеристики периферических нервов у здоровых людей / Е.С. Наумова, С.С. Никитин, Д.С. Дружинин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 55–61.
25. Салтыкова, В.Г. Роль ультразвукового исследования при планировании объема пластики периферических нервов / В.Г. Салтыкова, И.О. Голубев, М.В. Меркулов [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2012. – № 4. – С. 62-68. 134
26. Aggarwal, A. Comparison of Different Sequences of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography with Nerve Conduction Studies in Peripheral Neuropathies / A. Aggarwal, D. Srivastava, M. Jana [et al.] // World Neurosurg. – 2017. Vol. 108. – P. 185-200. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.08.054.
27. Peer, S. High Resolution Sonography of the Peripheral Nervous System / S. Peer, G. Bodner. – Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2008. – 207 p.
28. Wijntjes, J.; Borchert, A.; van Alfen, N. Nerve Ultrasound in Traumatic and Iatrogenic Peripheral Nerve Injury. Diagnostics 2021, 11, 30. DOI: 10.3390/diagnostics11010030.

Контакты авторов:*Дубровских С.Н.**e-mail: chernekhovskaya@mail.ru***Конфликт интересов:** отсутствует

Колеватова Л.А.¹, Алехнович А.В.², Гуляев Н.И.², Прохорчик А.А.², Эуро Л.Л.³
**СНИЖЕНИЕ НАД⁺-МЕТАБОЛИТОВ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ СИСТЕМНОГО
НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА И ИНДИКАТОР ВОЗМОЖНОГО
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

¹ООО «НТЦ «Курс», Московская обл., г.о. Истра

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий - Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневецкого» Министерства обороны Российской Федерации, Московская область, г. Красногорск

³Университет Хельсинки, Медицинский факультет, Хельсинки, Финляндия

Аннотация. Целью исследования явилось изучение изменения концентрации окисленной и восстановленной форм никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺ и НАД(Н)), никотинамидадениндину-клеотидфосфата (НАДФ⁺ и НАДФ(Н)), а также их соотношения и взаимосвязи с клиническими и биохимическими параметрами у больных с проявлениями миопатического синдрома в остром периоде новой коронавирусной инфекции различной степени тяжести, с последующей разработкой методов коррекции.

Проанализированы изменения концентрации НАД⁺, НАД(Н), НАДФ⁺, НАДФ(Н), их взаимоотношение между собой и клиническими и биохимическими параметрами у больных острой фазы новой коронавирусной инфекции COVID-19 среднетяжелого, тяжелого, крайне тяжелого течения, с симптомами мышечной слабости, используя оригинальный метод NADMED. Корреляционный и сравнительный анализ выполнен с использованием программы GraphPad и STATISTICA 13.0.

Впервые показано снижение НАД⁺-метаболитов в остром периоде новой коронавирусной инфекции, что открывает перспективы разработки методов лечения больных в активной фазе прекурсорами НАД⁺-метаболитов.

Ключевые слова: COVID-19, НАД⁺, НАД(Н), НАДФ⁺, НАДФ(Н), анализ НАД⁺-метаболитов в крови, биохимические изменения крови при НКВИ, мышечная слабость.

Kolevatova L.A.¹, Alekhnovich A.V.², Gulyaev N.I.², Prokhorchik A.A.², Euro L.L.³
**DECREASE OF NAD⁺-METABOLITES IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH THE
ACUTE PHASE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION AS AN INDICATOR OF
SYSTEMIC OF ENERGY METABOLISM DISORDER AND AN INDICATOR OF
POSSIBLE THERAPEUTIC EFFECT**

¹Limited Liability Company "STC "Course",

²Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of High Medical Technologies - Central Military Clinical Hospital named after A.A.Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation,

³University of Helsinki, Faculty of Medicine, Helsinki, Finland

Abstract. The aims of the study were to monitor changes of NAD⁺, NADH, NADP⁺ and NADPH levels in patients with acute SARS-CoV-2 infection accompanied with manifestations of myopathic syndrome and to analyze correlation with other clinical and biochemical parameters as a ground for development of new treatments.

Concentrations of NAD⁺, NADH, NADP⁺ and NADPH were measured in the blood of patients with acute SARS-CoV-2 of varying severity using proprietary NADMED methodology. Standard biochemical and clinical parameters were measured separately. Correlation and comparative analysis of obtained data was performed using GraphPad software.

We demonstrated for the first time that acute coronavirus infection is causing decrease of systemic levels of NAD⁺-metabolites. Our findings suggest supplementation with NAD-precursors as treatment option of patients in acute phase of coronavirus infection.

Keywords: COVID-19, NAD⁺, NAD(H), NADP⁺, NADP(H), analysis of NAD⁺-metabolites in the blood, biochemical changes in the blood during Covid-19, muscle weakness.

Введение

Изучение механизмов патогенеза новой коронавирусной инфекции (НКВИ) представляется актуальной задачей ввиду многообразия клинических проявлений заболевания с неблагоприятным прогнозом у ряда больных [1]. Новые препараты для

лечения данной патологии, предлагающиеся не off-label, как зачастую было в начале пандемии, а на основе изучения их влияния на основные звенья патогенеза, представляются предпочтительными в плане эффективности терапии и соблюдения профиля безопасности лечения пациентов с НКВИ [2-5].

По мере изучения НКВИ описаны проявления мышечной слабости как отдельного симптома острой стадии, который может сохраняться длительно в периоде реконвалесценции [6]. Мышцы содержат рецепторы к ангиотензин-превращающему ферменту 2 (АПФ2) [7], то есть проявления мышечной слабости могут являться не только следствием системной гипоксии вследствие поражения легких и нарушения кровоснабжения на фоне эндотелиальной дисфункции, но и самостоятельным проявлением болезни как результат прямого вирусного воздействия, или иммунокомплексного повреждения [8].

Weng L. et al (2021) показали, что частота различных мышечных симптомов в остром периоде НКВИ достигала 50-90% и коррелировала с тяжестью заболевания и выраженностью лихорадочной реакции [9]. Однако, в случае НКВИ симптомы не всегда регрессируют по мере выздоровления. По данным различных авторов, они сохраняются у 12-60% пациентов в сроки 1-2 месяца после излечения [10-12].

Миопатический синдром, который включает прогрессирующую мышечную слабость, снижение тонуса скелетной мускулатуры и переносимости физических нагрузок вне острой фазы заболевания был описан ранее при синдроме хронической усталости (СХУ)/миалгическом энцефаломиелите. Исследователями показана роль изменений концентрации и соотношения метаболитов НАД⁺/НАД(Н), НАДФ⁺/НАДФ(Н) в его патогенезе [13].

В норме концентрация метаболитов отражает текущее совокупное состояние взаимодействия генома и среды. В состоянии болезни на эти показатели влияют дополнительные факторы – инфекционный агент, возраст и др. В работе R.K. Naviaux et al, (2016) показана универсальность метаболических изменений, отражающих состояние окислительно-восстановительных процессов, в ответ на действие различных повреждающих факторов у больных СХУ [14].

НАД⁺ необходим для внутриклеточной продукции АТФ, являясь донором и акцептором электронов и протонов в окислительно-восстановительных реакциях в цепи переноса электронов (ЦПЭ), а также в различных катаболических и анаболических реакциях, являясь коферментом и кофактором различных ферментов. Позднее была показана его роль в процессах репликации и репарации ДНК, в качестве донора АДФ-рибозы в реакции поли-АДФ-рибозилирования гистонов ферментом

поли(АДФ-рибоза)-полимеразой (ПАРП-1), пост-трансляционной модификации белков [15], а также значимость концентрации НАД⁺ для активности сиртуинов – ферментов, которые используют его с целью деацетилирования протеинов [16].

Дальнейшие исследования показали роль НАД⁺ в качестве внеклеточной сигнальной молекулы, участвующей в обмене информацией между клетками [17,18], а также в модификации иммунного ответа [19,20].

НАДФ⁺ участвует в митохондриальном окислении, выполняет пластическую и дезинтоксикационную функции [15, 21-23]. Отношение НАД⁺/НАД(Н) является важной частью окислительно-восстановительного состояния и оказывает влияние на активность ряда ферментов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК). Снижение этого соотношения является характерным для процесса старения клетки, будучи связанным как с репликацией, так и с митохондриальной дисфункцией [24].

Таким образом, достаточная концентрация НАД⁺ в клетке является ключевым фактором ее нормального функционирования. Из всех вышеперечисленных процессов НАД⁺ расходуется на репарацию ДНК [25] и синтез белка, но не на синтез АТФ. Поэтому в условиях острого инфекционного заболевания, когда происходит активация деления клеток и увеличение синтеза антител, потребление данного субстрата резко возрастает. Соответственно, при снижении его концентрации неизбежно происходит нарушение иммунометаболизма и развитие неадекватного иммунного и воспалительного ответа.

В ряде исследований продемонстрировано снижение концентрации НАД⁺-метаболитов при сахарном диабете [26], сердечной недостаточности [27], а также с возрастом, у курильщиков [28], у больных герпетической инфекцией и ВИЧ [29,30].

Ранними исследованиями в Италии и Китае показано, что наиболее подвержены заболеванию НКВИ пациенты мужского пола, пожилые, а также люди, страдающие сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [31,32]. Позднее в китайском мета-анализе подтверждено, что гипертоническая болезнь и другие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хроническая бронхолегочная патология в анамнезе были наиболее частыми фоновыми заболеваниями, влиявшими на тяжесть течения НКВИ [33].

С учетом вышесказанного, изучение изменений концентрации НАД⁺-метаболитов и выявление де-

фицита субстратов, необходимых для нормального иммунного ответа и адекватной воспалительной реакции, в зависимости от возраста и наличия сопутствующих заболеваний, в условиях патологического процесса НКВИ, может помочь нам понять патогенез, предсказать тяжесть течения заболевания, выявить возможные пути лечебного воздействия.

Мы не встретили в доступной литературе данных об изменениях клеточного энергетического метаболизма и их связи с выраженностью миопатии в остром периоде НКВИ.

Цели нашей работы – изучение изменения концентрации НАД⁺ и НАД(Н), НАДФ⁺ и НАДФ(Н), а также их соотношения и взаимосвязи с клиническими и биохимическими параметрами у больных с проявлениями миопатического синдрома в остром периоде НКВИ, с последующей разработкой методов коррекции.

Материал и методы

В период с 01 по 16 апреля 2021 года в функциональном подразделении ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России по борьбе с НКВИ находились на стационарном лечении 64 пациента, из которых были отобраны 14 больных с симптомами мышечной слабости различной степени выраженности. Диагноз COVID-19 был установлен на основании Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Вер-

сия 10 (утверждена Минздравом России 08 февраля 2021 г.) [39].

В терапевтических отделениях были отобраны 2 пациента, мужчины, 79 и 65 лет, с симптомами мышечной слабости, переведенных после получения отрицательного ПЦР-теста, и 2 больных с морфологически подтвержденным хроническим миокардитом (мужчины 47 и 48 лет).

Из 14 пациентов инфекционного отделения 8 (57,2%) мужчин и 6 (42,8%) женщин, средний возраст 54,8±13,7 лет. Комплексное обследование пациентов включало: опрос жалоб, сбор анамнеза болезни, жизни, изучение физикальных данных, далее в динамике – КТ ОГК, мониторинг лабораторных показателей: общий анализ крови, креатинин, креатинфосфокиназа (КФК), ферритин, тропонин и др. Исход: выписка из стационара или летальный исход.

Длительность заболевания до момента забора крови на анализ составила 10±5сут.

Медиана лихорадочного периода составляла 7,5 (5-10) суток. Температура тела – 37,9±0,69°С.

Соотношение тяжести течения заболевания и объема поражения легочной ткани представлены в табл.1.

Выраженность дыхательной недостаточности составляла: ДН 0 – у 9 пациентов (64%), ДН 1 – у 2 (14%) и ДН 2 – у 3 (21%).

Тяжесть течения НКВИ и основные сопутствующие заболевания представлены в табл. 2.

Таблица 1

Соотношение тяжести заболевания и степени поражения легких

Тяжесть	КТ			
	I	II	III	IV
Среднетяжелое течение	6 (43%)	3 (21%)	-	-
Тяжелое течение	-	1(7%)	-	1(7%)
Крайне тяжелое течение	-	-	1(7%)	2(14%) (умерли)

Таблица 2

Тяжесть заболевания и сопутствующая патология

	ИБС	ГБ	СД	ЖКТ	Ожирение	РА	анемия
Среднетяжелое	-	3	1	4	1	-	1
Тяжелое	-	1	1	1	1	-	1
Крайне тяжелое	2	3	1		2	1	1

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь, СД- сахарный диабет 2 типа, ЖКТ – заболевания желудочно-кишечного тракта, РА – ревматоидный артрит

У одного пациента (7%) имела место ХБП 4 стадии (СКФ 27 мл/мин/1,73м²).

Количество лейкоцитов исходно составляло 5,26±1,6 тысяч, медиана 5 тыс. (4,4-6,0) в 1 мкл. Значения ферритина при поступлении 279,3±148 мкм/л, в динамике 363±232 мкмоль/л.

Выраженность мышечной слабости у пациентов с НКВИ определялась по оригинальной шкале:

1 степень – больной отмечает субъективно слабость, самостоятельно ходит по коридору, может медленно подняться на 1 этаж – 8 (58%) больных;

2 степень – выходит в коридор, проходит расстояние до 30 м – 3 (21%);

3 степень – может передвигаться в пределах палаты, в основном находится в пределах в постели – 2 (14%);

4 степень – слабость ограничивает пациента в пределах постели. Встать около кровати может только с усилием и поддержкой – 1 (7%) пациент.

Исходы заболевания: 12 (86%) больных выписаны с улучшением, 2 (14%) больных умерли (причина смерти в одном случае – острая сердечная недостаточность на фоне выраженной интоксикации, в другом случае – прогрессирующая дыхательная недостаточность на фоне тотального поражения легких).

У всех пациентов на момент исследования уровни КФК и тропонина I находились в пределах референсных значений.

Кровь на анализ НАД⁺/НАДФ забиралась в ЭД-ТА-пробирки, экспонировалась 24 часа при температуре 80С. После этого образцы были заморожены, экстракция проводилась из замороженных образцов. Анализ НАД⁺ проводился с использованием патентованного метода НАД⁺мед (www.nadmed.fi) в Университете Хельсинки. Метод представляет собой вариант циклического энзиматического анализа с калориметрической детекцией.

Контрольная группа состояла из 48 доноров Красного Креста службы переливания крови Финской Республики, соответствующих по возрасту (50-60 лет). Образцы крови доноров забирались в момент донации крови.

Данные, полученные у пациентов с симптомами мышечной слабости на фоне течения НКВИ, представлены в табл. 3.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 13.0 и GraphPad Prism Version 8. Категориальные переменные выражались в виде частот и процентов, а непрерывные переменные с нормальным распределением данных в виде среднего (М) и

Таблица 3

Показатели НАД⁺, НАД(Н), НАДФ⁺, НАДФ(Н), их соотношений

НАД ⁺ , uM	НАД ⁺ (Н), uM	НАД ⁺ /НАД(Н)	НАДФ ⁺ , uM	НАДФ(Н), uM	НАДФ ⁺ / НАДФ(Н)
15,96	0,36	43,72	3,88	2,49	1,56
15,93	0,38	41,54	4,48	2,29	1,95
20,10	1,20	16,80	4,83	3,49	1,39
14,56	0,65	22,35	6,04	1,12	5,38
13,50	0,61	21,97	6,01	2,16	2,79
14,59	0,85	17,26	7,74	0,60	12,97
16,98	0,39	43,25	9,53	1,39	6,83
23,49	1,02	23,00	6,02	3,00	2,00
16,49	0,95	17,41	6,71	0,47	14,24
22,49	1,09	20,72	11,34	0,36	31,62
15,96	0,47	34,20	8,31	0,05	163,70
18,04	1,13	15,94	7,54	0,41	18,18
23,14	0,70	33,18	10,15	0,18	57,44
12,44	1,27	9,79	8,80	0,11	82,48
17,36	0,89	19,47	9,46	0,20	46,19
15,62	1,05	14,89	8,61	0,33	26,02

стандартного отклонения (m). Для сравнений количественных показателей применяли медианы значений (Me) и межквартильные интервалы ($Q25;Q75$). Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$. С целью выявления силы и направления связи между анализируемыми признаками был применен корреляционный анализ. Корреляция оценивалась на основе трёх признаков: силы, направления и статистической значимости связи. При этом в качестве показателей оценки были взяты коэффициенты корреляции r Пирсона и R Спирмена, а также уровень их значимости p . По критерию силы связь считалась слабой тогда, когда коэффициент корреляции имел значение менее 0,3; умеренной – при значении в пределах от 0,3 до 0,7; сильной – при значении, равном 0,7 и большем.

Результаты

У всех больных НКВИ, независимо от тяжести заболевания и выраженности симптомов, отмечено статистически значимое снижение активности $НАД^+$, $НАД^+(Н)$, при этом отношение $НАД^+/НАД(Н)$ не отличалось от контроля (рис.1).

Показатели $НАДФ^+$ также были значимо снижены, при этом показатели $НАДФ(Н)$ оставались практически неизменными, а соотношение $НАДФ^+/НАДФ(Н)$ было выше, чем в контрольной группе. Однако, различия не достигали статистической значимости (рис. 2).

При оценке корреляционных связей в опытной группе были выявлены зависимости тяжести заболевания с объемом поражения легких (по данным КТ) ($p < 0,001$; $R = 0,808$), с проявлениями дыхательной недостаточности ($p = 0,001$; $R = 0,834$), наличием ожирения ($p = 0,036$; $R = 0,54$) и длительностью забо-

левания ($p = 0,036$; $R = 0,53$). Уровень $НАД(Н)$ коррелировал с числом лейкоцитов крови ($r = -0,554$; $p = 0,026$), а уровень $НАД^+$ – с уровнем ферритина ($r = -0,643$; $p = 0,013$) (рис.3).

Выявлены достоверные корреляционные связи сывороточного уровня $НАД^+$ и ожирения ($R = -0,532$; $p = 0,037$), наличия гипертонической болезни и уровня $НАДФ(Н)$ ($R = -0,56$; $p = 0,032$) и $НАДФ^+$ ($R = 0,53$; $p = 0,042$).

Особого внимания заслуживает отрицательная корреляция выраженности мышечной слабости с уровнем $НАД^+$ ($R = -0,485$; $p = 0,042$) и $НАД(Н)$ ($R = -0,460$; $p = 0,05$) достигающей статистической значимости при включении в анализ больных с сердечными заболеваниями без миопатических проявлений, а также тенденция к зависимости от продолжительности болезни ($R = 0,443$; $p = 0,087$) (рис. 4).

Однако, начиная со 2-й степени мышечной слабости, не отмечено четкой корреляционной связи с тяжестью заболевания (рис. 5).

Обсуждение

Проявления миопатического синдрома в той или иной степени характерны для многих заболеваний, но чаще всего они не находятся в фокусе внимания исследователей. Мы обратили внимание на выраженность данной симптоматики у больных НКВИ, а также ее несоответствие тяжести заболевания, и попытались исследовать причины этого синдрома с точки зрения процессов клеточного метаболизма, взаимосвязи с клиническими и биохимическими данными.

Мы впервые показали изменения показателей, отражающих процессы энергетического обмена в острой фазе НКВИ.

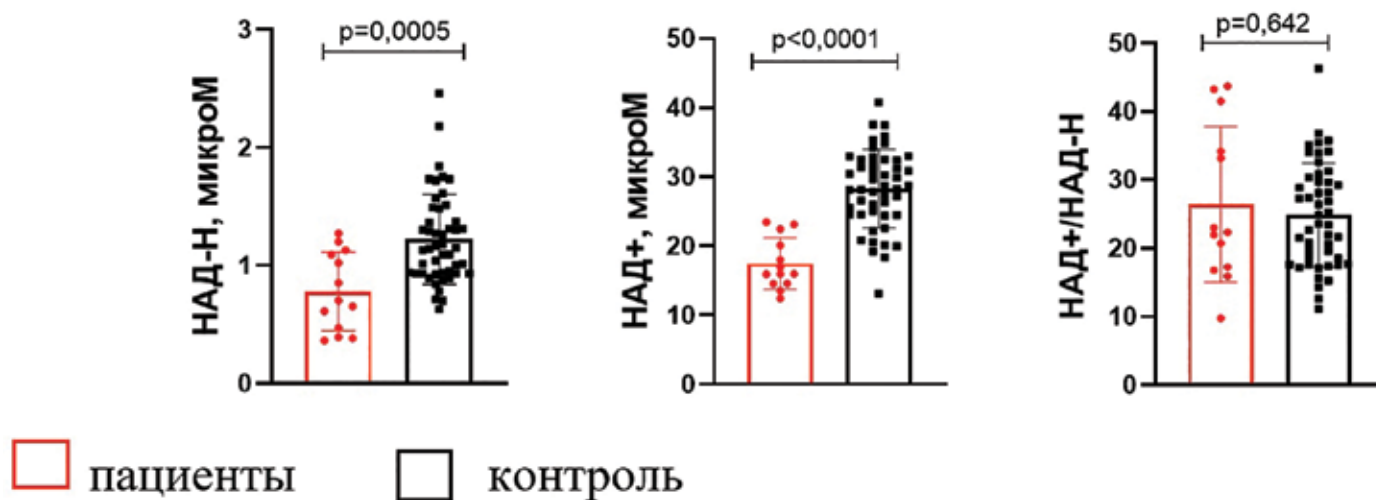


Рис. 1. Характеристика уровня $НАД^+$, $НАД(Н)$ и $НАД^+/НАД(Н)$

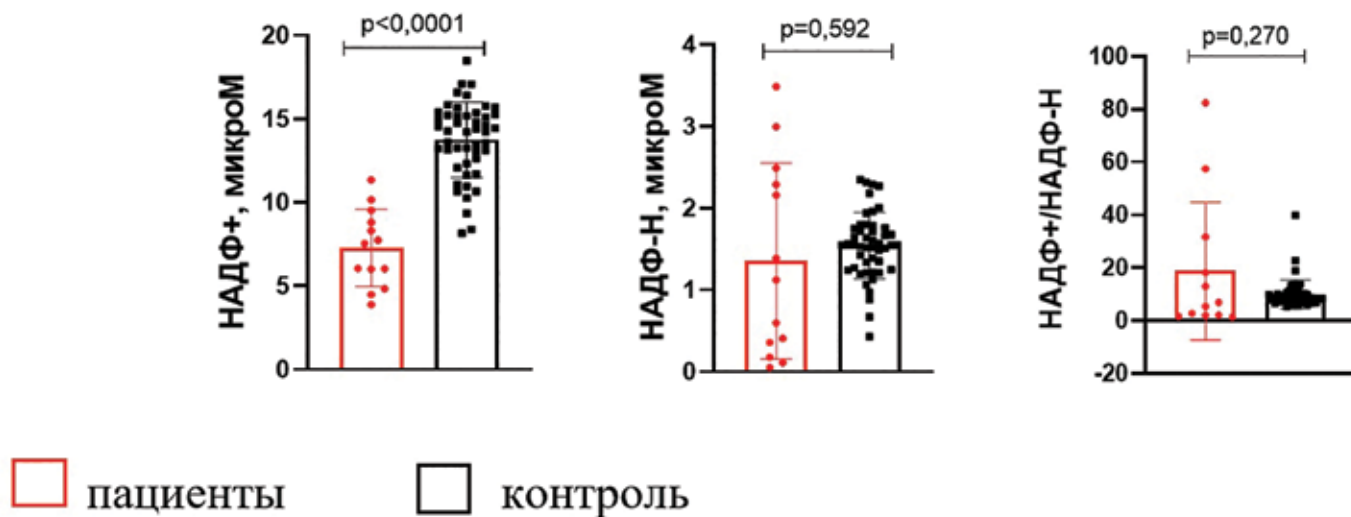


Рис. 2. Характеристика уровня НАДФ⁺, НАДФ(Н) и НАДФ⁺/НАДФ(Н)

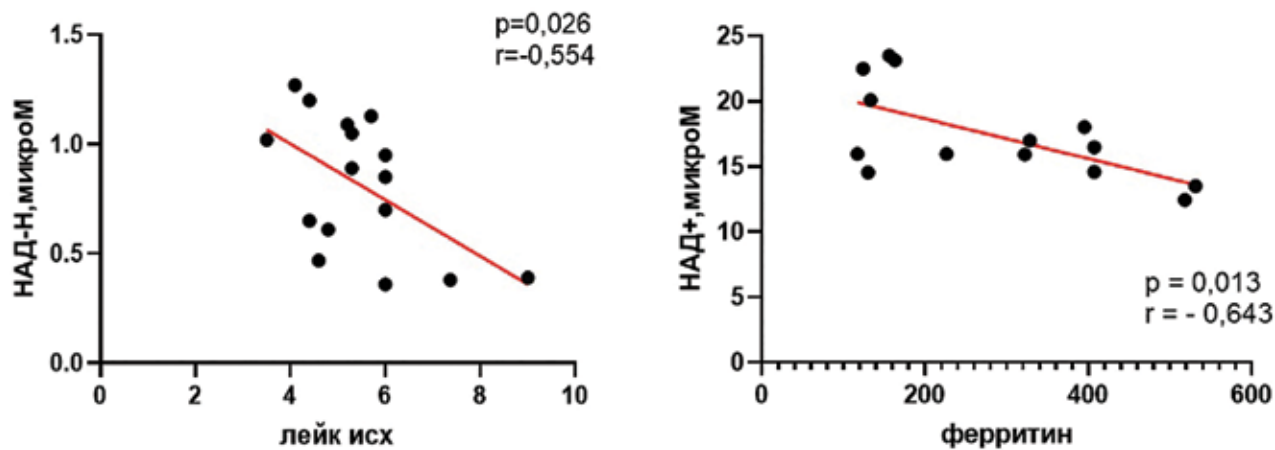


Рис. 3. Зависимость уровня лейкоцитов и уровня НАД(Н), НАД⁺ и ферритина

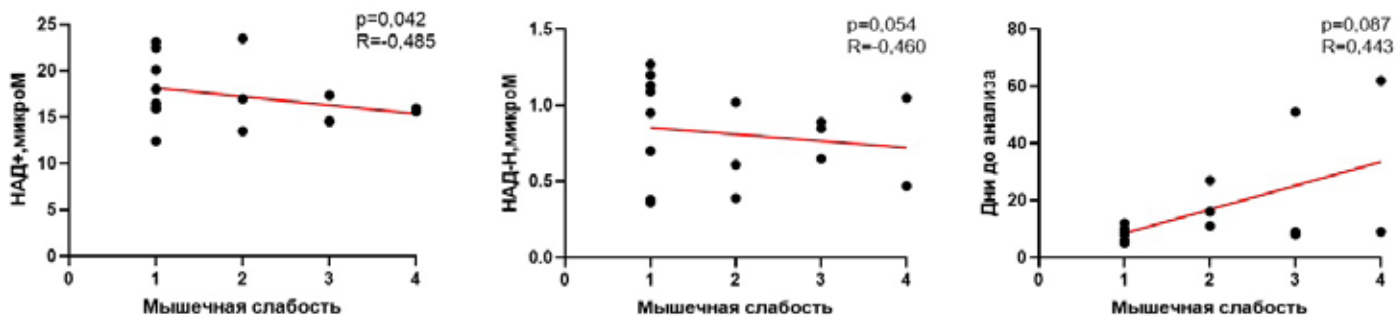


Рис. 4. Связь мышечной слабости, сывороточного содержания НАД⁺ и НАД(Н), продолжительности болезни до момента забора крови

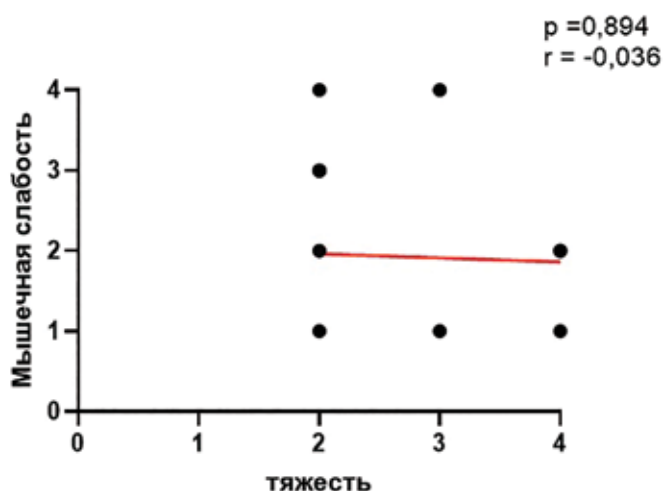


Рис. 5. Отсутствие зависимости мышечной слабости от тяжести заболевания

Выявлено снижение НАД^+ на 27% и НАДФ^+ на 40% в сравнении с контролем. НАД^+ является источником всех форм НАД^+ -метаболитов, поэтому логично, что наблюдается снижение концентрации как окисленной, так и восстановленной форм. Кроме того, доступность НАД^+ определяет функциональную активность НАДФ^+ .

Наши наблюдения подтверждают гипотезу, что при НКВИ активируются белки, потребляющие НАД^+ [34], его пул уменьшается, что приводит к значимому нарушению продукции энергии, причем чем более выражена воспалительная реакция (что отражает уровень ферритина, количество лейкоцитов), тем ниже уровень НАД^+ и НАД(Н) .

Очевидно, что для успешной репликации вирусу необходимо «обойти» защитные механизмы клетки. Потеря НАД^+ значимо влияет на проявление противовирусной защиты. Сходные данные получены в отношении вируса простого герпеса, вируса иммунодефицита человека, а также для коронавируса (SARS-CoV2) [29,34–36], причем коронавирус действует как на процессы синтеза, так и на процессы утилизации НАД^+ . В ответ на внедрение вируса происходит снижение процесса транскрипции генов, кодирующих пути синтеза НАД^+ , в результате синтез НАД^+ из витамина В3 и триптофана снижается, и остается доступным путь синтеза из никотинамида и никотинамидрибозида [34].

Исходя из этого, потенциально наибольшего терапевтического эффекта можно ожидать при введении в организм никотинамида, который будет немедленно утилизироваться на активность ПАРП и другие процессы [16,34,37].

Согласно нашим данным, снижение концентрации НАД^+ и НАД(Н) не сопровождается изменением их соотношения ($\text{НАД}^+/\text{НАД(Н)}$), что, вероятно, свидетельствует о сохранности физиологических функций ферментов, и устранение дефицита субстратов должно приводить к быстрому восстановлению их функциональной активности.

НАДФ^+ синтезируется из НАД^+ , соответственно, его концентрация также должна снижаться. Такие данные отражены в работе Ch. Brenner (2020) [34]. Тем не менее, мы не наблюдаем сходного снижения НАДФ(Н) – его концентрация снижается незначительно в сравнении с контролем. Для инфекционного процесса характерно повышение синтеза НАДФ(Н) , так как это необходимо для запуска процессов противинфекционной защиты. Это является положительным сигналом, несмотря на снижение НАД^+ -пула.

На нашей небольшой группе мы также выявили корреляцию снижения уровня НАД^+ и ожирения, а также уровня НАДФ(Н) и гипертонической болезни, что может объяснять более тяжелое течение НКВИ при данной патологии.

Другое интересное наблюдение – в регистре «АКТИВ SARSCoV-2» показано появление «новых» случаев заболевания артериальной гипертензией (5,6%) и ИБС (6,4%) в течение 3 и 6 мес. наблюдения после перенесенного COVID-19 [38]. С учетом данных литературы о снижении концентрации НАД^+ -метаболитов при этих заболеваниях и полученных нами данных у больных в остром периоде НКВИ, можно высказать предположение о вкладе дефицита НАД^+ -метаболитов в патогенез развития данной патологии у переболевших.

По нашим данным, мышечная слабость тесно коррелирует с содержанием НАД^+ , хотя это и не позволяет однозначно высказаться о том, что концентрация НАД^+ снижается только избирательно в скелетных мышцах. Мы измеряли системную концентрацию метаболитов, находящихся в динамическом равновесии в плазме крови и их концентрация может несколько отличаться в различных тканях [39], что может отражать доминирование в клинической картине проявлений патологии в различных органах и системах – нервной / мышечной / миокарде / ЖКТ и т.д.

При этом наши данные согласуются с более ранними исследованиями других нозологических форм, в которых показано снижение резервной ёмкости митохондрий для продукции энергии [40–42]. Полученные данные о снижении метаболитов,

необходимых для синтеза АТФ, объясняют появление миопатического синдрома, который, наряду с различными проявлениями энцефалопатии, может рассматриваться в качестве клинического индикатора дефицита субстратов, необходимых для процессов энергосинтеза.

Интересно, что ни у одного из пациентов, даже в случае тяжелого течения болезни, не отмечено повышения активности КФК, что говорит об отсутствии повреждения мышц, но при этом они были лишены возможности нормального функционирования.

В нашем исследовании отчетливо прослеживается несоответствие выраженности мышечного синдрома и тяжести болезни, но выявлена обратная корреляция с уровнем НАД⁺ и НАД(Н), которые также снижались при нарастании уровня ферритина и лейкоцитов. То есть можно предположить, что не тяжесть клинических проявлений, а именно сила и адекватность воспалительного ответа связаны с миопатическими проявлениями.

Таким образом, необходимо дальнейшего изучения показателей митохондриальной дисфункции в клинических исследованиях с целью поиска возможностей коррекции нарушения энергетического обмена в лечении больных с явлениями миопатии. Также необходимо проведение исследования терапевтического эффекта при включении препаратов никотинамида при лечении больных НКВИ.

Выводы:

В острой фазе НКВИ имеется снижение концентрации НАД⁺ и НАДФ⁺, что приводит к недостаточной внутриклеточной активности цикла трикарбоновых кислот и, следовательно, снижению энергетического потенциала клеток. Низкие концентрации НАД⁺ и НАД(Н) не сопровождаются изменением их соотношения (НАД⁺/НАД(Н)), что указывает на сохранность физиологических функций ферментов и наличие потенциала восстановления функциональной активности клеток при устранении дефицита НАД⁺ и НАДФ⁺;

Формирование дефицита НАД⁺ и его метаболитов на фоне НКВИ может объяснять появление новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний в восстановительном периоде, а усугубление исходного дефицита НАД⁺/НАДФ⁺ у больных с неблагоприятным коморбидным фоном (ожирение, сердечно-сосудистые и другие хронические заболевания) – более тяжелое течение COVID-19. Выраженность дефицита НАД⁺ в отдельных органах и системах может являться субстратом формирования доминирования в клинической картине

отдельных синдромов – системной миопатии скелетной мускулатуры, сердечно-сосудистых, неврологических, когнитивных расстройств и т.д.

Проявления мышечной слабости коррелирует с выраженностью дефицита НАД⁺, что предполагает выбор пути коррекции данного симптома.

Проявления мышечной слабости не зависят от тяжести заболевания, что требует дальнейшего изучения причин данного симптома.

Целесообразно проведение дополнительного исследования эффективности терапии при добавлении прекурсоров НАД⁺ в лечение и реабилитации больных COVID-19.

Литература

1. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики (Росстат). URL: <https://rosstat.gov.ru>; расчеты автора.
2. Абушинов В.В., Есипов А.В., Алехнович А.В. Новые требования к внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности: пути и инструменты их реализации в многопрофильном стационаре (сообщение второе). *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2021. Т. 4, № 2.С. 64-71. DOI 10.34852/GM3CVKG.2021.68.75.011. – EDN YFWEMX.
3. Максимов И.Б., Есипов А.В., Абушинов В.В. О содержании и организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности / Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи. 2013. № 5. С. 12.
4. Абушинов В.В., Есипов А.В. К вопросу применения процессного подхода к управлению основной деятельностью медицинской организации / Менеджер здравоохранения. 2017. № 2. С. 14-21.
5. Есипов А.В., Брескина Т.Н., Габуния Н.Ю., Столярова А.Н., Казакова Т.В. Методические подходы к разработке стандартных операционных процедур в практике работы многопрофильного стационара / Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338. № 6. С. 20-24.
6. Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л., Лиля А.М., Алексеева Л.И., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., Нестеренко В.А. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):255-262. doi.org/10.47360/1995-4484-2021-255-262
7. Harmer D., Gilbert M., Borman R., Clark K. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 2002;532(1-2):107-110. doi:10.1016/s0014-5793(02)03640-2
8. Jin M., Tong Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1618-1620. doi:10.3201/eid2607.200445
9. Weng L., Su X., Wang X. Pain Symptoms in Patients with Coronavirus Disease (COVID-19): A Literature Review. *J. Pain Res*. 2021;Volume 14:147-159. doi:10.2147/jpr.s269206

10. Kemp H., Corner E., Colvin L. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br. J. Anaesth.* 2020;125(4):436-440. doi:10.1016/j.bja.2020.05.021
11. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603. doi:10.1001/jama.2020.12603
12. Halpin S., McIvor C., Whyatt G. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2020;93(2):1013-1022. doi:10.1002/jmv.26368
13. Myhill S., Booth N. E., & McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *International journal of clinical and experimental medicine.* 2009; 2(1)
14. Naviaux R., Naviaux J., Li K. et al. Metabolic features of chronic fatigue syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2016;113(37). doi:10.1073/pnas.1607571113
15. Нилов Д., Пушкарев С., Гущина И., Манасарян Г., Кирсанов К., Швядас В. Моделирование фермент-субстратных комплексов поли(ADP-рибозо)полимеразы 1 человека. *Биохимия.* 2020;1(85):116-125. doi:10.31857/s0320972520010091
16. Jacobs J., Coyne C., Mechanisms of MAVS Regulation at the Mitochondrial Membrane. *J. Mol. Biol.* 2013;425(24):5009-5019. doi:10.1016/j.jmb.2013.10.007
17. Billington R., Bruzzone S., De Flora A. et al. Emerging Functions of Extracellular Pyridine Nucleotides. *Molecular Medicine.* 2006;12(11-12):324-327. doi:10.2119/2006-00075.billington
18. Koch-Nolte F., Fischer S., Haag F., Ziegler M. Compartmentation of NAD⁺-dependent signalling. *FEBS Lett.* 2011;585(11):1651-1656. doi:10.1016/j.febslet.2011.03.045
19. Audrito V., Messana V., Brandimarte L., Deaglio S. The Extracellular NADome Modulates Immune Responses. *Front Immunol.* 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.704779
20. Navarro M., Gómez de las Heras M., Mittelbrunn M. Nicotinamide adenine dinucleotide metabolism in the immune response, autoimmunity and inflammation. *Br. J. Pharmacol.* 2021;179(9):1839-1856. doi:10.1111/bph.15477
21. Ying W. NAD⁺/NADH and NADP⁺/NADPH in Cellular Functions and Cell Death: Regulation and Biological Consequences. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2008;10(2):179-206. doi:10.1089/ars.2007.1672
22. Xiao W, Wang R, Handy D, Loscalzo J. NAD(H) and NADP(H) Redox Couples and Cellular Energy Metabolism. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2018;28(3):251-272. doi:10.1089/ars.2017.7216
23. Bradshaw P. Cytoplasmic and Mitochondrial NADPH-Coupled Redox Systems in the Regulation of Aging. *Nutrients.* 2019;11(3):504. doi:10.3390/nu11030504
24. Wiley C, Velarde M, Lecot P et al. Mitochondrial Dysfunction Induces Senescence with a Distinct Secretory Phenotype. *Cell Metab.* 2016;23(2):303-314. doi:10.1016/j.cmet.2015.11.011
25. Cameron A, Castoldi A, Sanin D et al. Inflammatory macrophage dependence on NAD⁺ salvage is a consequence of reactive oxygen species-mediated DNA damage. *Nat Immunol.* 2019;20(4):420-432. doi:10.1038/s41590-019-0336-y
26. Trammell S, Weidemann B, Chadda A et al. Nicotinamide Riboside Opposes Type 2 Diabetes and Neuropathy in Mice. *Sci Rep.* 2016;6(1). doi:10.1038/srep26933
27. Diguët N, Trammell S, Tannous C et al. Nicotinamide Riboside Preserves Cardiac Function in a Mouse Model of Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 2018;137(21):2256-2273. doi:10.1161/circulationaha.116.026099
28. Künzi L, Holt G. Cigarette smoke activates the parthanatos pathway of cell death in human bronchial epithelial cells. *Cell Death Discov.* 2019;5(1). doi:10.1038/s41420-019-0205-3
29. Murray M, Nghiem M, Srinivasan A. HIV Infection Decreases Intracellular Nicotinamide Adenine Dinucleotide [NAD]. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995;212(1):126-131. doi:10.1006/bbrc.1995.1945
30. Grady S, Hwang J, Vastag L, Rabinowitz J, Shenk T. Herpes Simplex Virus 1 Infection Activates Poly(ADP-Ribose) Polymerase and Triggers the Degradation of Poly(ADP-Ribose) Glycohydrolase. *J. Virol.* 2012;86(15):8259-8268. doi:10.1128/jvi.00495-12
31. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574. doi:10.1001/jama.2020.5394
32. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
33. Yang J, Zheng Y, Gou X et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020;94:91-95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017
34. Heer C, Sanderson D, Voth L et al. Coronavirus infection and PARP expression dysregulate the NAD metabolome: An actionable component of innate immunity. *Journal of Biological Chemistry.* 2020;295(52):17986-17996. doi:10.1074/jbc.ra120.015138
35. Grady S, Hwang J, Vastag L, Rabinowitz J, Shenk T. Herpes Simplex Virus 1 Infection Activates Poly(ADP-Ribose) Polymerase and Triggers the Degradation of Poly(ADP-Ribose) Glycohydrolase. *J. Virol.* 2012;86(15):8259-8268. doi:10.1128/jvi.00495-12
36. Minhas P, Liu L, Moon P et al. Macrophage de novo NAD⁺ synthesis specifies immune function in aging and inflammation. *Nat. Immunol.* 2018;20(1):50-63. doi:10.1038/s41590-018-0255-3
37. Migaud M, Gandotra S, Chand H, Gillespie M, Thannickal V, Langley R. Metabolomics to Predict Antiviral Drug Efficacy in COVID-19. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2020;63(3):396-398. doi:10.1165/rcmb.2020-0206le

38. Арутюнов Г.П. с соавт., Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)". Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708
39. Tan A., Doig C. NAD⁺ Degrading Enzymes, Evidence for Roles During Infection. Front Mol. Biosci. 2021;8. doi:10.3389/fmolb.2021.697359
40. Tomas C, Brown A, Strassheim V, Elson J, Newton J, Manning P. Cellular bioenergetics is impaired in patients with chronic fatigue syndrome. PLoS One. 2017;12(10):e0186802. doi:10.1371/journal.pone.0186802
41. Vermeulen R, Kurk R, Visser F, Sluiter W, Scholte H. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. J. Transl. Med. 2010;8(1). doi:10.1186/1479-5876-8-93
42. Ким В.Н., Хисматуллин Р.Г., Хисматуллина И.П., Аксёнова И.Г., Леонов В.П., Малышкин В.В., Федосов Ю.Н., Лидов П.И., Алехнович А.В. Дисфункция эндотелия и факторы кардиоваскулярного риска в детско-юношеском спорте: способы оценки и нутритивная коррекция апифитопродукцией / ГЭО-ТАР-Медиа", Москва, 2015, 176 с.
43. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Версия 10 (08.02.2021). URL: <https://minzdrav.gov.ru/>.

Контакты авторов:

Колеватова Л.А.

e-mail: lkolevat@gmail.com

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616.36:616.1

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.73.16.018

© Коллектив авторов, 2023

Шамес А.Б., Белякин С.А., Сливинский Д.В.

АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А.Вишневого» Минобороны России, Красногорск, Московская область, Россия

Аннотация. Представлен краткий обзор литературных данных по проблеме гепатокардиальной коморбидности на примере заболеваний, протекающих одновременно с поражением сердца и печени. Показана роль неалкогольной жировой болезни печени как независимого фактора повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Описаны патогенетические механизмы формирования связей неалкогольной жировой болезни печени с атеросклерозом, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма.

Ключевые слова: ассоциированные заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания.

Shames A.B., Belyakin S.A., Slivinsky D.V.

ASSOCIATED DISEASES OF THE LIVER AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

FSBI «National Medical Research Center for High Medical Technologies - Central Military Clinical Hospital n.a. A.A. Vishnevsky» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk, Moscow Region, Russia

Abstract. A brief review of the literature data on the problem of hepatocardial comorbidity is presented on the example of diseases occurring simultaneously with heart and liver damage. The role of non-alcoholic fatty liver disease as an independent risk factor for the formation of cardiovascular diseases is shown. The pathogenetic mechanisms of the formation of links between non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis, arterial hypertension, heart failure, and cardiac arrhythmias are described.

Keywords: associated diseases, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases.

Тесные взаимоотношения между патологией печени и сердечно-сосудистой системы обусловлены многофакторными механизмами, совместное действие которых приводит к ухудшению течения этих заболеваний.

Ассоциированную патологию сердца и печени необходимо рассматривать с двух позиций: с одной стороны, в печени наступают изменения, обусловленные первичным поражением миокарда и связанные с этими расстройствами центральной гемодинамики, кислородным голоданием и гуморальными сдвигами [11], а с другой стороны, патология печени может являться важным фактором для возникновения или усугубления уже имеющихся сердечно-сосудистых нарушений и оказывать влияние на прогноз [2, 8]. Предложено систематизацию ассоциированной патологии сердца и печени проводить в зависимости от первичной локализации патологического процесса:

- патология печени, обусловленная заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- патология сердца, сформировавшаяся на фоне заболеваний печени;
- заболевания, протекающие одновременно с поражением сердца и печени [13].

Среди заболеваний, протекающих одновременно с поражением сердца и печени, основное место занимает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), ставшая одной из важнейших проблем здравоохранения 21 века во всех странах мира [14]. Все более возрастающее внимание врачей к проблеме НАЖБП обусловлено, прежде всего, неуклонным ростом её распространенности среди всех групп населения, включая подростков и детей. Распространенность НАЖБП в общеевропейской популяции в среднем составляет 20-33%, а в странах Азии – от 5 до 18%, в США – от 14 до 28% и прогрессивно возрастает по мере увеличения возраста пациентов с 2,9% (12–17 лет) до 42,96% (60–69 лет) [15]. В Российской Федерации ситуация с распространенностью НАЖБП также весьма тревожна. Согласно эпидемиологическим исследованиям DIREG 1 и DIREG 2 (обследовано более 50 тыс. человек), у 37% пациентов, обращающихся к врачам общей практики, имеется НАЖБП; особую обеспокоенность вызывает нарастающее количество детей и подростков с ожирением, у которых НАЖБП встречается в 40-70% случаев [6].

НАЖБП – это заболевание, характеризующееся наличием жировой инфильтрации печени, ве-

рифицированной по данным визуальных тестов или гистологии в отсутствие наследственных заболеваний, злоупотребления алкоголем (<40 гр. чистого этанола в сутки для мужчин и 20 гр. – для женщин), использования стеатогенных лекарственных препаратов [3, 12]. Наиболее частыми формами заболевания являются неалкогольный стеатогепатоз, характеризующийся стеатозом печени, затрагивающим более 5% паренхимы без признаков повреждения гепатоцитов; неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), представляющий собой воспалительный процесс, при котором происходит повреждение гепатоцитов на фоне стеатоза и цирроз печени [16].

В ряде исследований обнаружены патогенетические механизмы формирования связей НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) посредством накопления жировой ткани в печени и последующим развитием гипергликемии, дислипидемии и субклинического воспаления [17]. Доказано, что при НАЖБП имеются все условия для развития атеросклероза: повышение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемия; повреждение интимы артерий, опосредованное окисленными липидами ЛПНП, повышение концентрации С-реактивного белка и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А₂, гипергликемия, инсулинорезистентность (ИР), повышение уровня гомоцистеина, увеличение содержания фибриногена, дефицит оксида азота [3].

У пациентов с НАЖБП, наряду с традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии (ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром и др.), встречаются «новые» (или «замещающие») маркеры высокого риска, такие как увеличение толщины перикардиального жира, утолщение комплекса интима – медиа (КИМ), высокая концентрация С-реактивного белка, эндотелиальная дисфункция, скорость пульсовой волны, высокий индекс коронарного кальциноза, а также позиции, объединенные Фремингемской шкалой (пол, возраст, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение) [18, 19]. Эти факторы риска напрямую связаны с развитием ССЗ, как и «традиционные». Как оказалось, эпикардиальный жир, который является классическим эктопическим жиром, связан с повышенным риском формирования ССЗ [20]. Обнаружена тесная корреляция толщины эпикардиального

жира с толщиной висцерального жира, атеросклерозом сонных и коронарных артерий, параметрами жесткости сосудов; толщина эпикардиального жира признается независимым фактором риска ССЗ [21]. Увеличение толщины КИМ сонной артерии, которая отражает проявление субклинического атеросклероза, у пациентов с НАЖБП служит важным предиктором риска развития инфаркта миокарда и появления атеросклеротических бляшек в сонных артериях [22].

Прослеживается связь между стеатозом печени и АГ. У пациентов, страдающих АГ ассоциированной с НАЖБП, часто наблюдается нестабильное течение АГ с эпизодами гипотензии, отмечается недостаточная эффективность проводимой гипотензивной терапии, что увеличивает риск смертности от сердечно-сосудистых осложнений в 3–5 раз [23].

Yoshitaka H. и соавт. в когортном исследовании отметили высокую частоту риска формирования ССЗ у пациентов с НАЖБП без избыточной массы тела [24]. По результатам данного исследования было показано, что риск возникновения ССЗ у лиц с умеренно повышенной массой тела и наличием НАЖБП был выше, чем у лиц с избыточной массой тела, но без НАЖБП. Результаты данного исследования позволили предположить, что НАЖБП играет более значимую роль в формировании ССЗ, чем просто избыточная масса тела.

Определенное значение придается повышенному риску формирования у пациентов с НАЖБП застойной сердечной недостаточности (СН). В двух популяционных когортных исследованиях, включавших более 7000 человек, было показано, что наличие у пациентов НАЖБП с повышенным уровнем трансаминаз являлось независимым фактором риска формирования СН [25, 26].

Пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск нарушений сердечного ритма и проводимости, включая фибрилляцию предсердий, удлинение интервала QT и желудочковые аритмии [27], что может быть ассоциировано с параллелизмом развития фибротических изменений, представляющих аритмогенный субстрат, не только в печени, но и в миокарде.

Многие исследователи признают, что НАЖБП не только служит фактором риска прогрессирования атеросклероза и развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и, определяет их исход в большей степени, чем исход заболеваний печени [28].

Таким образом, НАЖБП является независимым фактором повышенного риска формирования ССЗ, при этом риск смерти от кардиальной патологии может быть выше у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и выраженным фиброзом по сравнению с лицами с начальной стадией заболевания – стеатозом. Пациентов с НАЖБП необходимо рассматривать как лиц высокого кардиоваскулярного риска и, наоборот, наблюдая пациента с ССЗ, нельзя забывать о возможности наличия у него НАЖБП, которая отягощает течение кардиоваскулярной патологии. Подобный «перекрестный» скрининг (у пациентов с НАЖБП на ССЗ, а у пациентов с ССЗ на НАЖБП) входит в современные российские и международные рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП [7, 8]. Немедикаментозная и медикаментозная терапия пациентов с НАЖБП, особенно на этапе стеатоза, является крайне значимой в плане снижения у них риска формирования и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. При этом, оказание медицинской помощи пациентам состоит из согласованного алгоритма действий медицинских работников. Качество медицинской помощи зависит от труда многих участников процесса ее оказания [1, 4, 5, 9]. Непрерывность оказания качественной медицинской помощи, достигаемая высокой компетентностью, коммуникацией и преимуществом действий работников, является одним из важнейших условий достижения положительного результата [1, 4].

Литература

- Абушинов В.В., Есипов А.В., Алехнович В.В. Новые требования к внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности: пути и инструменты их реализации в многопрофильном стационаре // Госпитальная медицина: наука и практика. 2021. 2(4):64-65.
- Гарбузенко Д.В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени. Тер. архив. 2007; 2: 73-76
- Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рацион.фармакотер.и кардиол. 2016;12(4):424-429.
- Есипов А.В., Брескина Т.Н., Габуния Н.Ю., Столярова А.Н., Казакова Т.В. Методические подходы к разработке стандартных операционных процедур в практике работы многопрофильного стационара / Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338. № 6. С. 20-24.
- Есипов А.В., Мусаилов В.А., Лисовский А.В., Москаленко В.И. Влияние монооксида азота на предупреждение раневой инфекции / Вестник лимфологии. 2014. № 1. С. 4-9.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2016; 25(6):31-41.
- Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Jf Hepat. 2016;64:1388-1402.
- Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. Терапевтический архив. 2022;94(2):216-253. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363.
- Максимов И.Б., Есипов А.В., Абушинов В.В. О содержании и организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности / Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи. 2013. № 5. С. 12.
- Медведев И.Б., Российский С.А., Алехнович А.В., Тарасов Б.А., Бородина М.А. Организация спортивного питания в континентальной хоккейной лиге / Спортивная медицина: наука и практика. 2013. № 2. С. 46-48.
- Сторожаков Г.И., Эттинер О.А. Поражение печени при хронической сердечной недостаточности. Серд. недостат. 2005; 6:28-31.
- Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А., Бобров А.Н., Павлов А.И. Алкогольная болезнь печени. М.:ООО «ЛЮКС ПРИНТ». 2008; 318 с.
- Naschitz J., Slobodin G., Lewis R., et al. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. Am. Heart J. 2000; 140 (1): 111-120.
- Hashimoto E., Taniai M., Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. J Gastroenterol Hepatol. 2013; 28: 64-70.
- Masarone M., Federico A., Abenavoli L., et al. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. Rev Recent Clin Trials. 2014; 9: 126-133.
- Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. World J Hepatol. 2017; 9(16): 715-732.
- Stefan N., Kantartzis K., Häring H.U. Causes and metabolic consequences of fatty liver. Endocr Rev. 2008; 29: 939-960.
- Kim H., Cho Y. Cardiovascular Risk in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. The Korean J of Gastroenter. 2017; 69 (6): 333.
- Athyros V., Tziomalos K., Katsiki N. et al. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update. World J Gastroenterol. 2015; (22):6820-6834.
- Mahabadi A.A., Berg M.H., Lehmann N., et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general

- population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 1388–1395.
21. Bachar GN et al. Epicardial adipose tissue as a predictor of coronary artery disease in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol.* 2012; 15(110):534-8.
 22. Cobble M., Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med.* 2010;122: 10–18.
 23. López-Suárez A., Guerrero J.M., Elvira-González J., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(11):1011-7.
 24. Yoshitaka H., Hamaguchi M., Kojima T., et al. Nonoverweight nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiovascular disease. A post hoc analysis of a cohort study. *Medicine.* 2017; 96: 18.
 25. Dhingra R., Gona P., Wang T.J., et al. Serum gamma-glutamyl transferase and risk of heart failure in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30:1855–1860.
 26. Wannamethee S.G., Whincup P.H., Sattar N. γ -glutamyltransferase, hepatic enzymes, and risk of incident heart failure in older men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32:830–835.
 27. Mikolasevic I., Milic S., Turk Wensveen T., et al. Nonalcoholic fatty liver disease — A multisystem disease? *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (43):9488.
 28. Lonardo A., Sookoian S., Chonchol M., Loria P., Targher G. Cardiovascular and systemic risk in nonalcoholic fatty liver disease - atherosclerosis as a major player in the natural course of NAFLD. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(29):5177-92.
-

Контакты авторов:

Шамес А.Б.

e-mail: Zhospital@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-089:616.34-007.43-031:611.957

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.74.33.019 © Коллектив авторов, 2023

Аскарбек у Э., Частикин Г.А.**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСАБДОМИНАЛЬНОЙ ПРЕПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ И ГЕРНИОПЛАСТИКИ ПО ЛИХТЕНШТЕЙНУ ПРИ ПАХОВО-МОШОНОЧНОЙ ГРЫЖЕ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ**

ФГАОУ высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Институт медицины и психологии В. Зельмана., г. Новосибирск, Россия

Аннотация. Сравнительно проанализированы качество жизни и частота развития послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде у пожилых больных, перенесших трансабдоминальную преперитонеальную герниопластику (ТАПП) и герниопластику по Лихтенштейну при пахово-мошоночной грыже. Было проведено исследование 39 пациентов пожилого возраста (от 60 до 75 лет), разделённые на 2 группы по 20 и 21 человек с диагнозом: приобретенная односторонняя неосложненная пахово-мошоночная грыжа. По результатам данного исследования: более гладкое течение послеоперационного периода с улучшением качества жизни, сохранением социальной адаптации и снижением потребности в обезболивании с низкой частотой развития осложнений в группе исследования, перенесших ТАПП.

Ключевые слова: односторонняя неосложненная пахово-мошоночная грыжа, пожилой возраст, трансабдоминальная преперитонеальная герниопластика, герниопластика по Лихтенштейну, качество жизни, болевой профиль, ранние послеоперационные осложнения.

Askarbek u E., Chastikin G.A.**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICACY OF TRANSABDOMINAL PREPERITONEAL HERNIOPLASTY AND LIECHTENSTEIN HERNIOPLASTY FOR INGUINOSCROTAL HERNIA IN THE ELDERLY**

Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education "Novosibirsk National Research State University". V.

Zelman Institute of Medicine and Psychology.

Abstract. The authors performed a comparative analysis of the quality of life and the incidence of postsurgical complications in the early post-procedural period in elderly patients who underwent transabdominal preperitoneal hernioplasty (TAPH) and Liechtenstein hernioplasty for inguinoscrotal hernia. A study was conducted on 39 elderly patients (from 60 to 75 y.o.), divided into 2 groups of 19 and 20 patients diagnosed with acquired unilateral uncomplicated inguinal-scrotal hernia. The study results include a smoother postoperative period with an improved quality of life, preserved social adaptation and a reduced need for pain relief with a low complication incidence in the TAPH group.

Keywords: unilateral uncomplicated inguinoscrotal hernia, elderly, transabdominal preperitoneal hernioplasty, Liechtenstein hernioplasty, quality of life, pain profile, early postsurgical complications.

Введение. Пахово-мошоночная грыжа (ПМГ) является видом опущения паховых грыж, при которой грыжевой мешок опускается в мошонку по ходу семенного канатика [1]. В мире встречаемость пахово-мошоночной грыжи составляет 27–43% среди мужчин [4]. ПМГ почти всегда легко диагностируется, при этом единственным методом лечения является оперативное вмешательство. Хирургическая тактика направлена на устранение грыжевого выпячивания путем вправления грыжевого содержимого в брюшную полость и пластику грыжевых ворот. Наилучшие оперативные методы должны иметь следующие характеристики: низкую частоту осложнений, относительную простоту при выполнении и быстрое восстановление пациентов в послеоперационном периоде.

Герниопластика при ПМГ считается достаточно распространенной операцией в общей хирур-

гии, которая ежегодно во всем мире выполняется у более 20 миллионов человек [2]. В настоящее время имеются более 300 способов разных оперативных методов и модификаций при лечении паховых грыж [1]. Однако, помимо классической открытой пластики, для лечения паховой грыжи все чаще предпочитают минимально инвазивные подходы. Трансабдоминальная преперитонеальная герниопластика (ТАПП) и герниопластика по Лихтенштейну являются основными методами оперативного лечения различных видов паховых грыж (ПГ) [5, 8].

По данным последних международных рекомендаций по лечению паховых грыж, в том числе пахово-мошоночной грыже, в послеоперационном периоде у пациентов возможно возникновение достаточного количества осложнений, в том числе снижение качества жизни из-за хронического пахового болевого синдрома, возникаю-

щего у 10-12% пациентов, и рецидивов паховых грыж (10,94%) [4, 7]. Ранние послеоперационные осложнения, такие как длительно присутствующие серомы, задержка мочи, отек и гематома мошонки встречаются от 15% до 28%, инфицирование остаточной полости грыжевого мешка у 1,5% [1, 3, 6]. Это говорит о том, что выбор наилучшего или наиболее подходящего метода пластики пахово-мошоночной грыжи остается дискуссионным вопросом в хирургической практике при лечении данной патологии.

Материалы и методы исследования.

Объектом исследования являлись 39 пациентов пожилого возраста (от 60 до 75 лет) с диагнозом приобретенная односторонняя неосложненная пахово-мошоночная грыжа, разделённые на 2 группы по 19 (ТАПП) и 20 (герниопластика по Лихтенштейну) человек. Были выполнены ТАПП и пластика по Лихтенштейну пациентам I и II группы соответственно. Критерии включения: диагноз – приобретенная неосложненная односторонняя пахово-мошоночная грыжа, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: гигантские пахово-мошоночные грыжи, конверсия, системные заболевания соединительной ткани, онкологическая патология в анамнезе, противопоказания к хирургическому лечению, отказ пациента или невозможность выполнения протокола исследования. Методы оценки и формирования результатов: оценка качества жизни с использованием опросника EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire), оценка болевого профиля (ВАШ), сравнение частоты развития осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов в обеих группах исследования.

Результаты исследования и их обсуждение.

Статистическая значимость различия уровня ка-

чества жизни и болевого профиля в сравниваемых группах подтвердилась по U-критерии Манна-Уитни (табл. 1). При оценке качества жизни с использованием опросника EQ-5D в I группе в среднем набрали 2,53 баллов. Важно отметить, что в данной группе единственный пациент К.И.Ф. 72 г. оценил качество своей жизни на 5 баллов (0 балл – максимальное высокое качество жизни, 10 баллов – максимальное низкое качество жизни). У данного пациента на фоне выраженного отека мошонки отмечалась задержка мочи в течение 3 дней. В этот период пациент ходил с мочевым катетером и до 5 дней сохранился отек мошонки, создавая больному дискомфорт при ходьбе и ежедневной деятельности. Остальные пациенты активных жалоб не предъявляли. Во II группе пациенты по результату данного опросника в среднем набрали 3,65 баллов. Особое внимание потребовал один пациент, набравший 8 баллов и два пациента с 6 баллами. У первого пациента вместе с гематомой мошонки также отмечалась задержка мочи. Данная симптоматика сохранялась в течение 4 дней, и пациент долго находился в отделении (10 дней) из-за гематомы. Потребовались многократные пункции мошонки. У 2 пациентов, которые набрали 6 баллов при оценке качества жизни, также наблюдались гематомы мошонки, что потребовало выполнение пункций.

При оценке болевого профиля по ВАШ, пациенты, перенесшие ТАПП (I группа) в среднем набрали 2,47 баллов (профиль от 2 до 4 баллов соответствует категории умеренной боли). Среди этих пациентов 2 человека отмечали сильную боль, набрав 4 балла (от 4 до 6 баллов, категория сильная боль). У одного из вышеуказанных пациентов на фоне выраженного отека мошонки наблюдалась задержка мочи. У второго пациента определялся достаточно выраженный отек мошонки, сохраня-

Таблица 1

Результаты сравнения по U-критерию Манна-Уитни

Методы оценки	Среднее значение		U эмп.
	I группа (операция ТАПП)	II группа (операция по Лихтенштейну)	
Качества жизни (по опроснику EQ-5D)	2,53	3,65	118**
Болевой профиль по ВАШ	2,47	3,6	110**

** статистически достоверные различия между показателями при U-критерии Манна-Уитни (p<0,05)

ющийся в течение 6 дней. Остальные пациенты в данной группе не предъявляли жалобы на выраженный болевой синдром и им не требовалось обезболивание в послеоперационном периоде. Пациенты из II группы в среднем набрали 3,6 баллов. Важно отметить, что у двоих пациентов наблюдалась сильнейшая боль, один из пациентов оценивал свой болевой синдром на 8 баллов по ВАШ, другой на 6 баллов (профиль от 6 до 8 баллов соответствуют категории сильнейшая боль). Также важно отметить, что три пациента из этой группы набрали по 5 баллов и еще 3 пациента по 4 балла по шкале оценки интенсивности боли. Всем вышеперечисленным пациентам в послеоперационном периоде в течение от 3 до 5 дней 2-3 раза в день требовалось обезболивание. Среди всех исследуемых групп только одному пациенту, набравшему 8 баллов по ВАШ из II группы, были введены в первые 2 дня наркотические анальгетики (далее еще три дня 3 раза в день получал ненаркотические анальгетики). Таким образом, высокое качество жизни по опроснику EQ-5D и низкий болевой профиль наблюдались у пациентов I группы по сравнению с пациентами II группы.

В раннем послеоперационном периоде наиболее частыми осложнениями считаются гематома, отек мошонки, серома [6]. Однако серома, по данным последних клинических рекомендаций, является особенностью течения послеоперационного периода. К редким осложнениям относятся в первую очередь раневая инфекция или инфицирование остаточной полости, атрофия яичка и задержка мочи [1]. Среди пациентов I группы, в отличие от пациентов II группы, только у 2 па-

циентов (10,5%) наблюдались отек мошонки и, как выше отмечалось, у одного из них отмечалась задержка мочи (5,26%). Во второй группе с ранними послеоперационными осложнениями у 3 пациентов отмечалось развитие гематом мошонки (15%), в связи с чем проводились пункции с аспирацией крови под местной анестезией на 2, 3 и 5 сутки после операции. Инфицирование остаточной полости и развитие сером в раннем послеоперационном периоде у всех пациентов не наблюдались (табл. 2).

Выводы:

1. Для пациентов, перенесших ТАПП, характерны высокое качество жизни с сохранением социальной адаптации (2,53 балла по EQ-5D) и низкий болевой профиль в раннем послеоперационном периоде (2,47 балла по ВАШ).

2. У пациентов, перенесших ТАПП, отсутствовали гематомы мошонки и реже встречались отеки мошонки, в отличие от пациентов после герниопластики по Лихтенштейну (10,5 % и 20% соответственно).

Заключение

Более гладкое течение послеоперационного периода с улучшением качества жизни, сохранением социальной адаптации и снижением потребности в обезболивании, а также с низкой частотой развития осложнений отмечается в группе пациентов, перенесших ТАПП. Лапароскопическая операция ТАПП в практике герниологов является методом выбора при неосложненной ПМГ у пожилых пациентов.

Таблица 2

Ранние послеоперационные осложнения

Ранние послеоперационные осложнения	I группа (n – 19)		II группа (n – 20)	
	Количество	Среднее значение (%)	Количество	Среднее значение (%)
Гематома мошонки	0	0	3	15
Отек мошонки	2	10,5	4	20
Инфицирование остаточной полости	0	0	0	0
Задержка мочи	1	5,26	1	5
Серома	0	0	0	0

Литература

1. Белоконев В.И., Гогия Б.Ш., Горский В.А., Ермаков Н.А., Ждановский В.В., Иванов И.С., и др. Клинические рекомендации «Паховая грыжа». Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021; 684.
2. Сажин А.В., Андрияшкин А.В., Ивахов Г.Б., Мамадумаров В.А., Никишков А.С., Лобан К.М., Теплых Андрей Валерьевич, Шадин К.И. Анализ структуры хирургических вмешательств при паховых грыжах в условиях высокопоточного герниологического центра. Российский медицинский журнал. 2018; 4: 176-179.
3. Bhattacharjee H.K., Singla V., Nariampalli Karthyarth M., Parshad R. Persistent scrotal swelling after laparoscopic inguinal hernia repair: "Omentaloma of the scrotum". Asian J Endosc Surg. 2021;14(2):279-281. doi: 10.1111/ases.12846.
4. Hernia Surge Group. International guidelines for groin hernia management. Hernia. 2018; 22(1):1-165. doi:10.1007/s10029-017-1668-x
5. Köckerling F., Simons M.P. Current Concepts of Inguinal Hernia Repair. Visc Med. 2018; 34(2):145-150. doi:10.1159/000487278
6. Köckerling F., Hantel E., Adolf D., Kuthe A., Lorenz R., Niebuhr H., Stechemesser B., Marusch F. Differences in the outcomes of scrotal vs. lateral vs. medial inguinal hernias: a multivariable analysis of registry data. Hernia. 2021; 25(5):1169-1181. doi: 10.1007/s10029-020-02281-9.
7. Köckerling F., Koch A., Lorenz R., Schug-Pass C., Stechemesser B., Reinhold W. How Long Do We Need to Follow-Up Our Hernia Patients to Find the Real Recurrence Rate? Front Surg. 2015 Jun 16;2:24. doi: 10.3389/fsurg.2015.00024. PMID: 26137464; PMCID: PMC4468742.
8. Scheuermann U., Niebisch S., Lyros O., Jansen-Winkel B., Gockel I. Transabdominal Preperitoneal (TAPP) versus Lichtenstein operation for primary inguinal hernia repair - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Surg. 2017; 17(1):55. doi:10.1186/s12893-017-0253-7.

Контакты авторов:

Аскарбек уулу Эрмек

e-mail: ermek.askarbekov@bk.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616.33-006.6-089

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.13.19.020

© Коллектив авторов, 2023

Савчук С.А.¹, Хрыков Г.Н.², Цыган В.Н.¹, Кисурина К.Ю.³

МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И РЕАКТИВНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ ФГБВОУ «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.² ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер имени Л.Д. Романа», Санкт-Петербург, Россия.³ СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №17», Санкт-Петербург, Россия.

Аннотация. Стандартом лечения местно-распространенного неметастатического рака желудка является комбинация периперационной (неoadъювантной и адъювантной) химиотерапии и радикального хирургического вмешательства. Агрессивная биология опухолевого роста и проведение комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка (МРРЖ) приводят к нарушению нутритивного гомеостаза и изменению реактивных свойств воспалительной реакции организма. Существенные нутритивные и воспалительные изменения могут привести к снижению функциональных резервов, увеличению риска развития нежелательных явлений, связанных с введением химиотерапии или периперационных осложнений, а также неблагоприятным онкологическим исходом. Оценка периперационного нутритивного статуса и воспаления имеет важное значение на всех этапах лечения. В последние несколько десятилетий были разработаны и внедрены в клиническую практику различные лабораторные тесты для оценки нутритивного статуса и реактивной воспалительной реакции организма у различных категорий онкологических и хирургических больных. К преимуществам использования этих лабораторных показателей можно отнести высокую чувствительность тестов, простоту применения, доступность на всех этапах комбинированного лечения и низкую стоимость. В данном обзоре представлены и обобщены имеющиеся данные о возможностях лабораторной оценки нутритивного статуса и реактивной воспалительной реакции организма при комбинированном лечении больных МРРЖ.

Ключевые слова: рак желудка, нутритивный статус, воспаление.

Savchuk S.A.¹, Khrykov G.N.², Tsygan V.N.¹, Kisurina K.Yu.³

METHODS OF EVALUATING NUTRITIONAL STATUS AND REACTIVE INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER DURING COMBINED TREATMENT (REVIEW OF LITERATURE)

¹The S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;²Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary named after L. D. Roman, St. Petersburg, Russia;³Outpatient hospital №17, St. Petersburg, Russia.

Abstract. The standard of care for locally advanced non-metastatic gastric cancer is perioperative (neoadjuvant and adjuvant) chemotherapy in combination with radical surgery. Aggressive tumor growth biology and combined treatment of locally advanced gastric cancer can lead to disorder in nutritional homeostasis and changes in the reactivity of inflammatory response. Such significant nutritional and inflammatory changes decrease functional reserves, increase the risk of associated with the introduction of chemotherapy adverse effects, perioperative complications, as well as unfavorable oncological outcomes. Evaluation of perioperative nutritional status and inflammation is essential at all stages of treatment. In the past few decades, various laboratory tests have been developed and introduced into clinical practice to assess the nutritional status and reactive inflammatory response in various categories of oncological and surgical patients. The advantages of using these laboratory indicators include high sensitivity of tests, ease of use, availability at all stages of combined treatment and low cost. This review presents and summarizes the available data on the possibilities of laboratory assessment of the nutritional status and reactive inflammatory response in the combined treatment of patients with locally advanced gastric cancer.

Keywords: gastric cancer, nutritional status, inflammation.

Введение. По данным всемирного онкологического регистра в 2020 году во всем мире было выявлено 19,3 миллиона новых случаев рака. Рак желудка входит в пятерку наиболее распространенных видов рака (2,3). В 2021 году в Российской Федерации было выявлено 26480 новых случаев рака желудка. Доля II и III стадий составила 40%. Таким образом, ежегодно более чем у 10000 больных диагностируют МРРЖ (1). Стандарт лечения

МРРЖ предполагает комбинацию периперационной (неoadъювантной и адъювантной) химиотерапии и радикального хирургического вмешательства (4-6). За счет применения такого подхода в последние десятилетия прогноз у больных раком желудка существенно улучшился. Однако более чем у половины радикально пролеченных пациентов развивается прогрессирование заболевания в течение первых 3-х лет наблюдения (7-8).

Не всем больным удастся перенести периоперационную химиотерапию в сочетании с обширным радикальным хирургическим вмешательством по причине агрессивной биологии опухолевого роста, развития нутритивной недостаточности и снижения реактивных свойств воспалительной реакции организма. Таким образом, для улучшения результатов лечения МРРЖ необходимо выявить важные прогностические факторы, влияющие на переносимость всех компонентов комбинированного лечения.

Известно, что периоперационный нутритивный статус и воспалительная реакция организма влияют на непосредственные результаты лечения больных МРРЖ, таких как переносимость неоадъювантной химиотерапии, частота и степень объективных ответов, уровень периоперационных осложнений, способность пациентов получать адъювантную химиотерапию (9). Кроме того, нутритивный гомеостаз и воспаление оказывают влияние на отдаленные онкологические результаты (10-11). Оценка периоперационного нутритивного статуса и воспалительной реакции организма необходима на всех этапах комбинированного лечения МРРЖ и имеет важное клиническое значение.

В данном обзоре литературы будут представлены и обобщены имеющиеся данные о прогностическом значении нутритивного статуса и реактивных свойств воспалительной реакции организма у больных МРРЖ в процессе комбинированного лечения.

Прогностическая шкала Глазго и модифицированная прогностическая шкала Глазго у больных МРРЖ.

Прогностическая шкала Глазго (ПШГ) впервые была предложена D. Forrest и L. McMillan (12). ПШГ определяют по уровню С-реактивного белка (СРБ) и уровню альбумина в сыворотке крови. Уровень СРБ отражает состояние системного воспаления, а уровень альбумина отражает нутритивный статус. Таким образом, при помощи ПШГ возможна оценка, как нутритивного статуса, так и воспалительного потенциала у больных хирургического профиля. ПШГ определяется следующим образом – случаи с повышенным уровнем СРБ (>10 мг/л) и низким уровнем альбумина (<35 г/л) оцениваются, как 2 балла, случаи с изменением только одного из этих биохимических показателей оцениваются, как 1 балл, и случаи без каких-либо изменений оцениваются, как 0 баллов.

T. Nozoe при дальнейшем изучении данной прогностической шкалы внес свои коррективы. Модифицированная ПШГ (мПШГ) оценивается следующим образом – случаи с повышенным СРБ >10 мг/л и низким уровнем альбумина <35 г/л оцениваются как 2 балла, случаи с повышенным СРБ оцениваются как 1 балл, а случаи без повышенного СРБ и низкого уровня альбумина оцениваются как 0 баллов. (13). В исследованиях, оценивающих ПШГ и мПШГ у больных МРРЖ, значения 1 и 2 баллов ассоциировалось с высоким риском периоперационных осложнений и более худшими показателями выживаемости. Отношение рисков (ОР) ПШГ/мПШГ для общей выживаемости (ОВ) составило 1,04-5,07 (14). В исследовании, где оценивалась ПШГ при гастрэктомии с D2 лимфаденэктомией, 36,8% больных имели 0 баллов, 48,5% – 1 балл и 14,7% – 2 балла. Частота послеоперационных осложнений в этих группах составила 30%, 45,5% и 52,5%, соответственно ($p=0,016$). Частота повторной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии составила 10%, 14,4% и 22,5%, соответственно ($p=0,15$). Повторные госпитализации в стационар в течение 30 дней после операции имели 6%, 15,2% и 20% больных, соответственно ($p=0,034$). Внутригоспитальная летальность составила 1,0%, 1,5% и 10,0%, соответственно ($p=0,006$) (15).

Таким образом, ПШГ и мПШГ имеет важное клиническое значение при прогнозировании периоперационных рисков и отдаленных онкологических результатов у больных МРРЖ (17-18).

Отношение С-реактивного белка к альбумину при лечении МРРЖ.

Отношение С-реактивного белка к альбумину (СРБ/Альбумин) определяется на основании показателей биохимического исследования СРБ и альбумина сыворотки крови. СРБ/Альбумин определяют путем деления уровня СРБ на уровень альбумина. СРБ представляет собой острофазовый белок, синтезируемый гепатоцитами, является одним из наиболее чувствительных индикаторов воспаления. Альбумин синтезируется печенью и является основным компонентом общего белка сыворотки крови человека. Альбумины играют важную роль в поддержании коллоидно-осмотического (онкотического) давления, способны быстро повышать артериальное давление и ОЦК, способствуют переходу жидкости из тканей в кровеносное русло, участвуют в транспортировке метаболитов. Таким образом, отношение СРБ к Альбумину является

универсальным фактором, одновременно отражающим нутритивный статус и воспалительный потенциал. В исследованиях, оценивающих значение СРБ/Альбумин при раке желудка, имеются данные, как о прогностическом, так и о предиктивном значении данного соотношения. Пороговые значения СРБ/Альбумин, как прогностического фактора находится в диапазоне от 0,025 до 0,3778 Ед (19). Высокие значения СРБ/Альбумин были связаны с неблагоприятным прогнозом. ОР значения СРБ/Альбумин для ОВ составило 1,626-2,844. Кроме того, имеются данные о предиктивном значении СРБ/Альбумин. Так, в исследовании Z. Liu было определено значение СРБ/Альбумин, как предиктивного фактора. Высокие значения были связаны с возникновением послеоперационных осложнений. Многофакторный анализ показал, что СРБ/Альбумин в первые сутки после операции является независимым фактором риска послеоперационных осложнений (отношение шансов (ОШ) = 2,538; 95% ДИ 1,346-4,785; $p=0,004$). Пороговое значение СРБ/Альбумин в первые сутки после операции составило 2,105 Ед. Пациенты, имеющие показатель СРБ/Альбумин выше 2,105, имели более высокую частоту послеоперационных осложнений (43,2% против 22,0%, $p=0,001$) и более длительное пребывание в стационаре ($15,3 \pm 1,2$ против $13,0 \pm 0,5$, $p=0,042$), в сравнении с пациентами со значением СРБ/Альбумин менее чем 2,105 (23).

Таким образом, по значению отношения С-реактивного белка к альбумину возможно определение непосредственных исходов хирургического лечения, а также прогнозирование отдаленных онкологических результатов (20-22).

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам при лечении больных раком желудка.

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) напрямую связано с системной воспалительной реакцией. В нескольких исследованиях была продемонстрирована связь между повышенным уровнем ОНЛ и плохим прогнозом при различных злокачественных новообразованиях. ОНЛ определяется путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов плазмы крови. Расчет ОНЛ производят по данным клинического анализа с лейкоцитарной формулой. Взаимосвязь между воспалением и прогрессированием злокачественных опухолей указывает возможность использования опухоль-ассоциированных нейтрофилов и инфильтрирующих опухоль нейтрофилов, как прогностических биомаркеров.

Однако, патогенез воздействия нейтрофилов на опухолевую прогрессию в настоящее время мало изучен. К потенциальным механизмам можно отнести синтез ангиогенных факторов и цитокинов. На клетки эпителиальных злокачественных опухолей может воздействовать эластаза нейтрофилов, что приводит гидролизу субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1) и в результате происходит увеличение PDGFR-сигналинга и избыточная клеточная пролиферация злокачественной опухоли (24).

В настоящее время опубликовано множество результатов исследований, где оценивалось ОНЛ у больных раком желудка (25-30). В публикациях, где оценивали ОНЛ, как прогностический фактор, высокие значения были связаны с плохими отдаленными результатами. ОР значения ОНЛ для ОВ составляло 1,1-14,6 для больных МРРЖ. Пороговые значения ОНЛ для МРРЖ составляют 1,7-5 Ед. В нескольких исследованиях было оценено предиктивное значение ОНЛ. Так, высокие значения ОНЛ были связаны с увеличением риска возникновения послеоперационных осложнений.

Полученные данные позволяют полагать, что ОНЛ имеет важное клиническое значение при лечении больных МРРЖ. Однако, для получения более убедительных доказательств, необходимо дальнейшее проведение фундаментальных исследований.

Отношение тромбоцитов к лимфоцитам при лечении больных МРРЖ.

Отношение тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ) является перспективным прогностическим и предиктивным фактором злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. При помощи ОТЛ возможна оценка воспаления и системы гемостаза. В исследованиях больных раком желудка были определены пороговые значения ОТЛ, как прогностического фактора в диапазоне 159-191 Ед. При оценке ОТЛ в качестве прогностического фактора высокие значения были связаны с более низкими показателями выживаемости. ОР значения ОТЛ для ОВ составило 1,55-2,47.

Существующие результаты исследований, направленных на оценку ОТЛ у больных раком желудка, не позволяют определить их истинную клиническую ценность при прогнозировании рисков периоперационных осложнений и отдаленных онкологических результатов (20, 25, 31, 32).

Прогностический нутриционный индекс при лечении больных МРРЖ.

Прогностический нутриционный индекс (ПНИ)

— это современный метод оценки иммунного и нутритивного статусов, он основан на количестве лимфоцитов в сыворотке и уровне альбумина. Существует множество исследований, где оценивалась клиническая значимость ПНИ у больных раком желудка, как прогностического фактора (33–36). У больных МРРЖ высокий ПНИ был связан с более худшими отдаленными онкологическими результатами. ОР значения ПНИ для ОВ составило 1,287–12,933 у больных МРРЖ. Пороговые значения ПНИ у больных МРРЖ составили 41–50 Ед. В нескольких исследованиях было установлено, что иммунный и нутриционный статусы влияют на соблюдение концепции «доза/цикличность» при введении периоперационной химиотерапии и как результат, влияют на показатели безрецидивной выживаемости. Таким образом, ПНИ имеет важное клиническое значение у больных МРРЖ в процессе комбинированного лечения.

Контроль нутритивного гомеостаза при лечении МРРЖ.

Шкала контроля статуса питания (ШКСП) была разработана, как инструмент скрининга статуса питания. ШКСП рассчитывается по уровню сывороточного альбумина, общего холестерина и общего количества лимфоцитов. Клиническое значение ШКСП на исходы лечения рака желудка впервые было опубликовано в 2018 году. В таблице 1 приведена методология определения ШКСП.

Больные МРРЖ с высоким уровнем ШКСП име-

ют значительно более низкий показатель 5-летней общей выживаемости, чем в группе с низким уровнем ШКСП (39,3 против 55,5%, $p < 0,001$) (37).

Больные раком желудка с высоким уровнем ШКСП имеют менее благоприятные отдаленные показатели выживаемости, чем больные с низким уровнем ШКСП. ОР значения ШКСП для ОВ составляет 1,553–3,707 у больных МРРЖ. Пороговые значения ШКСП составляют 0–5 Ед. В нескольких исследованиях была отмечена предиктивная роль ШКСП, так высокий уровень ШКСП был связан с частотой возникновения послеоперационных осложнений (38–40).

Отношение альбуминов к глобулинам и отношение лимфоцитов к СРБ при лечении МРРЖ.

Отношение альбумина к глобулину (ОАГ) рассчитывается, как альбумин / (общий белок – альбумин). В исследовании J. Liu больные МРРЖ с высоким значением ОАГ $\geq 1,93$ имели значительно более низкую 5-летнюю выживаемость в сравнении с пациентами с низким значением ОАГ $< 1,93$, (52,4% против 78,5%, $p = 0,003$) (41). Кроме этого, еще одним перспективным фактором прогноза является отношение лимфоцитов к СРБ. Данный показатель отражает системное воспаление в периоперационном периоде (42–43).

Однако, ограниченные данные результатов исследований не позволяют в настоящий момент использовать эти показатели в рутинной практике при лечении больных МРРЖ.

Таблица 1

Методология определения шкалы контроля статуса питания

Показатель	Незначимые изменения	Легкие изменения	Умеренные изменения	Тяжелые изменения
Сывороточный альбумин (г/л)	≥ 35	30–34,9	25–29,9	< 25
Количество баллов	0	2	4	6
Общее количество лимфоцитов (/мм ³)	≥ 1600	1200–1599	800–1199	< 800
Количество баллов	0	1	2	3
Общий холестерин (мг/дл)	> 180	140–179	100–139	< 100
Количество баллов	0	1	2	3
Оценка ШКСП (общая)	0–1	2–4	5–8	9–12
Группа риска	≤ 2 группа с низким уровнем ШКСП			
	≥ 3 группа с высоким уровнем ШКСП			

Перспективы развития лабораторной оценки нутритивного гомеостаза и реактивных свойств воспалительной реакции организма.

До сих пор при лечении рака желудка не всегда выполняется оценка нутритивного статуса и воспаления. Чтобы эффективно использовать существующие методы оценки питания и воспаления при лечении рака желудка, необходимо учитывать следующее. Во-первых, необходима точная валидация лабораторных исследований, по результатам которых мы сможем определить пороговые значения, как прогностического, так и предиктивного факторов. Результаты многих исследований основаны на ретроспективных данных лечения очень малого количества больных. Критерии включения пациентов в исследования были очень разнородными. Следовательно, эти различия могут влиять на определение диапазона пороговых величин, используемых отдельно для каждого фактора. В большинстве опубликованных исследований оценивали прогностические и предиктивные факторы перед операцией и после нее, а также в процессе адъювантной химиотерапии. Применительно к больным МРРЖ, большинство существующих данных носят неоднородный характер. Сделать однозначный вывод о клинической пользе всех существующих лабораторных методов оценки нутритивного статуса и воспаления у больных МРРЖ, получающих периоперационную (неoadъювантную) химиотерапию, не представляется возможным. Во-вторых, механизмы, посредством которых нутритивный статус и воспаление влияют на прогноз лечения МРРЖ, неясны. Однако, существует гипотеза, что состояние нутритивного статуса и воспаления может иметь предиктивное значение на переносимость периоперационной (неoadъювантной) химиотерапии, связанные с ней нежелательные явления, а также влиять на уровень послеоперационных осложнений.

Таким образом, степень достоверности, существующих доказательств о значении оценки нутритивного гомеостаза и реактивной воспалительной реакции организма при сочетании периоперационной (неoadъювантной) химиотерапии и радикального хирургического вмешательства у больных МРРЖ, не позволяет сделать однозначных выводов. Для определения наиболее чувствительных лабораторных методов оценки нутритивного статуса и воспаления необходимо дальнейшее проведение более спланированных, как фундаментальных, так и клинических исследований.

Заключение

Лабораторная оценка нутритивного статуса и воспаления имеет большие перспективы для прогнозирования непосредственных и отдаленных результатов лечения больных МРРЖ. Однако, в настоящий момент отсутствует возможность рутинного применения данных методов оценки нутритивного статуса и воспаления ввиду отсутствия четко определенных пороговых значений каждого параметра.

Для оптимизации оценки нутритивного статуса и воспаления у больных МРРЖ необходимо проведение дальнейших исследований.

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, – 39 с.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2021. – Vol. 71, N 3. – P. 209-249.
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2018. – Vol. 68, N 1. – P. 394-424.
4. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) // Gastric Cancer. – 2021. – Vol. 24, N 1. – P. 1-21.
5. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2018. URL: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf [запрос 27 декабря 2022]
6. Smyth E.C., Verheij M., Allum W. et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. – 2016. – Vol. 27, N 5. – P.38-49.
7. Muro K., Van Cutsem E., Narita Y. et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS // Annals of Oncology. – 2019. – Vol. 30, N 1. – P. 19-33.
8. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C. et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – P. 1948-1957.
9. Ju M., Aoyama T., Komori K., Tamagawa H. et al. The albumin-bilirubin score is a prognostic factor for gastric cancer patients who receive curative treatment //

- Anticancer Research. – 2022. – Vol. 42, N 8. – P. 3929-3935.
10. Aoyama T. Perioperative body composition changes in the multimodal treatment of gastrointestinal cancer // *Surgery Today*. – 2020. – Vol. 50, N 3. – P. 217-222.
 11. Yoon S.L., Grundmann O., Williams J.J. et al. Body composition changes differ by gender in stomach, colorectal, and biliary cancer patients with cachexia: Results from a pilot study // *Cancer Medicine*. – 2018. – Vol. 7, N8. – P. 3695-3703.
 12. Scott H.R., McMillan D.C., Forrest L.M. et al. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable nonsmall cell lung cancer // *British Journal of Cancer*. – 2002. – Vol. 87, N 3. – P. 264-267.
 13. Nozoe T, Iguchi T, Egashira A. et al. Significance of modified Glasgow prognostic score as a useful indicator for prognosis of patients with gastric carcinoma // *The American Journal of Surgery*. – 2011. – Vol. 201, N 2. – P. 186-191.
 14. Melling N., Grüning A., Tachezy M. et al. Glasgow Prognostic Score may be a prognostic index for overall and perioperative survival in gastric cancer without perioperative treatment // *Surgery*. – 2016. – Vol. 159, N 6. – P. 1548-1556.
 15. Hsueh S.W., Liu K.H., Hung C.Y. et al. Significance of the Glasgow Prognostic Score in predicting the postoperative outcome of patients with stage III gastric cancer // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, N 9. – P. 1448.
 16. Shimoda Y., Fujikawa H., Komori K. et al. The Glasgow Prognostic Score before curative resection may predict postoperative complications in patients with gastric cancer // *Journal of Gastrointestinal Cancer*. – 2022. – Vol. 53, N 4. – P. 908-914.
 17. Zhang S., Li J.Z., Du T. et al. The modified Glasgow Prognostic Score predicts survival in gastric cancer patients with normal CEA and CA19-9 // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – Vol. 16, N 2. – P. 314-327.
 18. Liu X., Sun X., Liu J. et al. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio predicts prognosis of patients after curative resection for gastric cancer // *Translational Oncology*. – 2015. – Vol. 8, N 4. – P. 339-345.
 19. Saito H., Kono Y., Murakami Y. et al. Prognostic significance of the preoperative ratio of C-reactive protein to albumin and neutrophil-lymphocyte ratio in gastric cancer patients // *World Journal of Surgery*. – 2018. – Vol. 42, N 6. – P. 1819-1825.
 20. Toyokawa T., Muguruma K., Yoshii M. et al. Clinical significance of prognostic inflammation-based and/or nutritional markers in patients with stage III gastric cancer // *BMC Cancer*. – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 517.
 21. Lee J.W., Sharma A.R., Lee S.S. et al. The C-reactive protein to albumin ratio predicts postoperative complication in patients who undergo gastrectomy for gastric cancer // *Heliyon*. – 2020. – Vol. 6, N 6. – P. 220.
 22. Yu Q., Li K.Z., Fu Y.J. et al. Clinical significance and prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in gastric cancer // *Annals of Surgical Treatment and Research*. – 2021. – Vol. 100, N 6. – P. 338-346.
 23. Liu Z., Chen L., Sun F. et al. C-reactive protein/albumin ratio on the first day after surgery predicts short-term complications of gastrectomy for gastric cancer // *Nutrition and Cancer*. – 2022. – Vol. 74, N10. – P. 3574-3581.
 24. Queen M. M., Ryan R. E., Holzer R. G. et al. Breast cancer cells stimulate neutrophils to produce oncostatin M: potential implications for tumor progression // *Cancer Research*. – 2005. – Vol. 65, N 19. – P. 8896-8904.
 25. Lee S., Oh S.Y., Kim S.H. et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy // *BMC Cancer*. – 2013. – Vol. 13. – P. 350.
 26. Ogata T., Satake H., Ogata M. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive or prognostic factor for gastric cancer treated with nivolumab: a multicenter retrospective study // *Oncotarget*. – 2018. – Vol. 9. – P. 520-527.
 27. Yong R., Meng Y. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio, an independent risk factor for postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with gastric cancer // *Geriatrics & Gerontology International*. – 2020. – Vol. 20, N 10. – P. 927-931.
 28. Li Z., Li S., Ying X. et al. The clinical value and usage of inflammatory and nutritional markers in survival prediction for gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy and D2 lymphadenectomy // *Gastric Cancer*. – 2020. – Vol. 23, N 3. – P. 540-549.
 29. Park J.H., Yeo J.H., Kim Y.S. et al. Predictive roles of HER2 gene amplification and neutrophil-to-lymphocyte ratio on survival in HER2-positive advanced gastric cancer treated with trastuzumab-based chemotherapy // *American Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 44, N 6. – P. 232-238.
 30. Tur-Martines J., Osorio J., Peres-Romero N. et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio behaves as an independent prognostic factor even in patients with postoperative complications after curative resection for gastric cancer // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2022. – Vol. 407, N 3. – P. 1017-1026.
 31. Messenger M., Neofytou K., Chaudry M.A. et al. Prognostic impact of preoperative platelets to lymphocytes ratio (PLR) on survival for oesophageal and junctional carcinomas treated with neoadjuvant chemotherapy: A retrospective monocentric study on 153 patients // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 41, N 10. – P. 1316-1323.
 32. Chen L., Hao Y., Cong X. et al. Peripheral venous blood platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for predicting the survival of patients with gastric cancer treated with SOX or XELOX regimen neoadjuvant chemotherapy // *Technology in Cancer Research & Treatment*. – 2019. – Vol. 18. – P. 485.
 33. Park S.H., Lee S., Song J.H. et al. Prognostic significance of body mass index and prognostic nutritional index in stage II/III gastric cancer // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2020. – Vol. 46, N 4. – P. 620-625.
 34. Sasahara M., Kanda M., Ito S. et al. The preoperative prognostic nutritional index predicts short-term and long-term outcomes of patients with stage II/III gastric cancer: analysis of a multi-institution dataset // *Digestive Surgery*. – 2020. – Vol. 37, N 2. – P. 135-144.
 35. Zhang X., Fang H., Zeng Z. et al. Preoperative prognostic nutrition index as a prognostic indicator of survival in elderly patients undergoing gastric cancer surgery // *Cancer Management and Research*. – 2021. – Vol. 13. – P. 5263-5273.

36. Xu Z, Chen X, Yuan J. et al. Correlations of preoperative systematic immuno-inflammatory index and prognostic nutrition index with a prognosis of patients after radical gastric cancer surgery // *Surgery*. – 2022. – Vol. 172, N 1. – P. 150-159.
37. Liu X, Zhang D, Lin E. et al. Preoperative controlling nutritional status (CONUT) score as a predictor of long-term outcome after curative resection followed by adjuvant chemotherapy in stage II-III gastric Cancer // *BMC Cancer*. – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 699.
38. Kuroda D, Sawayama H, Kurashige J. et al. Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic marker for gastric cancer patients after curative resection // *Gastric Cancer*. – 2018. – Vol. 21, N 2. – P. 204-212.
39. Sun F, Zhang C, Liu Z. et al. Controlling Nutritional Status (CONUT) score as a predictive marker for short-term complications following gastrectomy of gastric cancer: a retrospective study // *BMC Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 107.
40. Xiao Q, Li X, Duan B. et al. Clinical significance of controlling nutritional status score (CONUT) in evaluating outcome of postoperative patients with gastric cancer // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12, N 1. – P. 93.
41. Liu J, Chen S, Geng Q. et al. Prognostic value of pretreatment albumin-globulin ratio in predicting long-term mortality in gastric cancer patients who underwent D2 resection // *OncoTargets and Therapy*. – 2017. – Vol. 10. – P. 2155-2162.
42. Cheng C.B, Zhang Q.X, Zhuang L.P. et al. Prognostic value of lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with gastric cancer after surgery: a multicentre study // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 50, N 10. – P. 1141-1149.
43. Aoyama T, Nakazano M, Nagasawa S. et al. The association of the lymphocyte-to C-reactive-protein ratio with gastric cancer patients who receive curative treatment // *In Vivo*. – 2022. – Vol. 36, N 1. – P. 482-489.

Контакты авторов:

Савчук С.А.

e-mail:

Конфликт интересов: отсутствует

Медико-биологические науки Medical and biological Sciences

УДК 616-085:616.62-002

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.50.32.021

© Коллектив авторов, 2023

Меджидова Х.М.¹, Алиев А.А.², Алехнович А.В.³, Перервенко О.В.¹, Плоскирева А.А.⁴, Сергеев С.С.¹ **ОСОБЕННОСТИ ЛИТОГЕНЕЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ, ВЫЗВАННЫХ KLEBSIELLAE PNEUMONIAE, PROTEUS, ENTEROCJCCUS, CANDIDA НА ФОНЕ УРЕАПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ**

¹Филиал № 2 ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России, г. Петропавловск-Камчатский²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В.Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А.Вишневого» Минобороны России, г. Красногорск, Московская область⁴ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва

Аннотация. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 30 больных, у которых *U. urealyticum* выявлены в диагностическом титре более чем 104 КОЕ/мл, и 30 пациентов (контрольная группа), у которых уреоплазменная инфекция отсутствовала. В основной группе выявлено снижение клеточного и гуморального факторов иммунитета (иммуноглобулин А – в 1,4 раза, комплементарной активности С3 – в 1,5 раза), фагоцитарной активности нейтрофилов. Для пациентов с *Ureaplasma urealyticum* характерными были частые ассоциации с такими микроорганизмами, как клебсиеллы, протей, энтерококки и грибы рода Кандида, что способствовало длительному течению воспалительного процесса и усилению литогенеза. При ассоциации уреоплазм с энтерококком преобладающим являлось образование кристаллов мочевой кислоты, оксалата кальция, урата натрия. При наличии грибов рода Кандида в зависимости от сочетания с различными видами микроорганизмов наблюдалось образование кристаллов как оксалата кальция, так и мочевой кислоты, урата аммония, трипельфосфатов. При уреоплазменной инфекции, не ассоциированной с другой микрофлорой, преобладающими были кристаллы оксалата кальция, ураты.

Ключевые слова: хроническое воспаление мочевых путей, уреоплазменная инфекция, мочекаменная болезнь, *Klebsiellae*, *Enterocjccus*, *Candida*, литогенез.

Medzhidova H.M.¹, Aliev A.A.², Alekhnovich A.V.³, Perervenko O.V.¹, Ploskireva A.A.⁴, Sergeev S.S.¹ **FEATURES OF NEPHROLITHIASIS IN CHRONIC INFLAMMATION OF THE URINARY TRACT CAUSED BY KLEBSIELLAE PNEUMONIAE, PROTEUS, ENTEROCJCCUS AND CANDIDA AGAINST THE BACKGROUND OF UREAPLASMA INFECTION**

¹Branch No. 2 of the federal state institution "1477 Naval Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of Russia, Petropavlovsk-Kamchatsky²"City Clinical Hospital. V.V.Veresaeva of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow³Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for High Medical Technologies - Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky" Ministry of Defense of Russia, Krasnogorsk, Moscow Region⁴Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute for Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow

Abstract. A comprehensive clinical and laboratory examination of 30 patients in whom *U. urealyticum* was detected in a diagnostic titer of more than 104 CFU/ml, and 30 patients (comparison group) in whom ureaplasma infection was absent was carried out. In the main group, a decrease in cellular and humoral immunity factors (immunoglobulin A – by 1.4 times, complementary activity of C3 – by 1.5 times), phagocytic activity of neutrophils was revealed. Patients with *Ureaplasma urealyticum* were characterized by frequent associations with microorganisms such as klebsiella, proteus, enterococci and *Candida* fungi, which contributed to the long course of the inflammatory process and enhanced lithogenesis. When ureaplasmas are combined with klebsiella, crystals of tripelphosphates, ammonium urate, and oxalates predominate in the urine. The ability of klebsiella to form bacterial biofilms enhances the process of lithogenesis. When ureaplasmas were associated with enterococcus, the formation of uric acid crystals, calcium oxalate, and sodium urate was predominant. In the presence of fungi of the genus *Candida*, depending on the combination with various types of microorganisms, the formation of crystals of both calcium oxalate and uric acid, ammonium urate, trippelphosphates was observed. In case of ureaplasma infection not associated with other microflora, calcium oxalate crystals and urates were predominant.

Keywords: chronic inflammation of the urinary tract, ureaplasma infection, urolithiasis, *Klebsiellae*, *Enterocjccus*, *Candida*, lithogenesis.

В структуре урологических заболеваний мочекаменная болезнь (МКБ), или уролитиаз, по-прежнему остаётся одной из самых частых патологий и составляет в среднем 35–40%. По литературным данным, около 5–9% всего населения Европы, 13% – Северной Америки, 5–9% – Азии и до 20% – Саудовской Аравии страдают уролитиазом [20, 24]. В странах с высоким промышленным потенциалом из каждых 10 млн жителей до 400 тыс. страдают МКБ [13, 15]. В России МКБ не только широко и повсеместно распространена (к примеру, на Урале – 25,5%, в Восточной Сибири – 41,5%), но и имеет тенденцию к значительному росту, а больные с различными формами этой патологии занимают 35–50% коечного фонда урологических стационаров [1, 3, 4, 8, 13]. В настоящее время в качестве причин литогенеза рассматривается большое количество факторов, как эндогенных, которые сопровождаются нарушением показателей гомеостаза [2, 13, 15], так и экзогенных: климатические, биогеохимические особенности почвы и воды, питание, экологическая среда и социальные факторы [16].

Традиционно принято делить камни мочевых путей на инфекционные и неинфекционные. К инфекционным относятся те, которые образуются при pH мочи более 6,8, среди них чаще встречаются струвит (трипельфосфат) и карбонатапатит. К неинфекционным относятся кальций-оксалатные камни (CaOx), которые являются наиболее распространёнными (до 80% всех камней), ксантиновые и цистиновые камни [14].

Однако вопрос об участии бактерий в генезе уролитов, которые ранее считались неинфекционными, активно дискутируется. Исторически сложилось так, что ключевым компонентом образования мочевых камней является перенасыщение урины – процесс, при котором концентрация веществ в моче, таких как кальций и оксалат, превышает пределы их растворимости [23]. Долгое время считалось, что инфекция связана только со струвитами, и роль бактерий в МКБ была ограничена уреазопродуцирующими бактериями. Но в настоящее время появляется все больше доказательств того, что бактерии связаны с камнями неструвитного состава [5, 26].

Установлено, что образование кальций-оксалатных камней наблюдается у 40–70% пациентов, у которых отсутствовала гиперкальциурия, а кроме того, при образовании уратных камней отсутствует гиперурикемия [5]. Высказывается мнение, что одной из причин образования камней

может быть агрегация кристаллов в присутствии бактерий [29]. Наиболее частыми микроорганизмами, ассоциированными с литогенезом, признаются *Ureaplasma urealyticum*, *Proteus*, *Klebsiellae pneumoniae*, *Enterococcus* и *Candida*. Литогенность перечисленных микроорганизмов обуславливается их способностью продуцировать фермент уреазу, которая создает pH, оптимальный для генеза так называемых «инфекционных» камней. *Ureaplasma urealyticum* при этом принадлежит особая роль, т.к. она является ключевым фактором развития хронических форм воспалительных процессов, на фоне которых развиваются процессы литогенеза.

В инфицированном организме микоплазмы индуцируют все виды иммунных реакций: специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ и неспецифический иммуномодулирующий или иммуносупрессирующий эффекты [7, 9]. Вместе с тем микоплазмы обладают удивительной способностью ускользать от иммунного надзора и длительно персистировать, вызывая прогрессирующие деструктивные и пролиферативные процессы, на фоне которых происходит адгезия микроорганизмов. Снижение клеточного и гуморального иммунитета, индуцированное длительной персистенцией *Ureaplasma urealyticum*, способствует колонизации различных биотопов урогенитального тракта такими микроорганизмами, как клебсиелла, энтерококк, кандиды, которые также обладают способностью длительно персистировать в организме человека и вызывать затяжные хронические воспалительные процессы. *Klebsiellae* и *Proteus mirabilis* имеют решающее значение не только в образовании кристаллов как бактерии, продуцирующие уреазу, но и в формировании биоплёнки, состоящей из органических веществ и экзополисахаридов, образующих гелеобразный матрикс. К последнему прикрепляются кристаллы, образуя инкрустированную биоплёнку. Органическая матрица присутствует как внутри кристаллов, так и в межкристаллитных пространствах [16, 29].

Особый интерес представляют грибковые и грибково-бактериальные ассоциации при МКБ на фоне хронических воспалительных процессов. В полимикробных биоплёнках с участием *S. aureus* и *C. albicans* наблюдается значительное увеличение образования биоплёнок по сравнению с соответствующей монобактериальной биоплёнкой *S. aureus* [33].

Enterococcus faecalis и *Proteus mirabilis* отмечены как наиболее распространённые и стойкие

компоненты при МКБ, которые создают надёжную архитектуру биоплёнки, повышая устойчивость к противомикробным препаратам для обоих видов. Факторы, секретируемые *E. faecalis*, могут усиливать патогенный потенциал *P. mirabilis*, стимулируя уреазную активность и цитотоксичность. Коинфекция *E. faecalis* с *P. mirabilis* увеличивает повреждение тканей и частоту МКБ и бактериемии. *E. faecalis* и *P. mirabilis* также могут формировать биоплёнки с дрожжами [25].

В механизме литогенеза мочевых путей участвуют сложными физико-химические процессы как врождённого, так и приобретённого характера, происходящими не только в мочевой системе, но и в организме в целом.

Установлено, что даже при перенасыщении мочи солями конкременты могут не образовываться и для камнеобразования необходим связующий компонент органической субстанции в виде бактериальной биоплёнки. Считается, что, невзирая на развитие технологий в медицине и науке в целом, в патогенезе уролитиаза имеется ещё много «тёмных пятен» [6]. До сих пор остаётся не до конца изученным и вопрос об участии бактерий в процессах литогенеза при хронических воспалительных процессах в мочевых путях.

Цель исследования. Выявление *Ureaplasma urealyticum* и сопутствующей уреоплазмам микрофлоры при хронических воспалительных процессах и мочекаменной болезни, определение факторов иммунной защиты у пациентов с уреоплазменной инфекцией, характера формирования мочевых камней в зависимости от вида микрофлоры, ассоциированной с *Ureaplasma urealyticum*.

Материал и методы

В 2014–2022 гг. на базе филиала № 2 1477-го Военно-морского клинического госпиталя Минобороны (Петропавловск-Камчатский) и ГКБ им. В.В.Вересаева (Москва) проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 120 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями мочеполовой системы и МКБ. Обследование включало оценку субъективных симптомов, анамнеза, результатов общего объективного и специальных урологических осмотров, лабораторных исследований.

В комплекс лабораторного обследования данной категории больных были включены: общие анализы крови, мочи, бактериологическая и молекулярно-генетическая диагностика уреоплазменной инфекции, микробиологическая и моле-

кулярно-генетическая диагностика патогенной и условно патогенной микрофлоры в моче. Всем больным с МКБ в сыворотке крови и в моче определяли содержание кальция, фосфора, магния, мочевой кислоты.

Из 120 пациентов были отобраны 30 пациентов с хроническими воспалительными процессами мочеполовой системы, МКБ и с установленной уреоплазменной инфекцией, у которых были выявлены *U. urealyticum* в диагностическом титре более 104 КОЕ/мл (основная группа), и 30 пациентов, у которых в спектре воспалительных заболеваний уреоплазменная инфекция отсутствовала (контрольная группа).

Клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение в сыворотке крови и в моче содержания кальция, фосфора, магния выполняли общепринятыми методами. Диагностику уреоплазменной инфекции проводили бактериологическим методом (посевы) и молекулярно-генетическим методом (ПЦР). Комплементарную активность, содержание иммуноглобулинов классов А, М, G определяли иммуноферментным методом (Diasis Diagnostic System, Germany). Для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов определяли фагоцитарный индекс – процент клеток, вступивших в фагоцитоз, к их общему числу. Фагоцитарное число – среднее число бактерий или частиц латекса, поглощённых в расчёте на один нейтрофил. Для оценки метаболической активности гранулоцитов крови проводили тест восстановления нитросинего тетразолия. Для определения условно патогенной микрофлоры, сопутствующей уреоплазменной инфекции при хронических воспалительных процессах и МКБ, проводились бактериологические посевы согласно методическим рекомендациям.

Образцы клинического материала исследовали на наличие в них ДНК *Ureaplasma spp.* методом ПЦР. Для этого были использована тест-система Ампли Сенс *Ureaplasma spp.* (обнаруживающая одновременно *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum*).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows 6.0. Значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента и критерию Манна–Уитни. Частоты признаков сравнивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Уреаплазменная инфекция была выявлена у 37 пациентов – 30,8% общего числа обследованных. В основной группе концентрация Ig A оказалась в 1,4 раза, фагоцитарная активность нейтрофилов и комплементарная активность С3 – в 1,5 раза ниже по сравнению с контрольной группой.

Определение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови и других биологических жидкостях является одним из наиболее важных интегральных показателей функциональной полноценности В-лимфоцитов и всей системы регуляции гуморального адаптивного иммунитета. Антитела класса IgA являются важным фактором местной защиты слизистых оболочек. Они связываются с микроорганизмами и предотвращают их проникновение с внешних поверхностей в глубину тканей, усиливают фагоцитоз антигенов путем активации комплемента по альтернативному пути. Установлено, что протеазы *U. urealyticum* расщепляют IgA человека на 2 фрагмента, по массе соответствующих Fc- и Fab-фрагментам. В результате воздействия протеаз иммуноглобулины теряют способность связывать антигены уреоплазм, что облегчает колонизацию различных биотопов организма патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Комплементарная активность С3 – ключевой компонент комплемента, участвующий в обеспечении неспецифической устойчивости организма к бактериальной инфекции. Фик-

сация С3-компонента комплемента на клеточной стенке бактерий (опсонизация) приводит к усилению фагоцитоза. Снижение уровня С3 может приводить к ослаблению фагоцитарной активности нейтрофилов.

Полученные результаты указывают на снижение клеточного и гуморального звеньев иммунной защиты на фоне уреоплазменной инфекции и предрасположенность рассматриваемой категории к развитию хронических заболеваний.

При посевах как мочи, так и с мочевых камней, чаще, чем в контрольной группе, выделялись *Ureaplasma urealyticum*, *Klebsiellae pneumoniae*, *Proteus*, *Enterococcus*, а также *Candida*. При изучении характера формирования мочевых камней в зависимости от вида микрофлоры, ассоциированной с *Ureaplasma urealyticum*, было выявлено, что образование так называемых кристаллов «инфекционных» камней (урат аммония, трипельфосфаты) наблюдалось при высоком титре уреоплазменной инфекции (10^6) и в сочетании с клебсиеллой и протеем. В моче при этом преобладали кристаллы трипельфосфатов (рис. 2) и трипельфосфатов и урата аммония (рис. 1), кристаллы урата аммония (рис. 10)

При ассоциации уреоплазм с кандидой образуются оксалаты, ураты (рис. 4-6).

При ассоциации уреоплазм с энтерококком и кандидой наблюдается образование кристаллов мочевой кислоты и оксалата кальция (рис. 3).

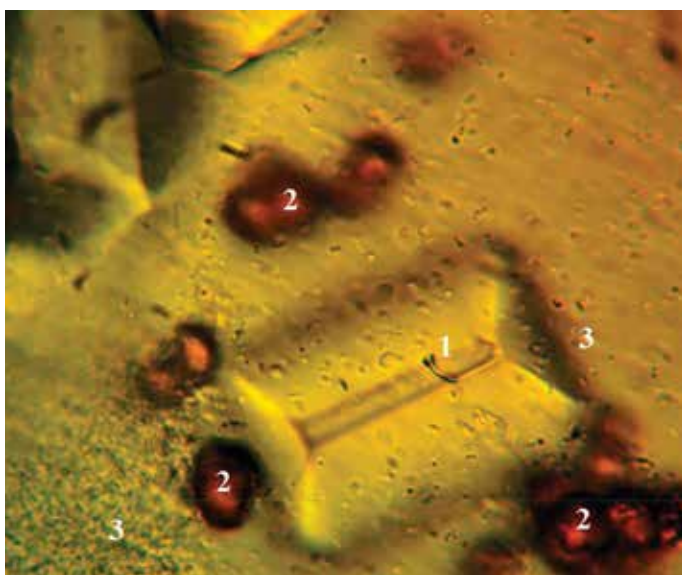


Рис. 1. Больной с МКБ. Осадок мочи: на фоне уреоплазменной инфекции (10^6) клебсиеллы(3), протей (3), кристаллы трипельфосфата (1), кристаллы урата аммония(2)

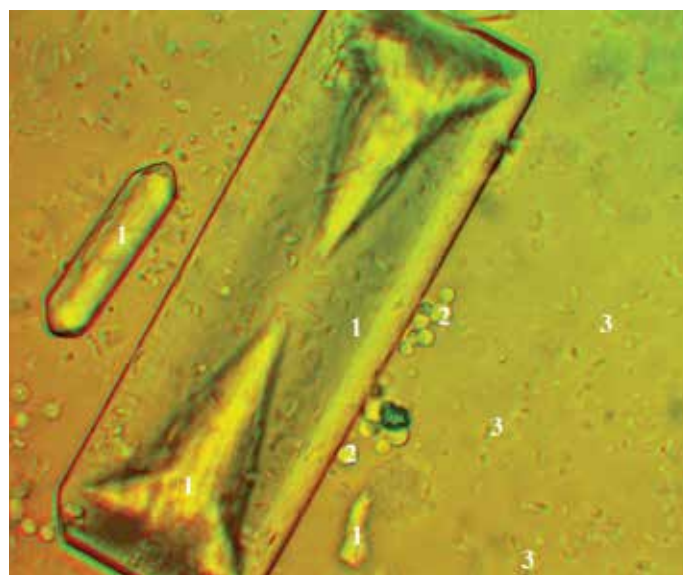


Рис. 2. Больной С., Катетер. На фоне уреоплазменной инфекции (10^6) кристаллы трипельфосфатов (1), дрожжеподобный грибок *Candida* (2), протей (3)

Как видно на рисунках 8, 9, бактерии способствуют агрегации кристаллов CaO , покрывая и склеивая их плотной биоплёнкой.

По данным литературы, высказывается предположение, что органическая «матрица» в камнях может связывать неорганические компоненты (такие как частицы CaOx). Общая структура камня может иметь конфигурацию «кирпича и раствора», в которой органическое вещество является «известковым раствором», а неорганические составляющие являются «кирпичиками» [14].

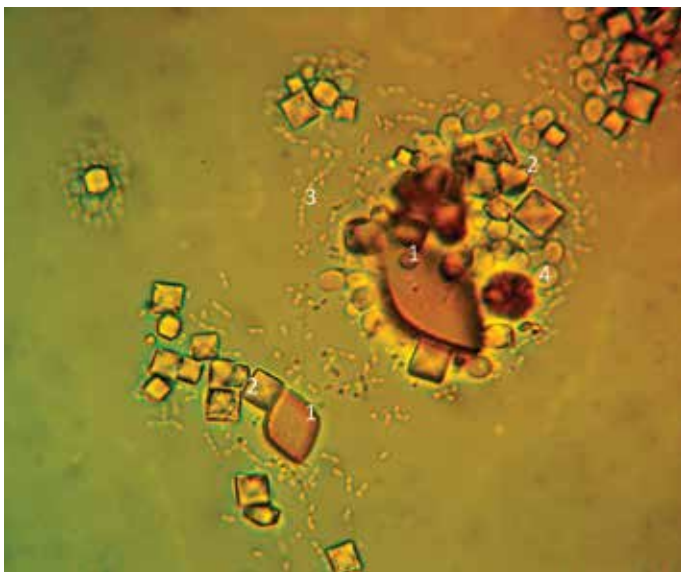


Рис. 3. Больной с МКБ. Осадок мочи: на фоне уреоплазменной инфекции (10^4) энтерококк (3), дрожжеподобный грибок *Candida* (4), кристаллы оксалата кальция (2), кристаллы мочевой кислоты (1)

Выводы

1. *Ureaplasma urealyticum* выявлялись у 30,8% обследованных. В группе больных с уреоплазменной инфекцией наблюдалось снижение клеточного и гуморального факторов иммунитета: иммуноглобулин А – в 1,4, комплементарной активности С3 – в 1,5 раза, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, что указывает на предрасположенность рассматриваемой категории к развитию хронических заболеваний.

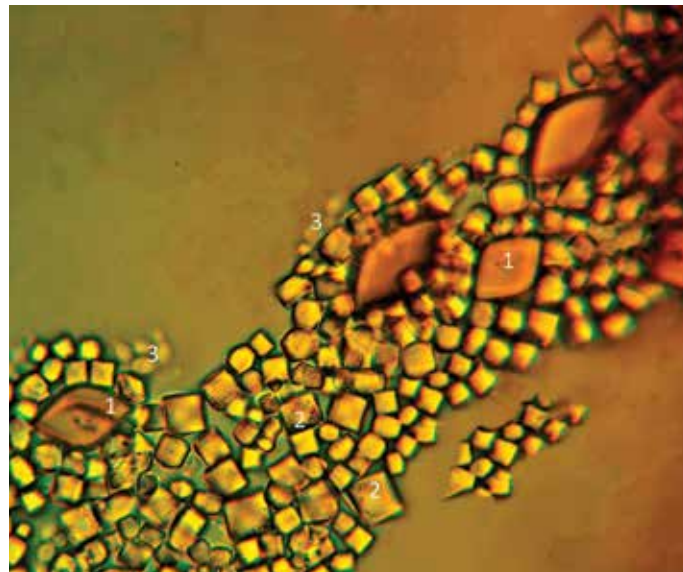


Рис. 4. МКБ. Осадок мочи: на фоне уреоплазменной инфекции (10^4) энтерококк (3), дрожжеподобный грибок *Candida* (4), кристаллы оксалата кальция (2), кристаллы мочевой кислоты (1)

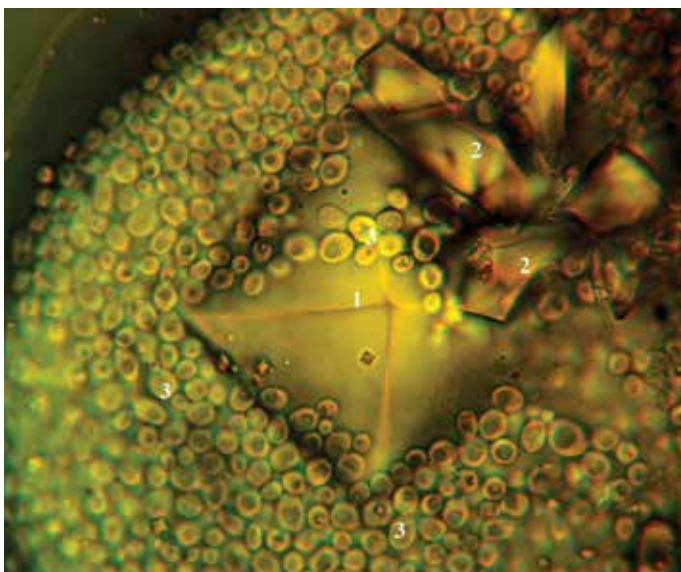


Рис. 5. Больной Р. Хронический пиелонефрит, МКБ. На фоне уреоплазменной инфекции (10^4) кристаллы оксалата кальция (1), дрожжеподобный грибок *Candida* (2). На крупном кристалле оксалата кальция визуализируется стафилококк

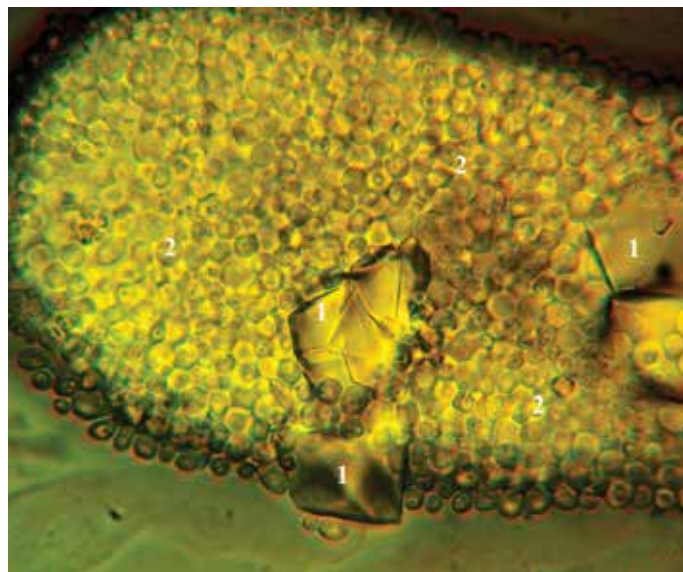


Рис. 6. Больной Р. Хронический пиелонефрит, МКБ. На фоне уреоплазменной инфекции (10^4) кристаллы оксалата кальция (1), дрожжеподобный грибок *Candida* (био пленка, 2)

2. Для пациентов с уреоплазменной инфекцией наиболее характерными являются частые ассоциации с такими микроорганизмами, как клебсиеллы, протей, энтерококки, грибы рода Кандида. Такие ассоциации способствуют длительному течению воспалительного процесса и усилению литогенеза, что проявлялось частыми рецидивами мочекаменной болезни.

3. При сочетании уреоплазм с клебсиеллой в моче преобладают кристаллы трипельфосфатов, урата аммония, оксалатов. Способность

клебсиелл образовать бактериальные биоплёнки усиливает процесс литогенеза. При ассоциации уреоплазм с энтерококком преобладающим являлось образование кристаллов мочевой кислоты, оксалата кальция, урата натрия. При наличии грибов рода Кандида в зависимости от сочетания с различными видами микроорганизмов наблюдалось образование кристаллов как оксалата кальция, так и мочевой кислоты, урата аммония, трипельфосфатов. При уреоплазменной инфекции, не ассоциированной с другой микро-

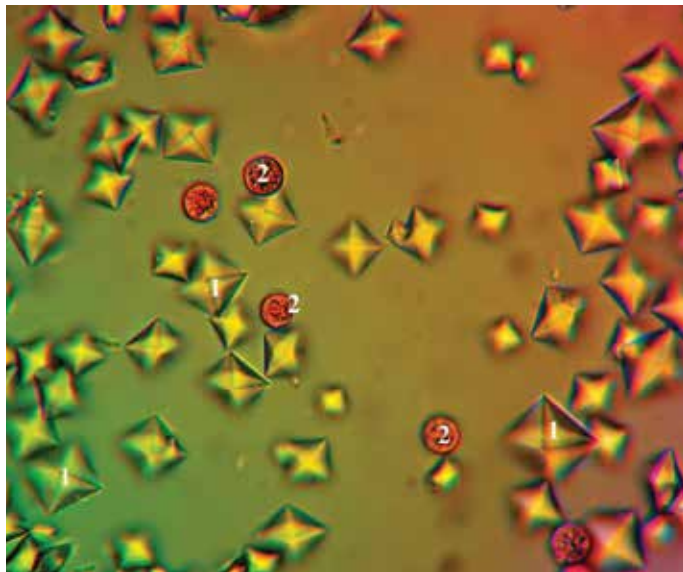


Рис. 7. Осадок мочи. Кристаллы оксалата кальция (1), эритроциты (2). *Ureaplasma urealyticum* и другая условно-патогенная микрофлора не выявлены

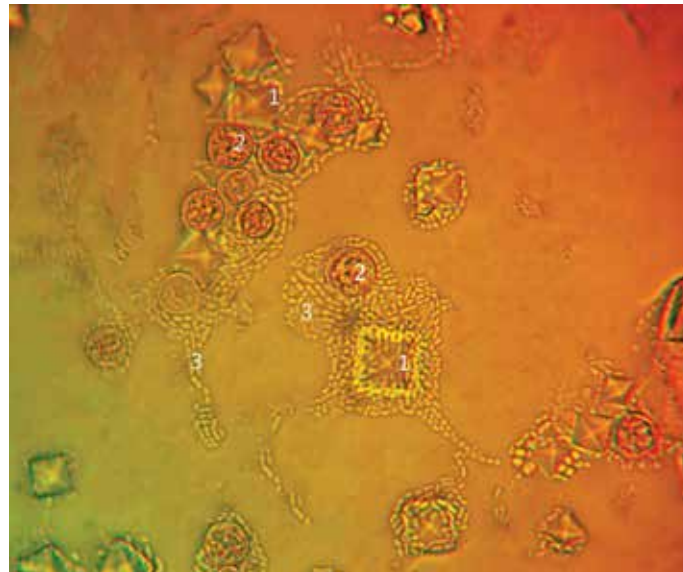


Рис. 8. Больной М. МКБ. Осадок мочи: на фоне уреоплазменной инфекции (10^4) клебсиеллы(3), энтерококки (3), кристаллы оксалата кальция (1), эритроциты (2). Клебсиеллы и энтерококки тщательно обкладывают как эритроциты, так и кристаллы оксалата кальция

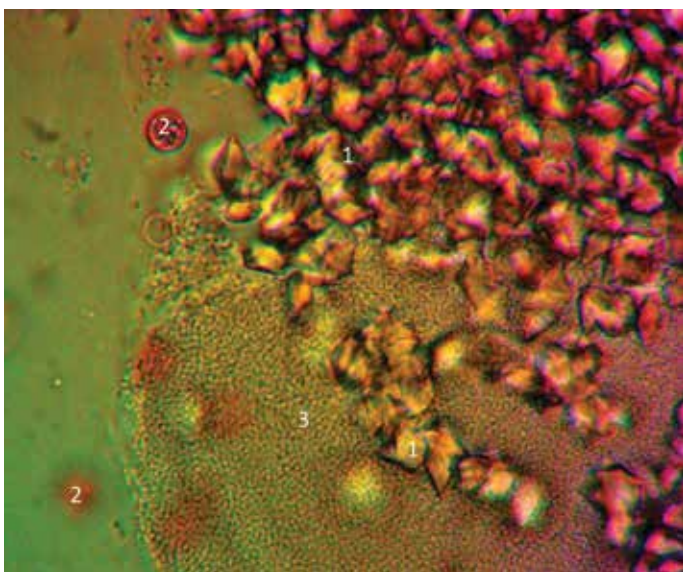


Рис. 9. Больной М. МКБ. Осадок мочи: на фоне уреоплазменной инфекции (10^4) клебсиеллы (3), энтерококки (3), кристаллы оксалата кальция (1), эритроциты (2)

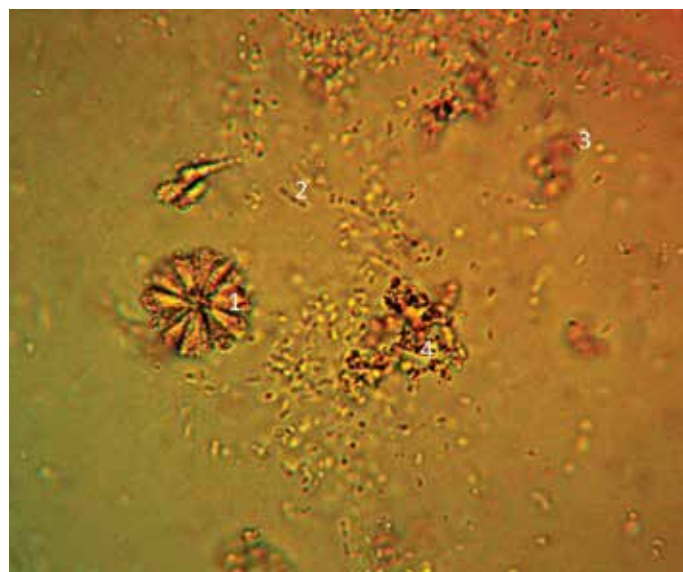


Рис. 10. Больной Ш. Хронический пиелонефрит, МКБ. На фоне уреоплазменной инфекции (10^6) группа кристаллов урата аммония (1), клебсиеллы (2), аморфные ураты (3, 4).

флорой, преобладающими были кристаллы оксалата кальция, ураты.

4. Полученные результаты могут быть использованы при разработке профилактических мероприятий в отношении больных с МКБ, т. к. в настоящее время отсутствуют радикальные способы лечения больных нефролитиазом. Консервативное лечение, а также хирургическое вмешательство у данной категории больных являются паллиативной мерой и не гарантируют от рецидива воспалительного процесса и нефролитиаза.

Литература

- Алехнович А.В., Ильяшенко К.К., Ельков А.Н., Леженина Н.Ф., Ливанов А.С. Сравнительная оценка клинической эффективности антигипоксантов у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами / Общ. реаниматология. 2009. Т. 5. № 1. С. 58-60.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012 гг.) по данным официальной статистики // Эксперимент. и клин. урология. – 2014. – № 2. – С. 2–12.
- Викторов А.А., Холоднов В.А., Гладких В.Д., Алехнович А.В. Математическая модель влияния окружающей среды на старение живых систем / Успехи геронтологии. 2013. Т. 26. № 1. С. 052-057.
- Иванов Ю.В., Алехнович А.В. Современные аспекты диагностики и лечения панкреонекроза / Анналы хирургии. 2004. № 2. С. 48-52.
- Калабеков А.А., Казаченко А.В., Иващенко В.В. Факторы риска кальциевого и уратного нефролитиаза. Роль канальцевых дисфункций в камнеобразовании // Эксперимент. и клин. урология. – 2016. – № 1. – С. 8–14.
- Куликовский В.Ф., Шкодкин С.В. Современные представления о эпидемиологии и патогенезе уролитиаза // Научный результат. Медицина и фармация. 2016. – Т. 2, № 4. – С. 4–12. Doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-4-12
- Мешков В.В. Клинико-микробиологическая характеристика воспалительного процесса нижних мочевых путей, ассоциированного с *Ureaplasma urealyticum* у женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 22с.
- Полиенко А.К., Севостьянова О.А., Мосеев В.А. Влияние некоторых причин на распространение мочекаменной болезни в мире // Урология. – 2005. – № 1. – С. 74–78.
- Прилепская В.Н., Кисина В.И., Соколовский Е.В. и др. К вопросу о роли микоплазм в урогенитальной патологии // Consilium medicum. 2007. – Т. 9, № 1. – С. 31–38.
- Урология. Мочекаменная болезнь. 6-изд., пер. и доп. / Под ред. Н.А. Лопаткина]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 259–292
- Фрейтаг Д., Хруска К. Патопфизиология нефролитиаза. Почки и гомеостаз в норме и при патологии: Пер. с англ. / Под ред. Клара. – М.: Медицина, 1987. – С. 390–420.
- Хамидуллин К.Р., Пушкарев А.М., Тарасенко А.И., Павлов В.Н. Роль инфекции мочевых путей в развитии рецидивного нефролитиаза // Урология. – 2017. – № 5. – С. 150–155.
- Четвериков А.В. Влияние инфекции на мочеобразование у больных уролитиазом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2022. – 24 с.
- Adelman A., Shilo Y., Modai J. et al. Do organic substances act as a degradable binding matrix in calcium oxalate kidney stones? // BMC Urology. – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 46. Doi: 10.1186/s12894-021-00818-3
- Aggarwal K.P., Narula S., Kakkar M., Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators // Biomed. Res. Int. – 2013. N 2013. – P. 292953.
- Anjou T., Busi S., Imchen M. et al. Polymicrobial Infections and Biofilms: Clinical Significance and Eradication Strategies // Antibiotics (Basel). – 2022. – Vol. 11, N 12. – P. 1731. Doi: 10.3390/antibiotics11121731
- Chang J.H., Chong K.K.L., Lam L.N. et al. Enterococcal infection associated with biofilms // Nat. Rev. Microbiol. – 2019. – Vol. 17, N 2. – P. 82–94. Doi: 10.1038/s41579-018-0107-z
- Chen D., Jiang C., Liang X. et al. Early and rapid prediction of postoperative infections following percutaneous nephrolithotomy in patients with complex kidney stones // BJU Int. – 2019. – Vol. 123, N 6. – P. 1041–1047.
- Daudon M., Petay M., Vimont S. et al. Urinary tract infection inducing stones: some clinical and chemical data Comptes Rendus // Chimie. – 2022. – Vol. 25, N S1. – P. 315–334.
- De Lorenzis E., Alba A.B., Cepeda M. et al. Bacterial spectrum and antibiotic resistance of urinary tract infections in patients treated for upper urinary tract calculi: a multicenter analysis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 39, N 10. – P. 1971–1981.
- Dornbier R.A., Bajic P., Van Kuiken M. et al. The microbiome of calcium-based urinary stones // Urolithiasis. – 2020. – Vol. 48, N 3. – P. 191–199.
- Elias S., Banin E. Multi-species biofilms: living with friendly neighbors // FEMS Microbiol. Rev. – 2012. – Vol. 36, N 5. – P. 990–1004. Doi: 10.1111/j.1574-6976.2012.00325.x
- H.Gao, J.Lin, F.Xiong et al. Urinary Microbial and Metabolomic Profiles in Kidney Stone Disease Front Cell Infect // Microbiol. – 2022. – Vol. 12. – P. 953392. Doi: 10.3389/fcimb.2022.953392
- Halinski A., Bhatti K.H., Boeri L. et al. Spectrum of Bacterial Pathogens from Urinary Infections Associated with Struvite and Metabolic Stones // Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol. 13, N 1. – P. 80. Doi: 10.3390/diagnostics13010080

25. Jordan R., Andersen G. M.J., Alexandra O, Johnson K.L. Bair Enterococcus faecalis Polymicrobial Interactions Facilitate Biofilm Formation, Antibiotic Recalcitrance, and Persistent Colonization of the Catheterized Urinary Tract // Pathogens. – 2020. – Vol. 9, N 10. – P. 835.
26. Lemberger U., Pjevac P, Hausmann B. et al. The microbiome of kidney stones and urine of patients with nephrolithiasis // Urolithiasis. – 2023. – Vol. 51, N 1. – P. 27. Doi: 10.1007/s00240-022-01403-5
27. Mohamed J.A., Huang W, Nallapareddy S.R. et al. Influence of origin of isolates, especially endocarditis isolates, and various genes on biofilm formation by Enterococcus faecalis // Infect. Immun. – 2004. – Vol. 72, N 6. – P. 3658–3663.
28. Schaffer J.N., Norsworthy A.N., Sun T.-T., Pearson M.M. Proteus mirabilis fimbriae- and urease-dependent clusters assemble in an extracellular niche to initiate bladder stone formation // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2016. – Vol. 113. – P. 4494–4499.
29. Schwaderer A.L., Wolfe A.J. The association between bacteria and urinary stones // Ann. Transl. Med. – 2017. – Vol. 5, N 3. – P. 32. Doi: 10.21037/atm.2016.11.73
30. Skolarikos A., Straub M., Knoll T. et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU // Eur. Urol. – 2015. – Vol. 67, N 4. – P. 750–763.
31. Sorokin I., Mamoulakis C., Miyazawa K. et al. Epidemiology of stone disease across the world // World J. Urol. – 2017. – Vol. 35, N 9. – P. 1301–1320. Doi: 10.1007/s00345-017-2008-6
32. Tiselius H.G. Epidemiology and medical management of stone disease // BJU Int. – 2003. – Vol.91, N 8. – P. 758–767.
33. Van Dyck K., Viela F, Mathelie'-Guinlet M. et al. Adhesion of Staphylococcus aureus to Candida albicans During Co-Infection Promotes Bacterial Dissemination Through the Host Immune Response // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2021. – N 10. – P. 624839. Doi: 10.3389/fcimb.2020.624839
34. Yagisava T, Hayashi T, Yoshida A. Comparison of metabolic risk factors in patients with recurrent urolithiasis stratified according to age and gender // Eur. Urol. – 2000. – Vol. 13. – P. 297–301.
35. Yang Y, Hong S, Xu J. et al. Enterobacter cloacae: a villain in CaOx stone disease? // Urolithiasis. – 2022. – Vol.50. – P. 177–188.
36. Zhang D, Li S, Zhang Z. et al. Urinary stone composition analysis and clinical characterization of 1520 patients in central China // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11, N 1. – P. 64–67.

Контакты авторов:

Меджидова Х.М.

e-mail: dunialraal@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

ISSN 2658-6681



9 772658 668000



2 3 0 0 2

>