

DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703

ISSN 0236-2910 (Print), 2313-0636 (Online)

Том 27, № 3. 2017

Научный журнал
Основан в январе 1990 г.
Выходит один раз в квартал



Vol. 27, no. 3. 2017

SCHOLARLY JOURNAL
Founded in January 1990
Issued quarterly

16+

**ВЕСТНИК
МОРДОВСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА**

MORDOVIA UNIVERSITY BULLETIN

DOI: 10.15507/0236-2910

Учредитель и издатель –
федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего
образования «Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
им. Н. П. Огарёва»

FOUNDER AND PUBLISHER –
Federal State
Budgetary Educational
Institution
of Higher Education
“National Research
Ogarev Mordovia
State University”

E-mail: vestnik_mrsu@mail.ru; **http:** <http://vestnik.mrsu.ru>

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК)

Индексируется в Web of Science (ESCI), Российском индексе научного цитирования (РИНЦ), а также EBSCO, Index Copernicus и ResearchBib

Является членом Directory of Open Access Journals (DOAJ),
Комитета по этике научных публикаций,

Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ) и CrossRef

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор),
свидетельство ПИ № ФС77-65881 от 27.05.2016 г.

Подписной индекс в каталогах агентств «Роспечать» и «МК-Периодика» – **70539**

Адрес учредителя, издателя и редакции:
430005, Россия, Республика Мордовия,
г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68
Телефон, факс: +7 (8342) 48-14-24

Founder, Publisher and Editorial House address:
68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005,
Republic of Mordovia, Russia
Phone, fax: +7 (8342) 48-14-24

© ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», 2017



Научный журнал «Вестник Мордовского университета»

принимает не опубликованные ранее научные статьи и дискуссионные материалы научного характера кандидатов и докторов наук, преподавателей, аспирантов и студентов старших курсов (в соавторстве).

Наименование и содержание рубрик журнала соответствуют отраслям науки и группам специальностей научных работников, согласно Номенклатуре специальностей научных работников:

01.04.00 Физика

05.13.00 Информатика, вычислительная техника и управление

05.20.00 Процессы и машины агроинженерных систем

14.01.00 Клиническая медицина

14.03.00 Медико-биологические науки

Журнал осуществляет научное рецензирование (двустороннее слепое) всех поступающих в редакцию материалов с целью экспертной оценки. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов. Рецензии хранятся в издательстве и редакции в течение 5 лет.

Редакция журнала направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ.

Редакция журнала направляет копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении соответствующего запроса.

Материалы журнала доступны по лицензии Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная





“Mordovia University Bulletin” journal

accepts scholarly articles and debatable academic materials not published before from holders of the following degrees: Ph.D., Dr.Sci., lecturer, post-graduate student and senior student (co-authored).

The titles and contents of the journal sections correspond to fields of science and specialty groups of scientists, according to the Nomenclature of scientific specialties:

- 01.04.00 Physics
- 05.13.00 Computer Science, Computer Engineering and Management
- 05.20.00 Agroengineering Systems of Processes and Machines
- 14.01.00 Clinical Medicine
- 14.03.00 Medical and Biological Sciences

All reviewers are acknowledged experts in the areas they are responsible for. Reviews are stored in the publishing house and publishing office during 5 years.

Editorial staff sends to the authors of the submitted materials copies of reviews or a substantiated refusal.

Editorial staff of the journal forwards copies of reviews in Ministry of Education and Science of the Russian Federation by request.

All the materials of the “Mordovia University Bulletin” journal are available under Creative Commons “Attribution” 4.0 license





РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Вдовин Сергей Михайлович – *главный редактор*, ректор ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», кандидат экономических наук, доцент, ORCID ID: 0000-0001-7363-1389, rector@mrsu.ru (Саранск, Россия)

Маргулис Виктор Александрович – *главный научный редактор*, заведующий кафедрой теоретической физики ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», доктор физико-математических наук, профессор, ORCID ID: 0000-0001-6281-9714, margulisva@mrsu.ru (Саранск, Россия)

Полутин Сергей Викторович – *заместитель главного редактора*, директор НИИ регионологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», доктор социологических наук, профессор, ORCID ID: 0000-0003-0399, polutin.sergei@yandex.ru (Саранск, Россия)

Гордина Светлана Викторовна – *ответственный секретарь*, кандидат педагогических наук, ORCID ID: 0000-0003-2265-418X, vestnik_mrsu@mail.ru (Саранск, Россия)

Сенин Петр Васильевич – *научный руководитель*, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», доктор технических наук, профессор, ORCID ID: 0000-0003-3400-7780, vice-rector-innov@adm.mrsu.ru (Саранск, Россия)

Ватолкина Наталья Шамильевна – *координатор международного совета*, начальник управления международных связей ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», кандидат экономических наук, доцент, ORCID ID: 0000-0002-6721-9088, vatolkina@intoffice.mrsu.ru (Саранск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Агеев Файль Таипович – *руководитель научно-диспансерного отдела НИИ кардиологии им. Мясникова А. Л.* ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Алексеева Екатерина Иосифовна – *член-корреспондент Российской академии наук*, заведующий ревматологическим отделением ФГБУ «Научный центр здоровья детей РАМН», декан педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России», доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Анисимов Владимир Николаевич – *член-корреспондент Российской академии наук*, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Росмедтехнологий, ORCID ID: 0000-0002-3683-861X (Санкт-Петербург, Россия)

Балькова Лариса Александровна – *член-корреспондент Российской академии наук*, директор медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0003-3921-4930 (Саранск, Россия)

Дианов Евгений Михайлович – *академик Российской академии наук*, директор ФГБУН «Научный центр волоконной оптики Российской академии наук», доктор физико-математических наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-5017-2287 (Москва, Россия)

Еровиченков Александр Анатольевич – *профессор кафедры инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России»*, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-5087-6946 (Москва, Россия)

Ерофеев Владимир Трофимович – *член-корреспондент Российской академии архитектуры и строительных наук*, декан архитектурно-строительного факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», доктор технических наук, профессор (Саранск, Россия)

Железникова Ольга Евгеньевна – *директор Института электроники и светотехники ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва»*, кандидат технических наук, доцент (Саранск, Россия)

Игумнов Леонид Александрович – *директор Научно-исследовательского института механики, заведующий кафедрой теоретической, компьютерной и экспериментальной механики Института информационных технологий математики и механики ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского»*, доктор физико-математических наук, профессор (Нижний Новгород, Россия)

Калашников Владимир Иванович – *заведующий кафедрой технологии строительных материалов и деревообработки ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет архитектуры и строительства»*, доктор технических наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-1979-4678 (Пенза, Россия)

Кечемайкин Владимир Николаевич – *директор Рузаевского института машиностроения ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва»*, кандидат экономических наук (Саранск, Россия)

Коровин Александр Яковлевич – *заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»*, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-7986-4455 (Краснодар, Россия)



Котляров Андрей Александрович – декан медицинского факультета ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет» (МИФИ) Обнинского института атомной энергетики (ИАТЭ), доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0003-2766-7895 (Обнинск, Россия)

Котин Александр Владимирович – заведующий кафедрой механики продукции переработки сельскохозяйственной продукции ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», доктор технических наук, профессор, ORCID ID: 0000-0003-0078-1866 (Саранск, Россия)

Лишманов Юрий Борисович – член-корреспондент Российской академии медицинских наук, заместитель директора по НИР ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-3928-7462, Researcher ID: F-5940-2014, Scopus Author ID: 35611250600 (Томск, Россия)

Макаров Леонид Михайлович – руководитель Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России на базе ФГБУЗ ЦДКБ Федерального Медико-Биологического Агентства, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-0111-3643 (Москва, Россия)

Мидленко Владимир Ильич – директор Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», доктор медицинских наук, профессор (Ульяновск, Россия)

Микаева Светлана Анатольевна – профессор кафедры ПР-4 «Электротехника и электроника» ФГБОУ ВО «Московский технологический университет», доктор технических наук, профессор (Москва, Россия)

Нищев Константин Николаевич – директор Института физики и химии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», кандидат физико-математических наук, доцент, ORCID ID: 0000-0001-7905-3700 (Саранск, Россия)

Прытков Юрий Николаевич – директор Аграрного института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», доктор сельскохозяйственных наук, профессор (Саранск, Россия)

Скрябин Владимир Александрович – профессор кафедры технологии машиностроения ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», доктор технических наук, профессор, ORCID ID: 0000-0001-7156-9198 (Пенза, Россия)

Чучаев Иван Иванович – декан факультета математики и информационных технологий ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», кандидат физико-математических наук, доцент (Саранск, Россия)

Ямашкин Анатолий Александрович – заведующий кафедрой землеустройства и ландшафтного планирования ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», доктор географических наук, профессор (Саранск, Россия)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аллахвердиев Сурхай Рагим оглы – профессор кафедры лесной индустрии Бартынского государственного университета, доктор биологических наук, профессор (Бартын, Турция)

Бобрышев Юрий Вениаминович – старший научный сотрудник кафедры анатомии медицинского факультета Университета Нового Южного Уэльса, доктор биологических наук, профессор (Сидней, Австралия)

Булгаков Алексей Григорьевич – профессор Института строительного дела Дрезденского технического университета, доктор технических наук, профессор (Дрезден, Германия)

Бурбулис Наталия – директор Института биологии и биотехнологии растений, научный руководитель лаборатории Агробиотехнологии при Университете им. Александра Стулгинскиса, доктор биомедицинских наук, профессор (Каунас, Литва)

Ганс Гуски – Институт патологии, клиника «Вивантес Берлин», член Немецкого общества патологии, действительный член Российской академии естественных наук, доктор медицинских наук, профессор (Берлин, Германия)

Духовскис Павел Викентьевич – заведующий лабораторией физиологии растений Института садоводства и овощеводства Литовского научного центра аграрных и лесных наук, действительный член АН Литвы, хабилитированный доктор, профессор (Бабтай, Литва)

Кусмарцев Федор Васильевич – декан физического факультета Университета Лафборо, кандидат физико-математических наук (Лафборо, Великобритания)

Лайко Ирина Михайловна – старший научный сотрудник, заведующий отделом селекции и семеноводства конопли Института лубяных культур Национальной академии аграрных наук Украины, доктор сельскохозяйственных наук, профессор (Глухов, Украина)

Сосунов Александр Алексеевич – Колумбийский университет, департамент нейрохирургии, доктор медицинских наук, профессор (Нью-Йорк, США)



EDITORIAL BOARD

Sergey M. Vdovin – *Editor in Chief*, Rector of National Research Mordovia State University, Ph.D. (Economics), docent, ORCID ID: 0000-0001-7363-1389, rector@mrsu.ru (Saransk, Russia)

Viktor A. Margulis – *Science Editor in Chief*, Head of Theoretical Physics Chair of National Research Mordovia State University, Dr.Sci. (Phys.-Math.), professor, ORCID ID: 0000-0001-6281-9714, margulisva@mrsu.ru (Saransk, Russia)

Sergey V. Polutin – *Deputy Editor in Chief*, Director of Research Institute of Regional Studies, National Research Mordovia State University, Dr.Sci. (Sociology), professor, ORCID ID: 0000-0003-0399, polutin.sergei@yandex.ru (Saransk, Russia)

Svetlana V. Gordina – *Executive Editor*, Ph.D. (Pedagogy), ORCID ID: 0000-0003-2265-418X, vestnik_mrsu@mail.ru (Saransk, Russia)

Petr V. Senin – *Scientific Supervisor*, Vice Rector for Science and Research, Dr.Sci. (Engineering), professor, ORCID ID: 0000-0003-3400-7780, vice-rector-innov@adm.mrsu.ru (Saransk, Russia)

Natalya Sh. Vatolkina – *International Council Coordinator*, Ph.D. (Economics), Head of International Office, docent, ORCID ID: 0000-0002-6721-9088, vatolkina@intoffice.mrsu.ru (Saransk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Fail T. Ageyev – Head of Research and Prophylaxis Division of Myasnikov Cardiology Research Institute of Federal State Institution of Russian Cardiological research-and-production complex of Federal Agency for Public Health and Human Services, Dr.Sci. (Medicine), professor (Moscow, Russia)

Yekaterina I. Alekseyeva – Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Rheumatologic Department of Federal State Budgetary Scientific Institution “Scientific Centre of Children Health”, Dean of Pediatrics Department of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Dr.Sci. (Medicine), professor (Moscow, Russia)

Vladimir N. Anisimov – Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Oncogenesis Department of Petrov Oncology Research Institute, Dr.Sci. (Medicine), professor, ORCID ID: 0000-0002-3683-861X (St. Petersburg, Russia)

Larisa A. Balykova – Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Director of Medical Institute of National Research Mordovia State University, Dr.Sci. (Medicine), professor, ORCID ID: 0000-0003-3921-4930 (Saransk, Russia)

Ivan I. Chuchayev – Dean of Mathematics and Information Technology Faculty of National Research Mordovia State University, Ph.D. (Phys.-Math.), docent (Saransk, Russia)

Yevgeniy M. Dianov – Academician of Russian Academy of Sciences, Director of Fiber Optics Research Center of the Russian Academy of Sciences, Dr.Sci. (Phys.-Math.), professor, ORCID ID: 0000-0002-5017-2287 (Moscow, Russia)

Leonid A. Igumnov – Director of Research Institute of Mechanics, Head of Numerical Simulation of Theoretical, Computer and Experimental Mechanics Chair of Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Dr.Sci. (Phys.-Math.), professor (Nizhny Novgorod, Russia)

Vladimir I. Kalashnikov – Head of Construction Material Technology and Woodwork Chair of Penza State University of Architecture and Construction, Dr.Sci. (Engineering), professor, ORCID ID: 0000-0002-1979-4678 (Penza, Russia)

Vladimir N. Kechemaykin – Director of Ruzayevka Campus of National Research Mordovia State University, Ph.D. (Economy) (Saransk, Russia)

Aleksandr Ya. Korovin – Head of the Chair of Faculty Surgery, Kuban State Medical University, Dr. Sci. (Medicine), professor, ORCID ID: 0000-0002-7986-4455 (Krasnodar, Russia)

Aleksandr V. Kotin – Director of Institute of Mechanics and Energy of National Research Mordovia State University, Dr.Sci. (Engineering), professor, ORCID ID: 0000-0003-0078-1866 (Saransk, Russia)

Andrey A. Kotlyarov – Dean of Medical Faculty of National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Dr.Sci. (Medicine), professor, ORCID ID: 0000-0003-2766-7895 (Obninsk, Russia)

Yuriy B. Lishmanov – Member-Correspondent of Russian Academy of Medical Sciences, Deputy Director of Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Cardiology”, Dr.Sci. (Medicine), professor, ORCID ID: 0000-0002-3928-7462, Researcher ID: F-5940-2014, Scopus Author ID: 35611250600 (Tomsk, Russia)

Leonid M. Makarov – Head of Syncope Conditions and Cardiac Arrhythmia in Children and Juveniles of Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Dr.Sci. (Medicine), professor, ORCID ID: 0000-0002-0111-3643 (Moscow, Russia)

Vladimir I. Midlenko – Director of Institute of Medicine, Ecology and Physical Education of Ulyanovsk State University, Dr.Sci. (Medicine), professor (Ulyanovsk, Russia)

Svetlana A. Mikayeva – Professor of Electrotechnics and Electronics Chair of Moscow Engineering University, Dr.Sci. (Engineering), professor (Moscow, Russia)

Konstantin N. Nishchev – Director of Institute of Physics and Chemistry of National Research Mordovia State University, Ph.D. (Phys.-Math.), docent, ORCID ID: 0000-0001-7905-3700 (Saransk, Russia)

Yuriy N. Prytkov – Director of Institute of Agriculture of National Research Mordovia State University, Dr.Sci. (Agriculture), professor (Saransk, Russia)

Vladimir A. Skryabin – Professor Machine Engineering Technology Chair of Penza State University, Dr.Sci. (Engineering), professor, ORCID ID: 0000-0001-7156-9198 (Penza, Russia)

Anatoliy A. Yamashkin – Head of Land Utilization and Landscape Design Chair of National Research Mordovia State University, Dr.Sci. (Geography), professor (Saransk, Russia)

Vladimir T. Yerofeyev – Member-Correspondent of Russian Academy of Architecture and Construction sciences, Dean of Architectural And Civil Engineering Faculty of National Research Mordovia State University, Dr.Sci. (Engineering), professor (Saransk, Russia)

Aleksandr A. Yerovichenkov – Professor of Infectious Diseases Chair of Sechenov First Moscow State Medical University, Dr.Sci. (Medicine), professor, ORCID ID: 0000-0002-5087-6946 (Moscow, Russia)

Olga Ye. Zheleznikova – Director of Institute of Electronics and Light Engineering of National Research Mordovia State University, Ph.D. (Engineering), docent (Saransk, Russia)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Surhay Allahverdi – Head of Forest Industry Chair of Bartin University, Dr.Sci. (Biology), professor (Bartın, Turkey)

Yuriy V. Bobryshev – Senior Research Associate of School of Medical, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Dr.Sci. (Biology), professor (Sydney, Australia)

Aleksey G. Bulgakov – professor of Faculty of Architecture of Dresden University of Technology, Dr.Sci. (Engineering), professor (Dresden, Germany)

Natalya Burbulis – Director of Institute of Rural Culture, Research Adviser of Agrobiotechnology laboratories of Aleksandras Stulginskis University, Dr.Sci. (Medicine), professor (Kaunas, Lithuania)

Hans Guski – Institute of Pathology, Vivantes Klinikum Berlin, German Society of Pathology member, full member of the Russian Academy of Natural Sciences, Dr.Sci. (Medicine), professor (Berlin, Germany)

Pavel V. Duchovskis – Head of Plant Physiology Laboratories of Lithuanian Research Centre for Agriculture and Forestry, fellow of Lithuanian Academy of Sciences, Dr. habil., professor (Babta, Lithuania)

Fedor V. Kusmartsev – Dean of Institute of Physics of Loughborough University, Ph.D. (Phys.-Math.) (Loughborough, Great Britain)

Irina M. Layko – Senior Research Associate, Head of Hemp Breeding and Seedage of Textile Plants of Institute of Bast Crops of the National Academy of Agricultural of Sciences Ukraine, Dr.Sci. (Agriculture), professor (Glukhov, Ukraine)

Aleksandr A. Sosunov – Columbia University, Department of Neurosurgery, Dr.Sci. (Medicine), professor (New York, USA)



СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная статья.....	302
--------------------------	-----

ТЕРАПИЯ

Лубская Н. С., Никонорова М. А., Гранитов В. М., Матрос О. И. Варианты дисфункции щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С (на материале Алтайского края)	304
Павелкина В. Ф., Ускова Ю. Г. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: клинико-патогенетические и терапевтические аспекты	315
Сигал З. М., Сурнина О. В., Брындин В. В. Экспресс-диагностика ревматоидного артрита и остеоартроза	330
Шамонина Т. Н., Радаева О. А., Новикова Л. В. Роль полиморфизма T-511C гена IL-1 β у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом и его ассоциация с риском развития хронической сердечной недостаточности	345

ПЕДИАТРИЯ

Кораблева Н. Н., Котова Е. Г., Кораблев А. В. Синдром внезапной смерти младенцев и другие ассоциированные со сном случаи младенческой смертности (на примере Республики Коми)	355
Самошкина Е. С., Мухина Л. Ю., Чигинева К. Н., Ахтиманова Н. В., Оськина А. В. Особенности дебюта сахарного диабета у детей в Республике Мордовия	373
Балькова Л. А., Самошкина Е. С., Ивянский С. А., Акашкина Е. Ю., Максимова Е. Ю., Чекнайкина Н. В., Моторкина А. С. Дисфункции щитовидной железы, индуцированные приемом амиодарона, у детей	382
Аверьянова И. В., Максимов А. Л. Показатели сердечно-сосудистой системы и кардиоритма у юношей г. Магадана с различными типами конституции	397

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Власов А. В., Болотских В. А., Салахов Е. К., Власов П. А., Шейранов Н. С., Зайцев П. П., Власова Т. И., Абрамова С. В. Патогенетические основы эффективности миниинвазивных вмешательств в неотложной хирургии	410
Аксенова С. В., Пятаев Н. А., Малькина М. В., Лакштанкина Н. В., Седойкина А. В., Фирстов С. А., Куликов О. А., Бродовская Е. П. Сравнительная оценка двух методов моделирования аутоиммунного увеита	428
Хуторская И. А., Балашов В. П., Балькова Л. А., Шаймарданова Г. Ф. Васильева А. Р., Гуцина С. В., Ломонова Т. В. Musculus soleus крыс при физической нагрузке и действии L-карнитина и креатинфосфата	440
Дерябина О. Н., Плотникова Н. А., Радынова С. Б. Динамика морфогенеза под влиянием мелатонина и мексидола в условиях индуцированного канцерогенеза	452
<i>Информация для авторов и читателей (на рус. яз.)</i>	465
<i>Информация для авторов и читателей (на англ. яз.)</i>	467



CONTENTS

Editorial.....	302
----------------	-----

THERAPY

Lubskaya N. S., Nikonorova M. A., Granitov V. M., Matros O. I. Variants of thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C from residents of the Altai region	304
Pavelkina V. F., Uskova Yu. G. Hemorrhagic fever with renal syndrome: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects	315
Sigal Z. M., Surnina O. V., Bryndin V. V. Express-diagnostics of rheumatoid arthritis and osteoarthritis	330
Shamonina T. N., Radaeva O. A., Novikova L. V. The role of T-511C polymorphism in the IL-1 β gene in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome and its association with the risk of developing chronic heart failure	345

PEDIATRICS

Korableva N. N., Kotova Ye. G., Korablev A. V. Sudden infant death syndrome and other sleep-related infant deaths (case study of the Republic of Komi)	355
Samoshkina Ye. S., Mukhina L. Yu., Chigineva K. N., Akhtimanova N. V., Oskina A. V. Onset of diabetes mellitus in children population in the Republic of Mordovia	373
Balykova L. A., Samoshkina Ye. S., Ivyanskiy S. A., Akashkina Ye. Yu., Maksimova Ye. Yu., Cheknyaykina N. V., Motorkina A. S. Amiodarone-induced secondary thyroid dysfunctions in children	382
Averyanova I. V., Maksimov A. L. Cardiovascular system indexes and heart rate in Magadan young male residents with different body constitution types	397

PATHOPHYSIOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Vlasov A. P., Bolotskikh V. A., Salakhov E. K., Vlasov P. A., Sheyranov N. S., Zaytsev P.P., Vlasova T. I., Abramova S. V. Pathogenetical grounds for effectiveness of mini-invasive interventions in emergency surgery.....	410
Aksenova S. V., Pyatayev N. A., Malkina M. V., Lakshtankina N. V., Sedoykina A. V., Firstov S. A., Kulikov O. A., Brodovskaya Ye. P. Comparative examination of two methods for modeling autoimmune uveitis	428
Khutorskaya I. A., Balashov V. P., Balykova L. A., Shaymardanova G. F., Vasilyeva A. R., Gushchina S. V., Lomonova T. V. Musculus soleus of rats at physical activity and L-carnitine and creatine phosphate effect	440
Deryabina O. N., Plotnikova N. A., Radynova S. B. Dynamics of morphogenesis under the influence of melatonin and mexidol in the context of induced carcinogenesis	452
<i>Information for authors and readers of the journal (in Russian)</i>	465
<i>Information for authors and readers of the journal (in English)</i>	467



РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Глубокоуважаемые коллеги!

Данный выпуск журнала посвящен 50-летию Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва». Лечебный факультет был открыт при Мордовском университете 1 июля 1967 г. в связи с острым дефицитом врачебных кадров в регионе. Первым деканом факультета был кандидат медицинских наук Григорий Николаевич Сарайкин. В последующем факультет возглавляли А. А. Беляков (1968–1974), В. М. Зайцев (1974–1976), И. К. Киреев (1976–1977), Н. М. Иванов (1977–1987), Л. К. Федоткина (1987–2002), М. Д. Романов (2002–2008), А. А. Усанова (2008–2013). Благодаря их самоотверженной деятельности был создан профессиональный и творческий коллектив преподавателей, за 50 лет выросший с 11 до 230 человек, абсолютное большинство которых имеют ученые степени и звания.

За полвека кардинальным образом изменилась материально-техническая база института, трансформируясь из одного учебного корпуса и вивария в крупнейшее структурное подразделение университета, которое в настоящий момент осуществляет подготовку специалистов по 4 основным образовательным программам высшего образования «Лечебное дело», «Педиатрия», «Стоматология» и «Фармация»; 35 программам ординатуры; 3 направлениям подготовки в аспирантуре по профилю 21 научной специальности с общим контингентом обучающихся свыше 3 тыс. человек.

Ориентированный с момента организации на удовлетворение потребностей в медицинских кадрах учреждений здравоохранения Республики Мордовия, в настоящее время институт готовит врачей как для субъектов Центрального и Приволжского федеральных округов, так и других регионов России. С 1992 г. на базе Медицинского института получают образование иностранные студенты, в том числе (с 2014 г.) на английском языке. В открытом в 1993 г. центре повышения квалификации врачей и переподготовки специалистов в последние годы обучается около 1,5 тыс. врачей, в том числе по системе непрерывного медицинского образования.

Основным направлением деятельности института является совершенствование качества подготовки специалистов на основе интеграции медицинского образования, науки и практики. Положительные результаты деятельности института обусловлены высоким профессионализмом и творческой инициативой коллектива. Внедрение передовых образовательных и лечебно-профилактических технологий, научных достижений обеспечивает институту прочную репутацию и популярность среди медицинских вузов и общественности.

Опираясь на сложившиеся традиции, опыт и мастерство педагогического коллектива, Медицинский институт с уверенностью смотрит в будущее и готов успешно решать возложенные на него задачи, внося достойный вклад в формирование общественного здоровья и развитие здравоохранения Мордовии и России.

Сердечно поздравляю коллектив института со знаменательной датой! Выражаю глубокую признательность за благородный труд и верность долгу, искренне желаю новых творческих успехов и достижений, крепкого здоровья, счастья и благополучия!

Директор Медицинского института,
член-корр. РАН Л. А. Балыкова

EDITORIAL

Dear colleagues!

This issue of the journal is dedicated to the 50th anniversary of the Medical Institute of the National Research Mordovia State University. The Faculty of Medicine was established at the University on 1 July 1967 to respond to the shortage of clinical professional in the region. The first dean of the faculty was Grigoriy N. Saraykin, PhD in Medicine. Later the faculty was headed by A. A. Belyakov (1968–1974), V. M. Zaytsev (1974–1976), I. K. Kireyev (1976–1977), N. M. Ivanov (1977–1987), L. K. Fedotkina (1987–2002), M. D. Romanov (2002–2008), and A. A. Usanova (2008–2013). The professional and creative team of teachers was created thanks to the altruistic work. Theirselfless the teaching staff has grown grew from 11 to 230 for 50 years. Most lecturers have academic degrees and ranks.

Material and technical base of the Institute has changed radically over the last 50 years, from one educational building with a vivarium into the largest structural unit of the University which trains the specialists in 4 major teaching programs of higher education (General Medicine, Pediatrics, Dentistry, and Pharmacy); 35 residency programs; 3 areas of training in graduate school on the profile of 21 scientific specialties with over 3 000 students.

Initially the Institute was aimed at meeting the needs of medical institutions in the Republic of Mordovia. Today the Institute teaches medical students for the Central Federal Districts, Volga Federal Districts and other regions of Russia. Since 1992, international students study at the Medical Institute, including training in English (since 2014). In 1993, a center for advanced training of doctors and medical specialists was established. Now about 1 500 medical professionals study at the centre, including the system of continuous medical education.

The main activity of the Institute is to improve the quality of training specialists based on the integration of medical education, science and practice. The positive results of the Institute activity are the results of the high professionalism and creative initiative of the team. The application of advanced educational and therapeutic and preventive technologies, scientific achievements provides the institute with a solid reputation and popularity among medical universities and the public.

The Medical Institute looks with confidence towards the future, based on the established traditions, experience and skill of the teaching staff. We make a worthy contribution to development formation of public health and the development of medical education in Mordovia and Russia.

I heartily congratulate the staff of the Institute on the 50th anniversary! I express my deep gratitude for the noble work and faithfulness to the duty; I sincerely wish new creative successes and achievements, good health, happiness and prosperity!

Director of the Medical Institute,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences
L. A. Balykova



ТЕРАПИЯ / THERAPY

УДК 616.441:616.36-002(571.150)

DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.304-314

Варианты дисфункции щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С (на материале Алтайского края)

Н. С. Лубская¹, М. А. Никонорова^{2*},В. М. Гранитов², О. И. Матрос²¹КГБУЗ «Городская поликлиника № 3» (г. Барнаул, Россия)²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Барнаул, Россия)*ma.nikulina@mail.ru

Введение. HCV является причиной не только цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы, но и внепеченочных проявлений. В настоящее время HCV рассматривается как независимый фактор риска патологии щитовидной железы. За последние годы уровень патологии ЩЖ в Алтайском крае вырос в 16,4 раза, что определило цель настоящего исследования: изучить особенности тиреоидного статуса у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) в Алтайском крае.

Материалы и методы. Проведено проспективное динамическое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 240 пациентов с ХГС (47,5 % мужчин и 52,5 % женщин в возрасте от 18 до 50 лет). Из них у 120 больных ХГС (49,1 % мужчин и 50,9 % женщин в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст 41,1 ± 9,91 года), не получавших противовирусной терапии, впервые установлена патология ЩЖ. Исследование включало определение ТТГ, общих и свободных Т₃, Т₄, антител к тиреопероксидазе, ультразвуковое исследование ЩЖ (УЗИ-ЩЖ). Диагноз ХГС установлен на основании определения РНК HCV, анти-HCV (core, NS3-5), показателей биохимии крови, уровня фиброза по Metavir (эластометрия, ПБП).

Результаты исследования. У пациентов ХГС установлены аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (5 %), АИТ с гипотиреозом (10 %), АИТ с латентным гипотиреозом (8,3 %), латентный гипотиреоз (10 %), гипотиреоз (16,6 %), эутиреоз (49,1 %) и тиреотоксикоз (у 1 больного). Варианты ДЩЖ были представлены в виде эутиреоза (60 %), гипотиреоза (20 %), гипертиреоза (10 %) и аутоиммунного тиреоидита (10 %). Установлена взаимосвязь развития ДЩЖ с длительностью анамнеза по HCV-инфекции.

Обсуждение и заключения. У пациентов с ХГС чаще наблюдались состояния эутиреоза и гипотиреоза. Взаимосвязи ДЩЖ с длительностью течения HCV-инфекции можно рассматривать как ее внепеченочные проявления, а не как коморбидные состояния. Тщательное обследование тиреоидного статуса позволяет выявить лиц с ДЩЖ, что может найти отражение в выборе ПВТ и определит прогноз развития побочных эффектов.

Ключевые слова: хронический гепатит С, внепеченочные проявления, щитовидная железа, гипотиреоз, эутиреоз, аутоиммунный тиреоидит

Для цитирования: Варианты дисфункции щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С (на материале Алтайского края) / Н. С. Лубская [и др.] // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27, № 3. С. 304–314. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.304-314



Variants of thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C from residents of the Altai region

N. S. Lubskaya^a, M. A. Nikonorova^{b*}, V. M. Granitov^b,
O. I. Matros^b

^aCity Polyclinic no. 3 of Barnaul (Barnaul, Russia)

^bAltai State Medical University (Barnaul, Russia)

*ma.nikulina@mail.ru

Introduction. HCV is the cause of not only cirrhosis, hepatocellular carcinoma, but also of extrahepatic manifestations. Currently, HCV is considered as an independent risk factor for thyroid pathology. In recent years, the level of pathology of the thyroid gland in the Altai region has increased 16.4 times. It determined the study of the features of the thyroid status in patients with chronic hepatitis C (CHC) in the Altai region.

Materials and Methods. A prospective, dynamic, clinical, laboratory and instrumental examination of 240 patients with CHC (47.5 % of men and 52.5 % of women aged 18 to 50 years) was carried out, 120 of them had HCV (49.1 % of men and 50, 9 % of women, aged 18 to 50 years, mean age 41.1 ± 9.91 years) who did not receive antiviral therapy (HTV), the pathology of the thyroid gland was identified for the first time the pathology of the thyroid gland. The study included the definition of TSH, general and free T₃, T₄, antibodies to thyreperoxidase (APPO), ultrasound examination of the thyroid gland. The diagnosis of CHC is based on: HCV RNA, anti-HCV (core, NS3-5), blood biochemistry, fibrosis level by Metavir (elastometry, PBP).

Results. Autoimmune thyroiditis (AIT) (5 %), AIT with hypothyroidism (10 %), AIT with latent hypothyroidism (8.3 %), latent hypothyroidism (10 %), hypothyroidism (16.6 %), euthyroidism (49.1 %) and thyrotoxicosis (only 1 patient) were identified in patients with HCV. Variants of thyroid dysfunction were presented in the form of euthyroidism (60 %), hypothyroidism (20 %), hyperthyroidism (10 %) and autoimmune thyroiditis (10 %). The relationship between the development of thyroid dysfunction (TD) and the history of HCV infection was identified.

Discussion and Conclusions. The patients with CHC have euthyroidism and hypothyroidism more often. The relationship of TD with the duration of HCV infection can be regarded as its extrahepatic manifestations, and not as comorbid conditions. Thorough examination of the thyroid status makes it possible to identify people with TD. It can be reflected in the choice of PVT and will determine the prognosis of the development of side effects.

Keywords: chronic hepatitis C, extrahepatic manifestations, thyroid gland, hypothyroidism, euthyroidism, autoimmune thyroiditis

For citation: Lubskaya N. S., Nikonorova M. A., Granitov V. M., Matros O. I. Variants of thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C from residents of the Altai region. *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2017; 27(3):304–314. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.304-314

Введение

Вирус гепатита С является причиной не только развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, но и внепеченочных проявлений, которые, по данным научной литературы, встречаются у 40–74 % больных с HCV-инфекцией [1]. Внепеченочные

поражения могут протекать как клинически латентно, так и в виде ярких клинических синдромов или самостоятельных заболеваний, характеризующихся высокой частотой и своеобразием спектра [2].

Поражение щитовидной железы (ЩЖ) встречаются среди больных

с хроническим гепатитом С (ХГС) чаще, чем в общей популяции. Безусловно, печень играет важную роль в процессах метаболизма, транспорта, синтеза и экскреции тиреоидных гормонов. Последние в ней дейодируются, дезаминируются и декарбоксилируются, подвергаются конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами [3]. При этом гормоны ЩЖ регулируют белково-синтетическую функцию печени, затрагивающую биосинтез белков-транспортеров-йодтиронинов. В связи с нарушением при вирусном гепатите С белково-синтетической функции печени может страдать и транспорт тиреоидных гормонов [4].

Обзор литературы

По данным исследователей, при ХГС гипотиреоз встречается у 13 % больных, у 25 % выявляются антитериоидные антитела, а у 30 % пациентов патология ЩЖ выявляется в ходе противовирусной терапии (ПВТ) [5–8]. Считается, что вирус гепатита С может играть роль одного из этиологических факторов аутоиммунного тиреоидита, с частотой развития при проведении ПВТ от 2,5 до 42 % [9].

Тиреоидная дисфункция у больных гепатитом С проявляется, как правило, в виде гипотиреоза и встречается в 3,5–7 % случаев [7; 10–11]. У большей части обследуемых (31–42,5 %) выявляются диагностически значимые уровни антитериоидных антител (антимикросомальных, антипероксидазных, антител к тиреоглобулину)¹.

Разница в данных обусловлена различиями в типе определяемых антител, возрасте, половой принадлежности, а также неоднородностью характеристик контрольной группы. Наиболее

часто регистрируются антитела к тиреопероксидазе (АТПО), – по данным различных авторов, от 4,1 до 15 %; антитела к тиреоглобулину (АТТГ) – 4,7 %. Одновременно АТПО и АТТГ определяются только в 1,8 % случаев.

Имеются сведения о более высокой распространенности антитериоидных антител у женщин с HCV-инфекцией по сравнению с мужчинами. Так, частота гипофункции ЩЖ с обнаружением антитериоидных антител среди женщин с вирусным гепатитом С в 4 раза выше, чем среди мужчин: 12,7–31 % и 5,6–10,5 % соответственно [11].

Механизмы развития вышеуказанных осложнений при гепатите С недостаточно ясны. По некоторым данным, вирус гепатита С непосредственно поражает такие органы как слюнные железы, поджелудочная железа и ЩЖ [12], а по другим данным, – запускает аутоиммунные процессы поражения тканей и органов².

Обнаружение HCV RNA в посмертной мозговой ткани умерших вызвало у исследователей предположение, что HCV-инфекция центральной нервной системы может быть связана с нейropsychологическими симптомами и когнитивными расстройствами [13]. Такие результаты предполагают прямой биологический эффект HCV-инфекции на мозговые функции [4]. Вирус гепатита С, локализуясь в тиреоидной ткани, вероятно, способен напрямую вызвать ее поражение² [5; 8]. С другой стороны, возможно, аутоиммунные реакции обусловлены такой особенностью вируса как способность к мимикрии некоторых компонентов тиреоидной ткани. Согласно экспериментальным данным, Т-лимфоциты, инфильтрующие тка-

¹ Патофизиология органов пищеварения / F. Cassani [et al.] ; пер. с англ. М. ; СПб. : Бинум ; Невский диалект, 2007. 287 с.

² Болотская Л. А., Маркова Т. П. Клинико-иммунологическая характеристика больных с аутоиммунным тиреоидитом // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии : сб. науч. тр. М, 2008. С. 334.



ни ЩЖ при хроническом гепатите С, вырабатывают антитела к тиреоидным аутоантигенам³⁻⁴.

Ряд авторов считает, что поражение ЩЖ не связано с хроническим вирусным гепатитом С; другие констатируют, что HCV-инфекция активизирует скрытно протекающие заболевания ЩЖ; при этом ряд исследователей отмечает, что вирус, реплицируясь в ткани ЩЖ, оказывает прямое тиреоцитотоксическое действие на формирование аутоиммунных механизмов повреждения этого органа⁵.

В связи с этим долго оставался открытым вопрос, является ли нарушение функции ЩЖ вирус-индуцированным с прямым цитопатическим действием HCV или нежелательным эффектом ПВТ. ПВТ, возможно, вызывает развитие нарушения функции ЩЖ *de novo* или вызывает обострение уже существующего субклинического поражения ЩЖ. При хроническом течении HCV-инфекции нередко латентные формы аутоиммунного тиреоидита проявляются под влиянием интерферонотерапии [15–17]. В то же время изменения ЩЖ могут вызывать нарушения со стороны печени [18]. В настоящее время HCV рассматривается как независимый фактор риска повреждения ЩЖ [19].

Эндокринная патология по впервые выявленным случаям в Алтайском крае вдвое превышает показатели в РФ: 2561,49 и 1062,1 на 100 тыс. нас. соответственно, 2012 г.; из них > 40 % приходится на патологию ЩЖ. За последние годы уровень патологии ЩЖ в регионе вырос в 16,4 раза [20], что определило цель исследования – изучить особенности тиреоидного статуса у пациентов с ХГС жителей Алтайского края.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 240 пациентов с ХГС (47,5 % мужчин и 52,5 % женщин в возрасте от 18 до 50 лет) инфекционного отделения КГБУЗ «Городская больница № 5» и КГБУЗ «Городская поликлиника № 3» (г. Барнаул). Из них 120 больных ХГС (49,1 % мужчин и 50,9 % женщин в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст $41,1 \pm 9,91$ года), не получавших ПВТ, у которых впервые выявлена патология ЩЖ (группа 1, основная), и 120 пациентов с ХГС (47,9 % мужчин и 52 % женщин в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст $38,8 \pm 9,75$ года) без признаков поражения ЩЖ (группа 2, сравнения).

Все пациенты прошли тщательное медицинское обследование: сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, стандартные лабораторные методы исследования. Кроме этого, было проведено исследование на определение уровня сывороточных гормонов – ТТГ, Т₃, Т₄, а также АТПО и УЗИ печени и ЩЖ. Все пациенты были осмотрены эндокринологом. Уровень гормонов определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Bio-Rad», модель 680 Ридер (США) с помощью наборов реагентов ТиреоидИФА от «АлкорБио». Диагноз ХГС был подтвержден методом ПЦР с определением РНК HCV (количественно, генотип), ИФА (наличие антител к core, NS 3-5), биохимических показателей крови, уровня фиброза по шкале Metavir (эластография и/или пункционная биопсия печени).

Статистическую обработку результатов исследований выполняли с использованием параметрических методов с помощью программ MS Excel. Данные приведены в виде

³ Hadziyannis S. J. Патофизиология желез внутренней секреции. Прага : Авиценум, 2000. 493 с.

⁴ Болезни щитовидной железы / А. С. Маркова [и др.]. М. : ГЭОТАР-медиа, 2011.

⁵ Печень и гормоны / А. С. Маркова [и др.]. Ижевск, 2002. С. 112.

средних арифметических значений и ошибки средней ($M \pm m$). Для оценки достоверности различий сравниваемых средних (относительных величин) использовался критерий Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Клиническая картина у пациентов ХГС с патологией ЦЖ характеризовалась проявлениями астеновегетативного синдрома у 52,5 % пациентов (слабость, снижение трудоспособности) в сочетании с диспептическим синдромом у 50,8 % (горечь во рту, тошнота,

снижение аппетита), артралгическим у 5 % и повышением температуры тела у 1,6 % пациентов (субфебрильная температура).

По данным биохимического исследования крови, у больных выявлены умеренные признаки цитолитического и диспротеинемического синдромов (табл. 1). У пациентов 1 группы достоверно значимо отмечалось повышение активности АЛАТ в 3 раза, АСАТ в 2 раза, снижение альбуминов у 46,6 % пациентов и увеличение у-глобулинов у 59,1 %.

Таблица 1

Table 1

Результаты биохимического анализа крови у пациентов

The results of the biochemical analysis of patients blood

Показатель / Indicator	Группа 1 / Group 1 n = 120	Группа 2 / Group 2 n = 120	P	Референсные значения / Reference values
1	2	3	4	5
Билирубин общий (мкмоль/л) / Bilirubin total (μmol/l)	9,95 ± 6,69	13,77 ± 3,27	0,001	8,55–20,52
Билирубин прямой (мкмоль/л) / Bilirubin direct (μmol/l)	7,07 ± 12,50	4,24 ± 0,83	0,027	1,0–5,1
Билирубин не прямой (мкмоль/л) / Bilirubin is not direct (μmol/l)	12,48 ± 7,63	5,70 ± 0,48	0,016	5,4–6,3
АЛАТ (Ед/л) / ALAT (U/l)	129,03 ± 69,31	57,27 ± 6,67	0,001	0–40
АСАТ (Ед/л) / ACAT (U/l)	97,86 ± 42,48	46,56 ± 4,82	0,021	0–40
ГГТФ (Ед/л) / GGTF (U/l)	63,97 ± 18,01	51,71 ± 10,40	0,052	11–63
ЩФ (Ед/л) / APF(U/l)	210,82 ± 95,13	150,24 ± 41,54	0,064	0–350
ПТИ (%) / PTI (%)	95,5 ± 6,5	92,27 ± 5,60	0,011	80–100
Альбумин (г/л) / Albumin (g/l)	32,6 ± 7,2	39,9 ± 5,9	0,013	30–55
Глобулины (г/л) / Globulins (g/l)	37,5 ± 5,7	25,05 ± 4,57	0,056	17–35
Общий белок (г/л) / Total protein (g/l)	74,1 ± 6,6	75,7 ± 5,1	0,167	65–85
Мочевина (ммоль/л) / Urea (mmol/l)	5,7 ± 1,5	5,5 ± 0,8	0,123	2,5–8,3



Окончание табл. 1 / End of table 1

1	2	3	4	5
Креатинин (ммоль/л) / Creatinine (mmol/L)	91,3 ± 10,4	82,7 ± 7,3	0,342	50–110
Тимоловая проба (Ед) / Timole Sample (U)	4,20 ± 1,07	4,04 ± 0,97	0,320	0–5
Глюкоза (ммоль/л) / Glucose (mmol/L)	4,90 ± 0,72	5,10 ± 0,59	0,468	4,5–6,5
Холестерин(ммоль/л) / Cholesterol (mmol/l)	4,90 ± 0,72	4,70 ± 0,60	0,132	4,8–5,2
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)	2,80 ± 0,91	2,90 ± 0,86	0,468	2,0–4,0

Результаты исследования генотипа и вирусной нагрузки показали, что у 63,3 % лиц 1 группы преобладал 1в генотип, у 26,6 % – 3а, у 6,6 % – 2а; у 84,1 % вирусная нагрузка не превышала 2×10^6 МЕ/мл.

Стадия фиброза была установлена у 25 % пациентов по результатам пункционной биопсии печени и у 75 % – на основании эластографии печени (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Распределение больных по уровню фиброза

Distribution of patients by level of fibrosis

Стадии ХГС (фиброза) / Stages of HCV (fibrosis)	Больные ХГС с патологией ЩЖ, n = 120 / Patients with HCV with thyroid disease, n = 120	
	Абс. / Abs.	%
F1	35	29,1
F2	43	35,8
F3	11	9,1
F4	6	5

В результате исследования у 120 больных ХГС, не получавших ПВТ, были выявлены как разнонаправленные изменения уровня йодтиронинов, так и морфометрические признаки дисфункции ЩЖ.

Среднее содержание гормонов в сыворотке крови больных показано в табл. 3. Вместе с тем, заслуживает внимания частота отклонений за пределы физиологических значений следующих гормонов: у 34,6 % пациентов показатели уровня тиреоидных гормонов были ниже или выше референтных значений, из них у 6,6 % пациентов, показатель уровня T_3 общ был понижен,

у 13,9 % показатели T_3 общ и T_4 были повышены (12,3 % и 1,6 % соответственно), у 15,8 % пациентов свободная фракция тироксина снижена, у 14,1 % наблюдали увеличение уровня ТТГ, а у 20,8 % – его снижение. АТПО были выявлены у 30 % пациентов 1 группы. Уровень тиреотропного гормона (табл. 3) превышал значения, полученные в группе сравнения, в 2 раза; содержание общего тироксина и общего трийодтиронина достоверно превышало аналогичные показатели в 2 и 1,5 раза, соответственно. T_3 св был повышен у 45 % пациентов 1 группы и превышал показатель группы сравнения в 1,5 раза ($p < 0,05$).

УЗИ ЩЖ у пациентов 1 группы показало следующие результаты: диффузные изменения в структуре ЩЖ у 42,5 % обследованных, узлы ЩЖ – у 26,6 %, кисты ЩЖ – у 13,3 %. У пациентов с признаками эутиреоза узлы выявлены у 21,6 % больных; при АИТ с гипотиреозом признаки фиброза установлены у 9,1 %, узлы – у 3,3 %. У пациентов с признаками гипотире-

оза узлы выявлены у 6,6 %, кисты – у 4,1 %.

У пациентов установлены следующие клинические формы дисфункции ЩЖ на фоне ХГС: АИТ – у 5 %, АИТ в сочетании с гипотиреозом – у 10 %, АИТ с латентным гипотиреозом – у 8,3 %, латентный гипотиреоз – у 10 %, гипотиреоз – у 17,0 %, эутиреоз – у 49,1 %, тиреотоксикоз – у 1 больного.

Таблица 3

Table 3

Уровень тиреоидных гормонов**The level of thyroid hormones**

Показатель / Indicator	Группа 1 / Group 1 n = 120	Группа 2 / Group 1 n = 120	Референсные значения / Reference values
ТТГ (мкМЕ/мл) / TSH (µmE/ml)	2,10 ± 1,42	0,72 ± 0,12	0,2–3,2
Т ₃ общ (нмоль/л) / T ₃ total (nmol/l)	2,43 ± 1,27**	1,98 ± 0,10	1,1–3,0
Т ₃ св (нмоль/л) / T ₃ cv (nmol/l)	6,86 ± 0,23**	4,02 ± 0,23	2,6–5,7
Т ₄ общ (нмоль/л) / T ₄ total (nmol/l)	108,08 ± 1,25*	83,20 ± 3,61	53–158
Т ₄ св (нмоль/л) / T ₄ cv (nmol/l)	14,87 ± 5,25	13,20 ± 1,26	10–25
АТПО (Ед/мл) / Anti-TPO (U/ml)	11,02 ± 4,71**	7,40 ± 3,18	до 15

Примечание / Note: *p < 0,05, **p < 0,01

Обсуждение и заключения

Повышение уровня общего трийодтиронина и общего тироксина при отсутствии значимого изменения других показателей тиреоидного статуса у больных ХГС позволяет предположить, что установленные отклонения могут быть обусловлены вирусным повреждением [21]. Тот факт, что в 45,3 % случаев у пациентов встречался гипотиреоз с лабораторным повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и снижением уровня тироксина или с изолированным повышением ТТГ, можно связать с нарушением белково-синтетической функции печени на фоне ХГС и, соответственно, снижени-

ем транспорта, секреции тиреоидных гормонов. Уровни ТТГ и Т₄св у 49,1 % оставались в пределах нормы или с повышением Т₄св или низким уровнем Т₃общ, что характерно для эутиреоза. По данным различных исследований, при вирусных гепатитах частота выявления антител к антигенам ЩЖ составляет от 4,6 до 42,3 %, а нарушение функции ЩЖ — до 10 %, подтверждая роль вирусной инфекции как одного из этиологических факторов в развитии АИТ [21–23]. Наличие АТПО у больных с ХГС при нормальных значениях Т₃общ (2,43 ± 1,27 нмоль/л), Т₄общ (108,08 ± 1,25 нмоль/л) и ТТГ (2,10 ± 1,42 мкМЕ/л), возможно, обусловлено



аутоиммунным воспалительным процессом в ЩЖ, вызванным HCV-инфекцией.

Связь дисфункции ЩЖ с длительностью течения HCV-инфекции можно рассматривать как ее внепеченочные проявления, а не как коморбидные состояния.

Тщательное обследование тиреоидного статуса у пациентов с ХГС

позволит выявить лиц с имеющейся дисфункцией, что поможет в дальнейшем найти отражение в выборе ПВТ терапии (интерфероновых или безинтерфероновых схем) и предопределить прогноз развития побочных эффектов ПВТ. Эффективная противовирусная терапия ХГС на ранних стадиях заболевания позволит снизить риск формирования хронической патологии ЩЖ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Morphologic features of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection / Н. М. Ко [et al.] // Clin. Dev. Immunol. 2012. DOI: 10.1155/2012/740138
2. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: A meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden / Z. Younossi [et al.] // Gastroenterology. 2016. Vol. 150, no. 7. P. 1599–1608. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.039
3. Miller L. J., Gorman C. A. Thyroid interrelationships // Gastroenterology. 2008–2009. Vol. 75, no. 5. P. 901–911.
4. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver // QJM. 2002. Vol. 95, no. 9. P. 559–569. URL: http://www.academia.edu/19656321/The_relationship_between_the_thyroid_gland_and_the_liver
5. Структурно-функциональные особенности щитовидной железы у пациентов с хроническими гепатитами В и С / Е. В. Галян [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2009. № 2. С. 96–100. URL: <http://old.ssmu.ru/bull/09/02/17g.pdf>
6. Agnello V., de Rosa F. G. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues // J. Hepatol. 2004. № 40. P. 341–352. URL: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(03\)00535-X/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(03)00535-X/pdf)
7. Синдром эутиреоидной патологии / С. Н. Соринсон [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2011. Т. 47, № 6. С. 34–36.
8. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C: virus- or therapy-related? / E. Vezali [et al.] // J. Gastroenterol Hepatol. 2009. Vol. 24, no. 6. P. 1024–1029. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05812.x
9. Oppenheim Y., Van Y., Tomer Y. Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity // Autoimmun. Rev. 2004. Vol. 3. P. 388–393. DOI: 10.1016/j.autrev.2004.03.003
10. 2012 ETA Guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism / W. M. Wiersinga [et al.] // Eur. Thyroid. J. 2012. Vol. 1. P. 55–71. DOI: 10.1159/000339444
11. Балаболкин А. Б. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 47, № 7. С. 7–8.
12. Вирусный гепатит С – «ласковый убийца» / Т. М. Игнатова [и др.] // Российский гастроэнтерологический журнал. 2005. № 1. С. 4–6.
13. Психологический профиль пациентов с различными маркерами вирусных гепатитов / Е. Г. Шенелева [и др.] // Современные проблемы науки и образования : электронный научный журнал. 2015. № 6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22437>
14. Psychological impact of chronic hepatitis C: comparison with other stressful life events and chronic diseases / L. Castera [et al.] // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 14. P. 1545–1550. DOI: 10.3748/wjg.v14.i10.1545
15. Никитин И. Г. Поражения щитовидной железы на фоне противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов // Лечебное дело. 2007. № 1. С. 69–74. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazheniya-schitovidnoy-zhelezy-na-fone-protivovirusnoy-terapii-hronicheskikh-virusnykh-hepatitov>

16. **Боброва И. А.** Морфологическая оценка состояния щитовидной железы больных с хроническим гепатитом С при развитии интерферон индуцированных тиреопатий // Современная гастроэнтерология. 2013. № 1 (69). С. 16–21.
17. Thyroid dysfunction in hepatitis C individuals treated with interferon-alpha and ribavirin : A review / L. J. Andrade [et al.] // Braz. J. Infec. Dis. 2008. Vol. 12, no. 2. P. 144–148. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18641852>
18. Петунина Н. А., Трухина Л. В. Гипотиреоз // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15, № 1. С. 1–4. URL: http://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipotireoz_1
19. Thyroid disturbance in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis / Y. Shen [et al.] // J. Gastrointest. Liver Dis. 2016. Vol. 25, no. 2. P. 227–234. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.252
20. Региональные особенности эпидемического процесса хронического гепатита С в крупном агропромышленном регионе (на примере Алтайского края) / А. П. Пашков [и др.] // Медицинский альманах. 2012. № 3. С. 85–88. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/regionalnye-osobennosti-epidemicheskogo-protssessa-hronicheskogo-gepatita-s-v-kрупном-agropromyshlennom-regione-na-primere-altayskogo>
21. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Т. М. Игнатова [и др.] // Российский медицинский журнал. 2001. № 2. С. 13–18.
22. Аутоантитела к антигенам щитовидной железы при хронических гепатитах и циррозах печени различной этиологии / С. С. Панько [и др.] // Достижения медицинской науки Беларуси. 2000. Вып. 4. С. 49.
23. **Mazur L. P.** Virus-associated thyroid involvement in viral hepatitis C : literature review of our own data // Международный эндокринологический журнал. 2014. Vol. 62, no. 6. P. 102–107. URL: <http://iej.zaslavsky.com.ua/article/view/76943>

Поступила 17.05.2017; принята к публикации 12.07.2017; опубликована онлайн 29.09.2017

Об авторах:

Лубская Нина Сергеевна, врач инфекционист КГБУЗ «Городская поликлиника № 3» (656031, Россия, г. Барнаул, ул. Молодежная, д. 35), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7256-4532>**, ninula6@mail.ru

Никонорова Марина Анатольевна, профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ (656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40), доктор медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6621-9310>**, ma.nikulina@mail.ru

Гранитов Владимир Михайлович, профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ (656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40), кандидат медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9916-7446>**, granit@agmu.ru

Матрос Ольга Ивановна, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ (656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40), кандидат медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2928-2737>**, olga-matros@yandex.ru

Вклад соавторов:

Н. С. Лубская: проведение инструментально-диагностической части работы, подготовка начального текста с последующей доработкой, компьютерные работы; М. А. Никонорова: изучение концепции, научное руководство, критический анализ, редактирование текста, верстка; В. М. Гранитов: консультирование по клинической части работы, формализованный анализ данных, анализ литературных данных; О. И. Матрос: формализованный анализ данных, анализ литературных данных.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.



REFERENCES

1. Ko H. M., Hernandez-Prera J. C., Zhu H., Dikman S. H., Sidhu H. K., Ward S. C., et al. Morphologic features of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol.* 2012;1–9. DOI: 10.1155/2012/740138
2. Younossi Z., Park H., Henry L., Adeyemi A., Stepanova M. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: A meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology.* 2016; 150(7):1599–1608. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.039
3. Miller L. J., Gorman C. A. Thyroid interrelationships. *Gastroenterology.* 2008–2009; 75(5):901–911.
4. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM.* 2002; 95(9):559–569. Available at: http://www.academia.edu/19656321/The_relationship_between_the_thyroid_gland_and_the_liver
5. Galyan E. V., Kravets E. B., Latypova V. N., Damdindorj D. Structural features of a pathology and functional condition of a thyroid gland in patients with a chronic virus hepatitis B and C. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Siberian Medicine Bulletin.* 2009; 2:96–100. Available at: <http://old.ssmu.ru/bull/09/02/17g.pdf> (In Russ.)
6. Agnello V., de Rosa F. G. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepatol.* 2004; 40:341–352. Available at: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(03\)00535-X/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(03)00535-X/pdf)
7. Sorinson S. N., Antonova T. V., Lobzin Yu. V., Sologub T. V. [Syndrome of euthyroid pathology]. *Problemy endokrinologii = Issues of Endocrinology.* 2011. 47(6):34–36. (In Russ.)
8. Vezali E., Elefsiniotis I., Mihas C., Konstantinou E., Saroglou G. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C: virus- or therapy-related? *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24(6):1024–1029. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05812.x
9. Oppenheim Y., Ban Y., Tomer Y. Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2004; 3:388–393. DOI: 10.1016/j.autrev.2004.03.003
10. Wiersinga W. M., Duntas L., Fadeyev V., Nygaard B., Vanderpump M. P. J. 2012 ETA Guidelines: The use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2012; 1:55–71. DOI: 10.1159/000339444
11. Balabolkin A. B. Molecular-genetic aspects of the thyroid pathology. *Problemy endokrinologii = Issues of Endocrinology.* 2005; 47(7):7–8. (In Russ.)
12. Ignatova T. M., et al. [Viral hepatitis C is “affectionate killer”]. *Rossiyskiy gastroenterologicheskii zhurnal = Russian Gastroenterological Journal.* 2005; 1:4–6. (In Russ.)
13. Shepeleva Ye. G., Varvyanskaya N. V., Rachkovskiy M. I., Chernogoryuk G. E., Shalovay A. A. [Psychological profile of patients with different markers of viral hepatitis]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2015; 6. Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22437> (In Russ.)
14. Castera L., Constant A., Bernard P.-H., de Ledinghen V., Couzigou P. Psychological impact of chronic hepatitis C: Comparison with other stressful life events and chronic diseases. *World J Gastroenterol.* 2006; 14:1545–1550. DOI: 10.3748/wjg.v12.i10.1545
15. Nikitin I. G. [Deficiency of the thyroid gland against the background of antiviral therapy of chronic viral hepatitis]. *Lechebnoye delo = Therapeutics.* 2007; 1:69–74. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazheniya-schitovidnoy-zhelezy-na-fone-protivovirusnoy-terapii-hronicheskikh-virusnyh-gepatitov> (In Russ.)
16. Bobrova I. A. The morphologic evaluation of the state of thyroid gland in chronic hepatitis C patients at the development of interferon induced thyropathy. *Sovremennaya gastroenterologiya = Modern Gastroenterology.* 2013; 1(69):16–21. (In Russ.)
17. Andrade L. J., Atta A. M., D’Almeida Junior A., Paraná R. Thyroid dysfunction in hepatitis C individuals treated with interferon-alpha and ribavirin: A review. *Braz J Infect Dis.* 2008; 12(2):144–148. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18641852>
18. Petunina N. A., Trukhina L. V. [Hypothyroidism]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2007; 15(1):1–4. Available at: http://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipotireoz_1 (In Russ.)

19. Shen Y., Wang X.-L., Xie J.-P., Shao J.-G., Lu Y.-H., Zhang S., et al. Thyroid disturbance in patients with chronic hepatitis S infection: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2016; 25(2):227–234. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.252
20. Pashkov A. P., Safyanova T. V., Saldan I. P., Lukyanenko N. V. [Regional features of the epidemic process of chronic hepatitis C in a large agro-industrial region (case study of the Altayskiy Kray)]. *Meditsinskiy almanakh* = Medical Almanac. 2012; 3:85–88. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/regionalnye-osobennosti-epidemicheskogo-protsesta-hronicheskogo-gepatita-s-v-krupnom-agropromyshlennom-regione-na-primere-altayskogo> (In Russ.)
21. Ignatova T. M., Aprosina Z. G., Serov V. V., et al. [Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* = Russian Medical Journal. 2001; 2:13–18. (In Russ.)
22. Panko S. S., Kalinin A. L., Lektorov V. N., Shilenok O. G., Panko S. V., Zhavoronok S. V., Petrenko S. V. [Autoantibodies to thyroid antigens in chronic hepatitis and cirrhosis of a variety of aetiology]. *Dostizheniya meditsinskoy nauki Belarusi* = Advances in Medical Science of Belarus. 2000; 4:49. (In Russ.)
23. Mazur L. P. Virus-associated thyroid involvement in viral hepatitis C: literature review of our own data. *International Journal of Endocrinology.* 2014; 62(6):102–107. Available at: <http://iej.zaslavsky.com.ua/article/view/76943> (In Ukr.)

Submitted 17.05.2017; revised 12.07.2017; published online 29.09.2017

About the authors:

Nina S. Lubskaya, Infectious Disease Doctor, City Polyclinic no. 3 of Barnaul (35 Molodezhnaya St., Barnaul 656031, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7256-4532>**, ninula6@mail.ru

Marina A. Nikonorova, Professor of the Chair of Infectious Diseases and Phthysiology, Altai State Medical University (40 Prospekt Lenina, Barnaul 656038, Russia), Dr.Sci. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6621-9310>**, ma.nikulina@mail.ru

Vladimir M. Granitov, Professor of the Chair of Infectious Diseases and Phthysiology, Altai State Medical University (40 Prospekt Lenina, Barnaul 656038, Russia), Ph.D. (Medicine), professor, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9916-7446>**, granit@agmu.ru

Olga I. Matros, Associate of the Chair of Infectious Diseases and Phthysiology, Altai State Medical University (40 Prospekt Lenina, Barnaul 656038, Russia), Ph.D. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2928-2737>**, olga-matros@yandex.ru

Contribution of the co-authors:

N. S. Lubskaya: carrying out of instrumental-diagnostic part of the research; writing and revision of the draft; data processing on the PC; M. A. Nikonorova: development of the conceptual framework, scientific guidance, critical analysis and revision of the draft; V. M. Granitov: consulting on the clinical part of the work, formalized data analysis, reviewing the scientific literature; O. I. Matros: formalized data analysis, reviewing the scientific literature.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.



Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: клиничко-патогенетические и терапевтические аспекты

В. Ф. Павелкина*, Ю. Г. Ускова

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (г. Саранск, Россия)

*pavelkina@rambler.ru

Введение. Республика Мордовия является активным природным очагом геморрагической лихорадки с почечным синдромом, заболеваемость которой колеблется от 10 до 40 случаев на 100 тыс. нас. и традиционно превышает среднероссийскую. Актуальность данной лихорадки определяется вовлечением в патологический процесс многих органов и систем, тяжелым течением. Ведущее место в патогенезе болезни занимает интоксикационный синдром, развитие которого связано как с феноменом вирусемии, так и с накоплением эндогенных токсинов в организме. Несмотря на многочисленность рекомендаций, проблема коррекции ИС полностью не решена. Противовирусные препараты не применяются в связи с коротким периодом вирусемии, протекающим на догоспитальном этапе. Поэтому основной лечебной является патогенетическая терапия. Цель исследования – изучить клиничко-эпидемиологические и терапевтические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом средней степени тяжести.

Материалы и методы. В ходе исследования были обследованы пациенты двух групп: первая (группа сравнения, 35 больных) получала базисную терапию, вторая (основная, 25 пациентов) в течение 7 дней получала внутривенно капельно препарат ремаксол (400 мл). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц сходного возраста. Изучены клинические особенности заболевания в РМ, а также объективные показатели интоксикационного синдрома. Для оценки эффективности терапии исследовали мочевину, креатинин, аланинаминотрансферазу, аспаргатаминотрансферазу, молекулы средней массы, циркулирующие иммунные комплексы, общую, эффективную концентрацию и связывающую способность альбумина, индекс токсичности.

Результаты исследования. При изучении эпидемиологических аспектов установлено, что заражение в основном происходило в сельской местности (78,3 %). Несмотря на цикличность течения, в клинике геморрагической лихорадки с почечным синдромом отсутствовал четко выраженный период олигоурии (в 22 %), полиурии – в 27 % случаев. Из особенностей клиники отмечается гепатомегалия, сочетающаяся с изменением функциональных проб печени. Из патогенетических особенностей интоксикационного синдрома выявлено повышение МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀, циркулирующих иммунных комплексов, а также изменение альбуминовых показателей: снижение общей, эффективной концентрации и связывающей способности альбумина и повышение индекса токсичности. Указанные патологические изменения свидетельствует о наличии выраженного интоксикационного синдрома, сохраняющегося после проведения базисной терапии, что патогенетически обосновывает необходимость применения средств с дезинтоксикационным и мембранопротекторным механизмом действия. Применение ремаксола в комплексной терапии рассматриваемого заболевания уменьшает выраженность клинических проявлений интоксикационного синдрома, укорачивает основные периоды болезни: олигурический и полиурический, способствует уменьшению вышеуказанных лабораторных показателей интоксикационного синдрома и печеночной дисфункции (снижение показателей цитолитического синдрома – аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы).

Обсуждение и заключения. Заболеваемость геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в РМ сохраняется на высоком уровне. В клинике данного заболевания не всегда отмечалась цикличность течения. Инфекционный процесс сопровождается развитием выраженного интоксикационного синдрома и цитолиза гепатоцитов. К периоду клинического выздоровления больных не происходит нормализации изучаемых показателей гомеостаза. Ремаксол, включенный в комплексную терапию уменьшает выраженность клинических симптомов интоксикационного синдрома и его лабораторных показателей. Все это подтверждает дезинтоксикационный, гепатопротекторный эффект препарата и свидетельствует о перспективности использования ремаксола в клинической практике.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, эпидемиология, клиника, интоксикационный синдром, печень, лечение, ремаксол

Для цитирования: Павелкина В. Ф., Ускова Ю. Г. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: клинико-патогенетические и терапевтические аспекты // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27, № 3. С. 315–329. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.315-329

Hemorrhagic fever with renal syndrome: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects

V. F. Pavelkina*, Yu. G. Uskova

National Research Mordovia State University (Saransk, Russia)

*pavelkina@rambler.ru

Introduction. The republic of Mordovia (RM) is an active natural focus of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). The incidence of HFRS ranges from 10 to 40 cases per 100 000 people, i.e. exceeds the average Russian rate. The relevance of HFRS is determined by the involvement of many organs and systems in the pathological process. The intoxication syndrome (IS) takes a leading place in the pathogenesis of the disease. The development of IS is associated with both the phenomenon of viremia, and the accumulation of endogenous toxins in the body. Despite the large number of recommendations, the problem of IS correction is not completely solved. Antiviral drugs are not applicable in connection with a short period of viremia. Therefore, the basis of treatment is pathogenetic therapy. The purpose of research is to study the clinical, epidemiological and therapeutic aspects of the medium degree HFRS.

Materials and Methods. In the course of the study, the patients of two groups were examined: the first group (comparison group, 35 patients) received basal therapy; the second group (primary group, 25 patients) received a dropwise preparation of remaxol (400 ml) for 7 days intravenously. The control group consisted of 30 healthy people of a similar age group. The clinical features of the disease in the Republic of Mordovia, as well as objective indicators were observed. Urea, creatinine, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), medium-weight molecules (MWM), circulating immune complexes (CIC), total, effective concentration and binding capacity of albumin (TCA, ECA, BCA), and toxicity index (TI) were studied.

Results. The infection was mainly in rural areas (78.3 %). Despite the cyclicity of the course, there was no clearly defined period of oliguria in the HFRS clinic (in 22 %), polyuria in 27 % of cases. Hepatomegaly is combined with a change in functional liver samples. The pathological changes indicate the presence of IS, which persists after the basic therapy, which pathogenetically substantiates the necessity of using agents with a detoxification and membrane-protective mechanism of action. The use of remaxol in the complex therapy of HFRS reduces the severity of clinical manifes-



tations of IS, shortens the oliguric and polyuric periods of the disease, contributes to a decrease in the laboratory indicators of IS and hepatic dysfunction.

Discussion and Conclusions. The incidence in the Republic of Mordovia remains high. The cyclicity of HFRS was not always noted in the clinic. The infectious process is accompanied by the development of expressed IS and cytolytic hepatocytes. Normalization of the studied homeostasis indices does not occur to the period of clinical recovery of patients. Remaxol as part of the complex therapy reduces the severity of clinical symptoms of IS and its laboratory indicators. All this things confirm the detoxifying and hepatoprotective efficacy of the drug and indicate the promise of remaxol in clinical practice.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, epidemiology, clinic, intoxication syndrome, liver, treatment, remaxol

For citation: Pavelkina V. F., Uskova Yu. G. Hemorrhagic fever with renal syndrome: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2017; 27(3):315–329. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.315-329

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) распространена в различных районах земного шара. В мире ежегодно регистрируется около 200 тыс. случаев заболевания; по его распространенности Российская Федерация стоит на втором месте после Китая. В РФ ГЛПС занимает ведущее место среди зоонозов и первое – среди природных очаговых болезней человека. Наиболее высокие показатели ежегодной заболеваемости отмечены в Уральском, Приволжском и Центральном федеральном округах. В Приволжском федеральном округе отмечены самые крупные и активные очаги инфекции, которые обеспечивают 80–90 % заболеваемости ГЛПС в России¹ [1–3].

Республика Мордовия (РМ) является активным природным очагом ГЛПС. Заболеваемость ГЛПС в разные годы составляет от 10 до 40 случаев

на 100 тыс. нас.; данный показатель значительно выше, чем в РФ в целом: в 2011 г. – в 4,7 раза; в 2012 г. – в 3,4 раза, в 2013 г. – в 3,7 раза, в 2014 г. – в 10 раз, в 2015 г. – в 5,6 раза; в 2016 г. – в 5,1 раза [4–6].

Актуальность этой инфекции определяется не только высоким уровнем заболеваемости, но и связана с трудностью диагностики, продолжительными сроками временной нетрудоспособности, вовлечением в патологический процесс многих органов и систем, тяжелым течением, развитием осложнений и высокой летальностью¹⁻² [7].

Большое значение в патогенезе ГЛПС имеет развитие интоксикационного синдрома (ИС), формирование которого обусловлено вирусемией и эндотоксемией³⁻⁴ [6].

Поэтому, несомненно, актуальным при ГЛПС является изучение объективных критериев ИС. Имеется немало клинических рекомендаций по

¹ Фазылов В. Х., Кравченко И. Э., Бабушкина Ф. А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Казань : КГМУ, 2008. 72 с. URL: <http://kit.medicinanet.ru/akusherstvo/7b35a0f1d059275b3c06e754f8c1f1da.php>

² Рошупкин В. И., Суздальцев А. А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Самара : СГМУ, 2003. 64 с.

³ Павелкина В. Ф. Клинико-патогенетические аспекты эндогенной интоксикации и ее коррекция при заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии : автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2010. 48 с. URL: <http://www.dissercat.com/content/kliniko-patogeneticheskie-aspekty-endogennoi-intoksikatsii-i-ee-korreksiya-pri-zabolevaniya>

⁴ Bannister B., Gillespie S., Jones J. Infection. Microbiology and management. Blackwell : Publishing, 2006. P. 495–497. URL: <http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1444323938.html>

проведению коррекции ИС, однако эта проблема далека от разрешения. Известно, что период вирусемии, как правило, протекает на догоспитальном этапе, в связи с чем этиотропная терапия противовирусными препаратами не проводится. Поэтому основой лечения при ГЛПС как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах является патогенетическая (дезинтоксикационная) терапия. Все вышеизложенное определяет необходимость поиска новых средств терапевтического воздействия, направленных на коррекцию ИС, нормализацию функций почек, печени, профилактику развития осложнений с применением лекарственных средств, обладающих не только дезинтоксикационным, но и мембранопротекторным действием. Эти свойства выявлены у препаратов, созданных на основе янтарной кислоты (в частности, у ремаксола), которые обладают широким спектром фармакологического действия [8–9].

Обзор литературы

Вирусные геморрагические лихорадки вызывают тревогу из-за значительной распространенности их в различных зонах земного шара [10–11]. Среди групп геморрагических лихорадок ГЛПС отличается наибольшим распространением, высокой контагиозностью, возникновением значительных эпидемических вспышек, тяжелым течением с выраженными нарушениями функции почек (интерстициальный нефрит с развитием острой почечной недостаточности) и достаточно высокой летальностью^{5–6} [12–13].

ГЛПС характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и вовлечением в патологический процесс практически всех органов и си-

стем, имеющих богатую микроциркуляцию. Генерализованное поражение микроциркуляторного русла с глубоким повреждением эндотелия мелких сосудов вазотропным вирусом, относящимся к роду Хантавирус (семейство Bunyaviridae), вызывает изменения в обильно кровоснабжаемых органах: почках, головном мозге, гипофизе, надпочечниках, печени, сердце⁵. Преобладают воспалительные и деструктивно-некробиотические процессы микроциркуляторного звена в этих органах⁷ [3; 14].

При поражении печени развивается острый безжелтушный гепатит, характеризующийся гепатомегалией в 46,4 % случаев в начальном периоде и в 97,2 % – в периоде разгара, гипертрансаминаземией у 51,2–90 % больных [12–13].

В патохимических механизмах, лежащих в основе клинических проявлений ГЛПС, существенную роль играют оксидативный стресс и эндогенная интоксикация, приводящие к усугублению метаболических расстройств, дисрегуляции гуморальных систем, структурно-функциональным сдвигам в биологических мембранах [15].

Ввиду ограниченности применения этиотропной терапии при ГЛПС основное место должно отводиться патогенетическим лечебным мероприятиям, направленным на коррекцию ведущего синдрома заболевания – ИС, формирование которого имеет многофакторный характер³. В настоящее время показана перспективность применения в комплексном лечении различных заболеваний, в т. ч. инфекционных, препаратов, обладающих многокомпонентным действием. Таким препаратом является ремаксол, содержащий в своем составе такие активные ком-

⁵ Сиротин Б. З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Хабаровск, 1994. 302 с.

⁶ Ли Х. В. Выявление хантавирусных инфекций и контроль над ними // Хантавирусы и хантавирусные инфекции. Владивосток, 2003. С. 42–64.

⁷ Евсеев А. Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Пато- и морфогенез, макро- и микроскопическое исследование. Хабаровск : Омега-Пресс, 2010. 296 с.



поненты как янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, метионин, а также электролиты (натрия, магния и калия хлорид) и сольстабилизирующий агент N-метилглюкамин. Он обладает дезинтоксикационным, антиоксидантным и антигипоксантным действием [16–17]. Данный препарат доказал свою гепатопротективную эффективность в доклинических и клинических исследованиях [8–9; 16–17].

Влияние ремаксола на клиническое течение и ИС при ГЛПС не изучено, что представляет, несомненно, научный и практический интерес.

Цель исследования – изучить клинико-патогенетические и терапевтические аспекты ГЛПС средней степени тяжести.

Материалы и методы

Работа выполнена на клинической базе кафедры инфекционных болезней в ГБУЗ РМ «Республиканская инфекционная клиническая больница» г. Саранска. Обследовано 60 пациентов в возрасте 18–59 лет с ГЛПС среднетяжелого течения. Диагноз ГЛПС основывался на характерной клинической картине с учетом эпидемиологического анамнеза, лабораторных исследований, включающих специфический метод – обнаружение в ИФА IgM к Хантавирусам в диагностических титрах (1:400 – 1:1600) и IgG (1:200 – 1:1600). Этиология ГЛПС была изучена в ФГА-ОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институте фундаментальной медицины и биологии, лаборатории «Генные и клеточные технологии». Во всех случаях выделена РНК вируса методом полимеразной цепной реакции. Заболевание было вызвано вирусом *Rushmala*, род *Hantavirus*, семейство *Bunyaviridae*. Хозяином вируса в природе является рыжая полевка⁶ [18].

Проведено обследование двух групп больных: первая (группа сравнения, 35 больных) получала базисную терапию, вторая (основная, 25 пациентов) 1 раз в сут. в течение 7 дней получала внутривенно капельно препарат ремаксол (400 мл). Для контроля проводимых лабораторных показателей исследовали группу практически здоровых лиц (30 чел.). Из исследования исключались лица с хроническими воспалительными заболеваниями в фазе обострения и сопутствующей соматической патологией в стадию декомпенсации. Обследование пациентов проводили в олигурическом и раннем реконвалесцентном периодах (5–7 и 19–21 дни болезни). Все обследованные пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Биохимические показатели крови (мочевина, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин) определяли на анализаторе HUMASTAR 600. Показатели интоксикационного синдрома изучали по накоплению в крови молекул средней массы при длинах волн 254 и 280 нм (MCM₂₅₄ и MCM₂₈₀) [19], циркулирующих иммунных комплексов мелкого размера (ЦИКм), а также определяли общую и эффективную концентрацию альбумина (ОКА и ЭКА) флуоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 с помощью набора «Зонд – альбумин». Рассчитывали индекс токсичности (ИТ) по формуле:

$$\text{ИТ} = (\text{ОКА}/\text{ЭКА}) - 1$$

и связывающую способность альбумина (ССА) по формуле:

$$\text{ССА} = \text{ЭКА}/\text{ОКА} \times 100,$$

⁶ Гаврилов В. Б., Бибула М. М., Фурманчук Д. А. Снижение эффективной концентрации альбумина как индикатор дисбаланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови при эндогенной интоксикации // Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю. А. Грызунова, Г. Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР, 1998. Кн. 2. С. 132–139.

Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики путем вычисления средней арифметической (M), критерия Стьюдента (t). Достоверность различия определяли при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В РМ заболеваемость ГЛПС значительно превышает аналогичный показатель в РФ в целом: в последние 2 года – в 5,6 и в 5,1 раза соответственно. Особенно резко она возросла в 2014 г.: с 16,3 случаев на 100 тыс. нас. в 2013 г. до 37,7 – в 2014 г.; в 2015 г. она составила 35,5 на 100 тыс. нас.; в 2016 г. – 20,9 на 100 тыс. нас.

Высокие уровни заболеваемости отмечены в Темниковском (61,3 на 100 тыс. нас.), Zubovo-Полянском (32,5), Большеберезниковском (31,2), Атюрьевском (23,1), Торбеевском (25,8), Атяшевском (22,4), Кочкуровском (19,8) районах и г.о. Саранск (29,95). Активные очаги инфекции отмечаются также в Инсарском, Ковылкинском, Лямбирском и др. районах РМ.

Городские жители инфицировались в 4,3 раза чаще, чем сельские. При этом у 78,3 % горожан заражение произошло при контакте с мышевидными грызунами во время пребывания в сельской местности: при посещении леса (20 %), при работе на садово-огородных участках (80 %). При проживании в частном жилом секторе инфицирование людей происходило в 16,7 %, на производстве – у 13,3 %. Активное посещение природных объектов обусловило летне-осеннюю сезонность. Наибольшее количество случаев было зарегистрировано с мая по январь; минимальной заболеваемость была с февраля по апрель.

В начальный период ГЛПС диагностика и дифференциальная диагностика заболевания представляет большие трудности. Врачи затруднялись в постановке правильного диагноза как на амбулаторном этапе оказания

медицинской помощи, так и на стационарном. Лишь в 30 % случаев пациенты направлялись с правильным диагнозом в инфекционный стационар. Ошибочно были выставлены следующие диагнозы: острый гастроэнтероколит, грипп, острая респираторная вирусная инфекция. В приемном отделении ГБУЗ РМ «Республиканская инфекционная клиническая больница» дифференциальная диагностика проводилась с вышеуказанными нозологиями и острым пиелонефритом. Правильный диагноз был выставлен в 40 % случаях.

При изучении клиники ГЛПС было установлено циклическое течение заболевания с последовательной сменной следующих периодов: инкубация, лихорадка, олигурия, полиурия и ранняя реконвалесценция. Однако четко выраженный период олигоурии отсутствовал в 22 %, полиурии – в 27 % случаев. Инкубационный период чаще составлял 2–3 нед., но колебался от 7 до 46 дней. Продромальные явления были выявлены у 5 пациентов: першение в горле и умеренная общая слабость.

У всех обследованных лиц было зарегистрировано острое начало болезни с появлением симптомов общей инфекционной интоксикации, повышения температуры (период лихорадки). При этом в 100 % случаях наблюдались головная боль и общая слабость. Важными диагностическими клиническими признаками ГЛПС были сухость во рту и жажда, наблюдаемые у 80 % пациентов, и ухудшение зрения, которое встречалось в 25 % случаях.

Олигурический период наступал на 5–7-е сут. болезни. Снижение суточного диуреза составляло в среднем $0,43 \pm 0,06$ л. Преобладающим симптомом этого периода являлись боли различной интенсивности в поясничной области, наблюдаемые в 85 % случаях. Положительный симптом поколачивания по поясничной области отмечался у 90 % пациентов. Болевой абдоминальный синдром был выявлен в 20 % случаях.



На 11–14-е сут. болезни олигурический период сменялся развитием полиурии с увеличением диуреза до $3,6 \pm 0,45$ л в сутки. Продолжительность полиурии составила 19–21 сут. В этот период наблюдалась регрессия ведущих клинических симптомов, значительно улучшалось состояние больных: прекращалась рвота, уменьшались интоксикация, боли в животе и поясничной области, но сохранялись общая слабость, сухость во рту и жажда.

С 21–25 сут. наступал период ранней реконвалесценции, который характеризовался улучшением общего самочувствия пациентов, уменьшением жажды и сухости во рту, постепенным восстановлением функции почек. Суточный диурез в среднем составил $2,3 \pm 0,34$ л.

При сравнительном изучении влияния патогенетической терапии в двух исследуемых группах больных на

клиническое течение ГЛПС было отмечено, что включение в комплексную терапию ремаксола привело к сокращению длительности периодов заболевания и ряда симптомов ГЛПС. Так, продолжительность таких симптомов как общая слабость укорачивалась с $25,43 \pm 1,54$ до $20,42 \pm 1,59$ дней ($p < 0,05$), головная боль – с $5,54 \pm 0,47$ до $4,31 \pm 0,41$ дня ($p < 0,05$). Время сохранения нарушения зрения, жажды и болей в поясничной области, а также длительность лихорадочного периода не изменялись. Продолжительность периода олигурии сокращалась с $6,76 \pm 0,48$ дня у пациентов в группе сравнения до $5,31 \pm 0,54$ дня – в основной группе ($p < 0,05$). Период полиурии был длиннее в группе сравнения – $6,92 \pm 0,58$ дня, по отношению к основной группе – $5,15 \pm 0,51$ дня (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Длительность основных клинических симптомов ГЛПС на фоне различных методов терапии ($M \pm m$) (в сут.)

Duration of the main clinical symptoms of HFRS in the background different therapies ($M \pm m$) (in days)

Симптомы / Symptoms	Группа сравнения / Comparison group n = 35	Основная группа / Main group n = 25	p
Лихорадочный Период / Feverish period	$6,57 \pm 0,49$	$5,27 \pm 0,51$	$> 0,05$
Олигурический период / Oligurical Period	$6,76 \pm 0,48$	$5,31 \pm 0,54$	$< 0,05$
Полиурический период / Polyuric period	$6,92 \pm 0,58$	$5,15 \pm 0,51$	$< 0,05$
Головная боль / Headache	$5,54 \pm 0,47$	$4,31 \pm 0,41$	$< 0,05$
Общая слабость / General weakness	$25,43 \pm 1,54$	$20,42 \pm 1,59$	$< 0,05$
Ухудшение зрения / Visual impairment	$2,64 \pm 0,42$	$2,37 \pm 0,43$	$> 0,05$
Сухость во рту, жажда / Dry mouth, thirst	$22,23 \pm 1,76$	$20,64 \pm 1,58$	$> 0,05$
Тяжесть, боль в поясничной области / Heaviness, pain in the lumbar region	$6,83 \pm 0,83$	$5,72 \pm 0,89$	$> 0,05$

Примечание: p – достоверность различий между показателями основной группы и сравнения / Note: p – the reliability of the differences between the indices of the main and comparison group

При изучении функционального состояния почек в период олигурии (5–7 дни болезни) была выявлена гиперазотемия (повышение креатинина до $161,03 \pm 8,85$ мкмоль/л, мочевины до $8,14 \pm 0,73$ ммоль/л), что можно объяснить усилением распада тканевых белков и нарушением выделительной функции почек. На фоне проведения базисной терапии показатели гиперазотемии постепенно снижались, но не достигали значений группы контроля ($p < 0,05$), что говорит о неполном восстановлении азотовыделительной функции почек

в фазу ранней реконвалесценции. После проведения патогенетической терапии ГЛПС с включением препарата ремаксол большим основной группы наблюдалась положительная динамика лабораторных показателей азотовыделительной функции почек (креатинина и мочевины) по отношению к группе сравнения. В фазу ранней реконвалесценции, после окончания терапии значения вышеуказанных показателей достоверно отличались в исследуемых группах и были ниже в группе пациентов, получавших ремаксол (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Биохимические показатели на фоне различных методов лечения (M ± m)
Biochemical indicators on the background of different treatment methods (M ± m)

Показатели / Indicators	Здоровые / Healthy n = 30	5–7 дни болезни / 5–7 days of illness (n = 60)	Группа сравнения / Comparison group (n = 35)	Основная группа / Main group n = 25	P ₁	P ₂
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	$5,18 \pm 0,42$	$8,14 \pm 0,73$	$7,88 \pm 0,52$	$6,46 \pm 0,43$	$< 0,05$	$< 0,05$
Креатинин / Creatinine мкмоль/л / mkmol / l	$52,00 \pm 10,0$	$161,03 \pm 8,85$	$101,8 \pm 7,74$	$78,4 \pm 7,51$	$< 0,05$	$< 0,05$

Примечание: p₁ – достоверность различий между показателями основной группы и здоровыми лицами; p₂ – между показателями основной группы и группы сравнения / Note: p₁ – reliability of differences between the indices of the main group and healthy persons; p₂ – between the indices of the main and comparison group

У всех пациентов в период олигурии со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались сухость языка, склонность к задержке стула, умеренное вздутие живота. У 25 больных (41,7 %) выявлялась болезненность при пальпации в эпигастральной и окологепатической областях. Клинически поражение печени в начальном периоде представлено гепатомегалией, болями в правом подреберье при пальпации у 15 пациентов (25 %), в периоде олигурии – у 20 пациентов (33,3 %). Изменение функционального состояния печени при ГЛПС связано

с очагово-некротическими изменениями паренхимы, мезенхимальными реакциями и проявлениями общетоксического синдрома⁵ [14].

В начальном периоде у 53 пациентов (88,33 %), а в периоде разгара – у 58 больных (96,7 %) были выявлены изменения в биохимических тестах, характеризующих функциональное состояние печени. В течение всего периода наблюдения регистрировался цитолитический синдром. Так, активность АлТ в период олигурии превышала данные контрольной группы в 3,13 раза и со-



ставила $88,77 \pm 10,59$ ед/л. В стадии ранней реконвалесценции был выявлен дальнейший рост активности АлТ до $96,22 \pm 6,13$ ед/л, что в 3,4 раза раз выше уровня контрольных величин. В динамике АсТ наблюдались иные изменения, к периоду олигурии ее активность была повышена до $85,51 \pm 6,65$ ед/л, что в 3,5 раза выше значений группы контроля. В стадию ранней реконвалесценции активность АсТ снижалась, составляя $77,23 \pm 5,38$ ед/л. Однако она оставалась выше значений здоровых лиц в 3,2 раза. Наши данные согласуются с результатами других исследователей, выявивших изменения в функциональных пробах печени [17–18] (табл. 3).

При изучении показателей функциональных проб печени на фоне различ-

ных методов терапии было выявлено, что в обеих группах уровень билирубина не изменялся. Патогенетическая терапия в основной группе с включением ремасола способствовала снижению активности цитолитического синдрома: АлТ до $74,5 \pm 5,11$ ед/л, АсТ до $41,28 \pm 6,25$ ед/л. Эти показатели были достоверно ниже значений группы пациентов, получающих только базисную терапию, что свидетельствует о гепатопротекторном эффекте препарата ремасол. Однако они оставались повышенными по сравнению с группой здоровых лиц, что обуславливает необходимость дальнейшей коррекции препаратами с дезинтоксикационным и гепатопротекторным механизмами действия (Там же).

Таблица 3

Table 3

Показатели функциональных проб печени на фоне различных методов лечения ($M \pm m$)

Indicators of functional liver samples against the background of different treatment methods ($M \pm m$)

Показатели / Indicators	Здоровые / Healthy (n = 30)	5–7 дни болезни / 5–7 days of illness (n = 60)	Группа сравнения / Comparison group (n = 35)	Основная группа / Main group (n = 25)	P ₁	P ₂
АлТ, ед/л / АЛТ, u/l	$28,33 \pm 2,38$	$88,77 \pm 10,59$	$96,22 \pm 6,13$	$74,5 \pm 5,11$	< 0,001	< 0,05
АсТ, ед/л / АсТ, u/l	$24,43 \pm 1,43$	$85,51 \pm 6,65$	$77,23 \pm 5,38$	$41,28 \pm 6,25$	< 0,05	< 0,001
Билирубин, мкмоль/л / Bilirubin, mkmol/l	$8,09 \pm 0,59$	$8,13 \pm 0,65$	$7,01 \pm 0,84$	$6,43 \pm 1,0$	> 0,05	> 0,05

Примечание: p₁ – достоверность различий между показателями основной группы и здоровыми лицами; p₂ – между показателями основной группы и группы сравнения / Note: p₁ – reliability of differences between the indices of the main group and healthy persons; p₂ – between the indices of the main and comparison group

Таким образом, патогенетическая коррекция ИС при ГЛПС с включением ремасола способствовала уменьшению длительности олигурического, полиурического периодов болезни, клинических признаков интоксикации,

Therapy

а также снижала содержание азотистых шлаков и лабораторные показатели цитолитического синдрома.

По совокупности клинических и лабораторных данных можно оценить выраженность, длительность ИС

и тяжесть течения ГЛПС. Универсальным критерием эндогенной интоксикации (ЭИ) являются МСМ [19]. В период олигурии при проведении базисной терапии титр МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ превышал аналогичный показатель здоровых лиц в 1,75 и 1,8 раза ($p < 0,001$) соответственно. В динамике заболевания уровень МСМ в фазу ранней реконвалесценции снижался, однако превышал показатели группы контроля: МСМ₂₅₄ – в 1,4 и МСМ₂₈₀ – в 1,5 раза. Это свидетельствует о сохранении ЭИ даже в фазу клинического выздоровления.

В основной группе пациентов уровень МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ был достоверно ниже показателей группы сравнения, но при этом содержание МСМ при обеих длинах волн не достигло значений здоровых лиц ($p < 0,05$) (табл. 4). Следовательно, включение препарата ремаксол в патогенетическую терапию ГЛПС приводит к уменьшению уровня гидрофильных компонентов токсичности в крови, что свидетельствует о снижении ЭИ. Отсутствие нормализации показателей МСМ обосновывает усовершенствование схемы применения препарата с возможным удлинением курса лечения.

Таблица 4

Table 4

Уровень молекул средней массы и ЦИК при ГЛПС на фоне различных методов терапии ($M \pm m$)
The level of medium-mass molecules and CEC at HFRS in the background of different therapies ($M \pm m$)

Показатели / Indicators	Здоровые / Healthy (n = 30)	5–7 дни болезни / 5–7 days of illness (n = 60)	Группа сравнения / Comparison group (n = 35)	Основная группа / Main group (n = 25)	p_1	p_2
МСМ ₂₅₄ / MSM ₂₅₄	0,218 ± 0,005	0,382 ± 0,03	0,302 ± 0,010	0,245 ± 0,01	< 0,05	< 0,001
МСМ ₂₈₀ / MSM ₂₈₀	0,255 ± 0,004	0,458 ± 0,02	0,376 ± 0,010	0,306 ± 0,02	< 0,05	< 0,001
ЦИК _м / CEC _m	73,10 ± 3,60	162,4 ± 9,10	141,22 ± 8,29	96,10 ± 7,08	< 0,05	< 0,001

Примечание: p_1 – достоверность различий между показателями основной группы и здоровыми лицами; p_2 – между показателями основной группы и группы сравнения / Note: p_1 – reliability of differences between the indices of the main group and healthy persons; p_2 – between the indices of the main and comparison group

Другим показателем ЭИ являются ЦИК_м. После проведения базисной терапии они оставались повышенными в 1,9 раза ($p < 0,05$). При сравнительном анализе значений ЦИК_м основной группы и группы сравнения было установлено их достоверное снижение в группе пациентов, получающих ремаксол ($p < 0,05$) (Там же). Следовательно, комплексная патогенетическая терапия ГЛПС с включением ремаксола способствует уменьшению синдрома ЭИ и мо-

жет препятствовать развитию «иммунокомплексного» синдрома.

При изучении гидрофобного компонента токсичности было установлено, что детоксикационные свойства альбумина при ГЛПС снижались. Как в основной группе, так и в группе сравнения ОКА была низкой, что свидетельствует об активации катаболических процессов и накоплении эндогенных токсинов.

Компенсаторные возможности организма можно определить, исследуя



эффективную концентрацию альбумина – концентрацию оставшихся незанятыми токсинами альбуминовых центров⁸. После проведения базисной терапии ЭКА оставалась сниженной в 1,23 раза по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,001$). При включении в терапию ремаксола ЭКА повышалась до $39,88 \pm 1,09$ г/л ($p < 0,05$) и была выше показателей группы пациентов, получающих базисную терапию, что свидетельствует об уменьшении выраженности ЭИ (табл. 5).

Связывающая способность альбумина характеризует отношение доли свободных центров альбумина к его общей концентрации. При снижении ССА доставка токсинов к органам детоксикации замедляется, что усугубляет ИС. Как в олигурический период ГЛПС, так и в фазу клинического выздоровления ССА остава-

лась низкой. Ее снижены обусловлено блокированием центров связывания альбумина продуктами метаболизма в развитии заболевания⁸. Включение в терапию ремаксола способствовало повышению связывающей способности альбумина.

Другим показателем, характеризующим тяжесть ИС, является индекс токсичности, который рассчитывается по альбуминовым параметрам и отражает степень заполнения активных центров альбумина токсинами. В фазу реконвалесценции он превышал данные группы контроля в 11 раз. При использовании ремаксола отмечалась позитивная динамика этого показателя, наблюдалось его снижение в 1,8 раза. Однако он оставался повышенным в сравнении с группой здоровых лиц, что обуславливает продолжение дезинтоксикационной терапии.

Таблица 5

Table 5

Функциональные свойства альбумина при ГЛПС на фоне различных методов терапии (M ± m)

Functional properties of albumin in HFRS in background Different therapies (M ± m)

Показатели / Indicators	Здоровые / Healthy (n = 30)	5–7 дни болезни / 5–7 days of illness (n = 60)	Группа сравнения / Comparison group (n = 35)	Основная группа / Main group (n = 25)	P ₁	P ₂
ОКА, г/л / ОКА, g / l	45,80 ± 1,02	42,65 ± 1,27	40,89 ± 1,31	42,4 ± 1,06	< 0,05	> 0,05
ЭКА, г/л / ЕСА, g / l	45,15 ± 0,96	38,54 ± 1,34	36,76 ± 1,12	39,88 ± 1,09	< 0,001	< 0,05
ССА, % / ССА, %	98,58 ± 0,23	89,94 ± 1,14	89,89 ± 0,63	94,06 ± 0,45	< 0,001	< 0,001
ИТ / IT	0,01 ± 0,002	0,12 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,06 ± 0,01	< 0,001	< 0,001

Примечание: p₁ – достоверность различий между показателями основной группы и здоровыми лицами; p₂ – между показателями основной группы и группы сравнения / Note: p₁ – reliability of differences between the indices of the main group and healthy persons; p₂ – between the indices of the main and comparison group

Обсуждение и заключения

Заболлеваемость ГЛПС в РМ сохраняется на высоком уровне. Ведущим механизмом инфицирования является пребывание в сельской местности (контакт с мышевидными грызунами).

Therapy

Для ГЛПС характерны преобладание заболевших лиц мужского пола трудоспособного возраста, летне-осенняя сезонность, большие трудности диагностики в начальный период. В клинике отмечена цикличность течения

с последовательной сменой следующих периодов: инкубационный, начальный (лихорадочный), олигурический, полиурический и ранняя реконвалесценция. Однако четко выраженный период олигоурии отсутствовал в 22 %, полиурии – в 27 % случаев.

Инфекционный процесс при ГЛПС сопровождается развитием выраженного синдрома ЭИ, что проявляется повышением уровня азотистых шлаков, молекул средней массы, циркулирующих иммунных комплексов, снижением детоксикационных свойств альбумина и формированием синдрома цитолиза гепатоцитов. Вышеуказанные изменения зависели от периода заболевания. Базисная терапия ГЛПС в фазу ранней реконвалесценции не приводила к нормализации показателей ЭИ и цитолитического синдрома гепатоцитов, что свидетельствует о незавершенности патологического процесса, неполном выздоровлении пациентов и является патогенетическим обоснованием для назначения препаратов

с дезинтоксикационным и гепатопротекторным механизмами действия.

Применение ремаксола в комплексной терапии среднетяжелых форм ГЛПС уменьшает выраженность клинических симптомов ИС (общая слабость, головная боль), укорачивает основные периоды болезни: олигурический и полиурический. Препарат способствует уменьшению показателей ЭИ, о чем свидетельствуют снижение уровня мочевины, креатинина, молекул средней массы, циркулирующих иммунных комплексов, восстановление функциональных свойств альбумина (повышение эффективной концентрации и связывающей способности альбумина, снижение индекса токсичности) и печеночной дисфункции (снижение показателей цитолитического синдрома – АлТ и АсТ). Все это подтверждает дезинтоксикационный, гепатопротекторный эффект препарата, свидетельствует о перспективности использования ремаксола в комплексной терапии ГЛПС и возможности его применения в клинической практике.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Иванова А. В., Куклев Е. В., Попов Н. В.** Современная стратегия повышения биологической безопасности территорий Приволжского федерального округа, энзоотичных по геморрагической лихорадке с почечным синдромом // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2016. № 1. С. 102–107. URL: http://infectionnmo.geotar.ru/ru/jarticles_infection/295.html?SSr=250133c77c23ffffff27c_07e10614171907-340a
2. **Хасанова Г. М.** Особенности заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в крупном промышленном городе // *Вестник Башкирского университета*. 2007. Т. 12, № 1. С. 57–59. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9537300>
3. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в России – проблема XXI века / Е. А. Ткаченко [и др.] // *Вестник Российской академии естественных наук*. 2012. № 1. С. 48–54. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23715956>
4. **Ускова Ю. Г., Павелкина В. Ф.** Эпидемиологические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Республике Мордовия // *Актуальные вопросы экологии человека : сб. науч. ст. участников Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием : в 3 т.* Уфа : РИО ИЦИПТ, 2015. Т. 2. С. 146–150. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24268708>
5. **Ускова Ю. Г., Павелкина В. Ф.** Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Мордовия: особенности эпидемиологии и клинического течения // *XLIV Огарёвские чтения : мат-лы науч. конф. : в 3 ч.* Саранск : Изд-во Мордов. гос. ун-та, 2016. Ч. 2 : *Естественные науки*. С. 163–167. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26380363>
6. Оценка эндогенной интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом среднетяжелой и тяжелой формы / Ю. Г. Ускова [и др.] // *Академический журнал Западной Сибири*. 2014. Т. 10, № 3 (52). С. 81–82. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21691060>



7. Serological diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome in Bosnia and Herzegovina in 2002 / S. Hamxic [et al.] // Acta Med. Croatica. 2003. Vol. 57, № 5. P. 381–385.

8. **Коваленко А. Л., Суханов Д. С., Романцов М. Г.** Эффективность оригинального препарата «Ремаксол, раствор для инфузий» при поражении печени различного генеза // Фармацевтическая промышленность. 2010. № 4. С. 58–61.

9. **Павелкина В. Ф., Амплеева Н. П.** Сравнительная эффективность гепатотропной активности ремаксола и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77, № 12. С. 17–21. URL: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/viewFile/1662/1580>

10. Structural studies of hantaan virus / A. J. Battisti [et al.] // Journal of Virology. 2011. Vol. 85, № 2. P. 835–841.

11. Hantaviruses: rediscovery and new beginnings / R. Yanagihara [et al.] // Virus Res. 2014. Vol. 17, № 187. P. 6–14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058404>

12. Особенности клинических проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в Приморском крае / В. И. Афанасьева [и др.] // Дезинфекционное дело. 2011. № 2. С. 22–25. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16379237>

13. Клинико-эпидемиологические особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Пермском крае / М. В. Иванова [и др.] // Журнал инфектологии. 2011. Т. 3, № 3. С. 66–73. URL: <http://journal.niidi.ru/jofin/article/view/44>

14. **Байгильдина А. А.** Вазомодулирующая функция эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93, № 3. С. 421–422. URL: <http://www.kazan-medjournal.ru/ru/2012/3/93p421>

15. **Вагапова В. Ш., Байгильдина А. А.** Структурно-метаболические изменения эндотелия при осложненном течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7, № 4. С. 62–64. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18860976>

16. Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом / В. В. Шилов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. 2012. № 1. С. 45–48. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/1/031997-7298201217>

17. Совершенствование патогенетической терапии хронического гепатита С / А. А. Шульдяков [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. № 3. С. 18–21. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12788514>

18. Genetic diversity of puumala virus isolates in the Republic of Tatarstan and the Republic of Mordovia / Y. N. Davidyuk [et al.] // BioNanoScience. 2016. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12668-016-0331-9>

19. Способ определения средних молекул / В. В. Николайчик [и др.] // Лабораторное дело. 1991. № 10. С. 13–18.

Поступила 17.05.2017; принята к публикации 07.07.2017; опубликована онлайн 29.09.2017

Об авторах:

Павелкина Вера Федоровна, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), доктор медицинских наук, профессор, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9582-9986>**, ravelkina@rambler.ru

Ускова Юлия Геннадьевна, аспирантка кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3027-8842>**, juliamurzilka@gmail.com

Вклад соавторов:

В. Ф. Павелкина: научное руководство, определение замысла и методологии исследования, постановка задачи, критический анализ литературных данных, доработка и редактирование текста; Ю. Г. Ускова: сбор и анализ литературных данных, клинических материалов, курирование пациентов по теме исследования, статистическая обработка данных, подготовка первоначального варианта текста статьи, формирование выводов, компьютерная работа с текстом и верстка статьи.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

REFERENCES

1. Ivanova A. V., Kuklev Ye. V., Popov N. V. [The modern strategy of increasing the biological safety of the territories of the Volga Federal District, enzootic in hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* = Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2016; 1:102–107. Available at: http://infectionmmo.geotar.ru/ru/jarticles_infection/295.html?SSr=250133c77c23fffff27c_07e10614171907-340a (In Russ.)
2. Khasanova G. M. The role essential microelements and immunologic reactivity in device of hemorrhagic fever with nephritic syndrome. *Vestnik Bashkirskogo universiteta* = Bashkir University Bulletin. 2007; 12(1):57–59. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9537300> (In Russ.)
3. Tkachenko E. A., Dzagurova T. K., Bernshtein A. D., Okulova N. M., Korotina N. A., Trankvilevskiy D. V., et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia – problem of 21st century. *Vestnik Rossiyskoy akademii estestvennykh nauk* = Russian Academy of Natural Sciences Bulletin. 2012; 1:48–54. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23715956> (In Russ.)
4. Uskova Yu. G., Pavelkina V. F. [Epidemiological aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Republic of Mordovia]. In: [Topical issues of human ecology: Proceedings]. Ufa: RIO ITsIPT; 2015; 2:146–150. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24268708> (In Russ.)
5. Uskova Yu. G., Pavelkina V. F. [Hemorrhagic fever with renal syndrome in the Republic of Mordovia: features of epidemiology and clinical course]. In: 44th Ogarev Readings: Proceedings. Saransk: Mordovia University Publ., 2016. Part 2: Natural Sciences. p. 163–167. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26380363> (In Russ.)
6. Uskova Yu. G., Pavelkina V. F., Almyasheva R. Z., Ampleeva N. P., Ignatev V. N. [Otsenka endogennoy intoksikatsii pri gemorragicheskoy likhoradke s pochechnym sindromom srednetyazhelyy i tyazhelyy formy]. *Akademicheskyy zhurnal Zapadnoy Sibiri* = Academic Journal of Western Siberia. 2014; 10,3(52):81–82. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21691060> (In Russ.)
7. Hamzić S., Beslagić E., Zvizdić S., Puvacić Z., Cengiđ D. Serological diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome in Bosnia and Herzegovina in 2002. *Acta Med. Croatica*. 2003; 57(5):381–385.
8. Kovalenko A. L., Sukhanov D. S., Romantsov M. G. The effectiveness of the Remaxol, a solution for infusions original drug with liver lesions of various origins. *Farmatsevticheskaya promyshlennost* = Pharmaceutical Industry. 2010; 4:58–61. (In Russ.)
9. Pavelkina V. F., Ampleeva N. P. Comparative effectiveness hepatotropic activity remaxol and essentielle n in chronic viral hepatitis. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* = Experimental and Clinical Pharmacology. 2014; 77:17–21. Available at: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view-File/1662/1580> (In Russ.)
10. Battisti A. J., Chu Y. K., Chipman P. R., Kaufmann B., Jonsson C. B., Rossmann M. G. Structural studies of hantaan virus. *Journal of Virology*. 2011; 85(2):835–841.
11. Yanagihara R., Gu S. H., Arai S., Kang H. J., Songd J.-W. Hantaviruses: rediscovery and new beginnings. *Virus Res*. 2014; 17(187):6–14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058404>
12. Afanasyeva V. I., Ivanis V. A., Maksyema I. G., Kompanyets G. G., Slonova R. A. [Features of clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Primorsky Krai]. *Dezinfektsionnoye delo* = Disinfection. 2011; 2:22–25. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16379237> (In Russ.)



13. Ivanova M. V., Vorobeva N. N., Shmagel K. V., Malkova A. M., Kostarev A. A. Clinical and epidemiological features of the course of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Perm region. *Zhurnal infektologii* = Journal of Infectology. 2011; 3(3):66–73. Available at: <http://journal.niidi.ru/jofin/article/view/44> (In Russ.)

14. Baygildina A. A. [Vasomodulatory function of the endothelium with hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* = Kazan Medical Journal. 2012; 93(3):421–422. Available at: <http://www.kazan-medjournal.ru/ru/2012/3/93p421> (In Russ.)

15. Vagapova V. Sh., Baygildina A. A. The structural and metabolic changes in endothelium in complicated form of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* = Astrakhan Medical Journal. 2012; 7(4):62–64. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18860976> (In Russ.)

16. Shilov V. V., Shikalova I. A., Vasilev S. A., Loladze A. T., Batotsyrenov B. V. Features of pharmacological correction of toxic lesions of the liver in patients with alcohol dependence syndrome and severe forms of acute ethanol poisoning. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii* = Journal of Neurology and Psychiatry. 2012; 1:45–48. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhatrii-im-s-sorsakova/2012/1/031997-7298201217> (In Russ.)

17. Shuldyakov A. A., Rechnik V. N., Soboleva L. A., Blinnikova Ye. N., Savinova G. A. [Perfection of pathogenetic therapy of chronic hepatitis C]. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni* = Epidemiology and Infectious Diseases. 2009; 3:18–21. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12788514> (In Russ.)

18. Davidiyuk Y. N., Kabwe E., Khaiboullina S. F., Ismagilova R. K., Shakirova V. G., Isaeva G. S., et al. Genetic diversity of puumala virus isolates in the Republic of Tatarstan and the Republic of Mordovia. *BioNanoScience*. 2017 Jun; 7(2):309–312. Available at: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12668-016-0331-9> (In Russ.)

19. Nikolaychik V. V., Moin V. M., Kirkovskiy V. V. [Method for determination of average molecules]. *Laboratornoye delo* = Laboratory Work. 1991; 10:13–18. (In Russ.)

Submitted 17.05.2017; revised 07.07.2017; published online 29.09.2017

About the authors:

Vera F. Pavelkina, Head of Chair of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology, Phthisiology, Skin and Venereal Diseases, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Dr.Sci. (Medicine), Professor, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9582-9986>**, pavelkina@rambler.ru

Yuliya G. Uskova, Postgraduate of Chair of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology, Phthisiology, Skin and Venereal Diseases, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3027-8842>**, juliamur-zilka@gmail.com

Contribution of co-authors:

V. F. Pavelkina: scientific guidance, developing the concept and methods of the study, critical review of relevant literature, editing the final text; Yu. G. Uskova: analysis of relevant literature and clinical materials, patient care on the topic of research, statistical data processing, writing the draft, computer formatting.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.



Экспресс-диагностика ревматоидного артрита и остеоартроза

З. М. Сигал^{1*}, О. В. Сурнина², В. В. Брындин¹

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» (г. Ижевск, Россия)

²БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР» (г. Ижевск, Россия)

*sigalzm@yandex.ru

Введение. Заболевания костей и суставов занимают 3-е место в мире среди всех классов болезней. Наиболее распространенным и среди воспалительных заболеваний суставов являются ревматоидный артрит и остеоартроз. Цель статьи – оценить возможность ультразвукового исследования и трансиллюминационной пульсооптометрии коленного сустава, как методов экспресс-диагностики ревматоидного артрита и остеоартроза.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 2 266 чел. в возрасте 19–75 лет. Пациенты были разделены на 3 группы: 29 % – больные артритом, 62 % – остеоартрозом, 9 % – группа сравнения. Проведена ультразвуковая диагностика и трансиллюминационная пульсооптометрия. Гемодинамика и оптическая плотность измерялась с помощью устройства и метода З. М. Сигала.

Результаты исследования. В результате исследований было достоверно установлено количество синовиальной жидкости в супрапателлярной сумке при ревматоидном артрите и остеоартрозе: в первом случае оптическая плотность была в 2,7 раза меньше, чем во втором. Также были получены достоверные различия амплитуды пульсовых осцилляций при данных заболеваниях.

Обсуждение и заключения. Количество синовиальной жидкости в супрапателлярной сумке коленного сустава при ревматоидном артрите превышает аналогичные показатели при остеоартрозе и в группе сравнения: $\geq 55,8 \text{ см}^3$ и $3,29 \text{ см}^3$; $\leq 1,85 \text{ см}^3$ соответственно. При остеоартрозе и в норме количество синовиальной жидкости достоверно не отличалось. Оптическая плотность в супрапателлярной сумке коленного сустава при ревматоидном артрите составила $0,56 \pm 0,20$, амплитуда пульсовых осцилляций – $13,45 \pm 3,62$ мм. Аналогичные показатели при остеоартрозе: $1,63 \pm 0,39$ и $7,67 \pm 1,62$ соответственно. Данные значения являются практически важными для дифференциальной диагностики заболеваний, свидетельствуют о наличии или отсутствии жидкости, воспалении и визуализации сумок. Разработанный нами экспресс-метод диагностики ревматоидного артрита и остеоартроза включает ультразвуковое исследование супрапателлярной сумки и трансиллюминационную пульсооптометрию.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеоартроз, экспресс-диагностика, ультразвуковое исследование, трансиллюминационная пульсооптометрия, коленный сустав

Для цитирования: Сигал З. М., Сурнина О. В., Брындин В. В. Экспресс-диагностика ревматоидного артрита и остеоартроза // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27, № 3. С. 330–344. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.330-344



Express-diagnostics of rheumatoid arthritis and osteoarthritis

Z. M. Sigal^{a*}, O. V. Surnina^b, V. V. Bryndin^a

^a*Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)*

^b*Udmurt Republican Clinical and Diagnostic Center (Izhevsk, Russia)*

*sigalzm@yandex.ru

Introduction. Diseases of bones and joints have the third greatest impact on the health of the world population. Rheumatoid arthritis and osteoarthritis are uppermost inflammatory diseases of the joints. The aim of the study is the assessment of the ultrasonography and transillumination pulsoptometry of the knee joint as the diagnostic tools for rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

Materials and Methods. 2 266 people (29 % – rheumatoid arthritis, 62 % – osteoarthritis, 9 % – healthy), aged 19–75 years took part in the study. The ultrasonography and transillumination pulsoptometry were conducted. Measurements of hemodynamics and optical density were performed using the device and method of Z. M. Sigal (2007).

Results. Various indicators were established, for example, the volume of synovial fluid in the suprapatellar bag for rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Optical density for rheumatoid arthritis is three times less than for osteoarthritis. There are significant differences in the amplitude of pulse oscillations in rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

Discussion and Conclusions. The volume of synovial fluid in the suprapatellar bag of the knee joint with rheumatoid arthritis is higher than in osteoarthritis and normal: 55.8 cm³ and above and 3.29 cm³, 1.85 cm³ and below, respectively. With osteoarthritis and normal amount of synovial fluid did not differ significantly. The optical density in the suprapatellar bag of the knee joint for rheumatoid arthritis was 0.56 ± 0.2, the amplitude of pulse oscillations was 13.45 ± 3.62 mm. In osteoarthritis, these values were 1.63 ± 0.39 and 7.67 ± 1.62, respectively. These indicators are practically important for differential diagnostics of diseases; they indicate the presence or absence of fluid, inflammation and visualize bags. The rapid diagnostic method for rheumatoid arthritis and osteoarthritis developed by the authors includes ultrasonography of the suprapatellar bag and transillumination pulsoptometry.

Keywords: rheumatoid arthritis, osteoarthritis, expresses diagnostics, ultrasonography, transillumination pulsoptometry, knee joint

For citation: Sigal Z. M., Surnina O. V., Bryndin V. V. Express-diagnostics of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Vestnik Mordovskogo universiteta = Mordovia University Bulletin.* 2017; 27(3):330–344. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.330-344

Введение

Заболевания костей и суставов занимают 3-е место в мире среди всех классов болезней. Наиболее распространенными среди воспалительных заболеваний суставов являются ревматоидный артрит (РА) и остеоартроз (ОА). РА представляет собой хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительно-деструктивным поражением суставов и внесуставными проявлениями с во-

влечением в патологический процесс различных органов и систем [1]. Данное заболевание встречается во всех странах и среди всех народов мира приблизительно у 0,5–1,0 % от общей численности населения; в Российской Федерации им страдает около 0,6 % населения. По данным ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», средний возраст начала болезни – 47–49 лет; при этом женщины заболева-

ют в 3 раза чаще, чем мужчины¹ [2]. Ежегодная частота возникновения новых случаев РА составляет ~ 0,02 %. С 2000 по 2010 гг. отмечен рост заболеваемости на 4,5 %.

ОА – хроническое прогрессирующее заболевание суставов, результат сложного комплекса дегенеративных и репаративных процессов с локализацией в хряще и субхондральной кости в сочетании с синовиальным воспалением [3–4]. На долю ОА приходится 60–70 % ревматических больных, и с возрастом частота заболеваемости увеличивается. Так, среди лиц старше 50 лет ОА встречается в 27 % случаев, а в возрасте старше 60 лет – в 97 %. Женщины болеют в 2 раза чаще, чем мужчины [5]. Согласно одному из последних крупных исследований, посвященных эпидемиологии ОА в Европе, распространенность ОА коленного сустава по рентгенологическим данным составила 14 100/100 тыс. у мужчин и 22 800/100 тыс. у женщин старше 45 лет [6].

Медикаментозное лечение ОА и РА направлено на уменьшение боли и воспаления сустава и длительный прием препаратов, улучшающих состояние хрящевой ткани. Важно проводить диагностику на ранних этапах, поскольку в этом случае лечение будет более эффективным [7–8]. В настоящее время используется большое количество методов диагностики заболеваний суставов: магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, артроскопия, артроцентез (пункция сустава), радионуклеидные методы, ультразвуковое исследование, денситометрия. Эталонном инструментального обследования больных ОА и РА является рентгенография. Одна-

ко данный метод имеет ряд недостатков: лучевая нагрузка, невозможность проведения частых исследований. Магнитно-резонансная томография, в свою очередь, имеет большое количество противопоказаний: наличие электронных и металлических имплантов, кардиостимуляторов и т. д. К минусам компьютерной томографии относится лучевая нагрузка. Недостатками артроцентеза являются инвазивность, возможность обсеменения раны, возникшей после исследования, и развитие гнойного воспаления² [9–10]. Известен также способ дифференциальной диагностики с помощью ультразвукового исследования, его можно использовать в качестве экспресс-метода² [10]. В настоящее время недостаточно внимания уделяется гемодинамической пульсооптометрии [11].

Обзор литературы

Ведущее место среди воспалительных заболеваний суставов занимает РА – это аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов¹. РА относится к заболеваниям, рано приводящим к утрате трудоспособности и снижающим продолжительность жизни¹ [1–2]. По мере старения населения возрастает распространенность ОА, удельный вес которого в общей численности болезней костно-мышечной системы значителен по сравнению с воспалительными заболеваниями суставов [5]. По мнению многих авторов, ОА – это хроническое прогрессирующее дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся дегенерацией суставного хряща, изменениями субхондральной кости, развитием краевых

¹ Ревматоидный артрит : методич. пособие по мат-лам Всерос. конф. в рамках «12 октября – Всемирный день артрита» World Arthritic Day / Д. Е. Каратеев [и др.]. М., 2015. С. 55.

² Мак-Нелли Ю. Ультразвуковые исследования костно-мышечной системы : практич. руководство / Пер. с англ. А. Н. Хитровой ; под ред. Г. И. Назаренко, И. Б. Геросовой. М. : Видар-М, 2007. 400 с. URL: <http://www.booksmed.com/luchevaya-diagnostika/2972-ultrazvukovye-issledovaniya-kostno-myshechnoy-sistemy-maknelli-yudzhin.html>



остеофитов, а также явным или скрыто протекающим синовитом [3; 5]. ОА нередко, особенно при декомпенсации, сопровождается вторичным синовитом, поэтому в англоязычных странах используется также термин остеоартрит [3; 7–8].

Чаще всего встречается ОА коленного сустава – одного из крупных суставов организма, играющих важную роль в функциональном отношении. Несмотря на прочность данного сустава, из-за подвижности и динамических нагрузок он чаще других подвергается деструктивно-дистрофическим заболеваниям опорно-двигательной системы, в т. ч. ОА. Поздно диагностированные патологии коленного сустава с трудом поддаются лечению и приводят к длительной потере трудоспособности больных, а в некоторых случаях – инвалидизации [3; 5]. В медицинской практике используются комплекс клинико-инструментальных методов диагностики артритов, в том числе патологии коленного сустава. К ним относятся рентгенография, радиоизотопное исследование с помощью внутривенного введения меченного пирофосфата или технеция (сцинтиграфия), артроскопия, тепловизионное исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование^{1–2} [2; 9].

Для постановки диагноза РА используют общепринятые диагностические критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., которые включают комплекс клинико-лабораторных и рентгенологических проявлений данного заболевания¹ [1–2]. По

данным исследований В. J. Harrison³, критерии ACR подтверждают диагноз только при длительном варианте заболевания, которому сопутствуют необратимые изменения суставов и, в ряде случаев, внутренних органов. Это, в свою очередь, способствует снижению эффективности терапии и повышению ранней инвалидизации пациентов, поскольку назначение необходимых базисных препаратов было несвоевременным.

Для выявления случаев раннего РА Европейской лигой ревматологов (EULAR) были выделены критерии клинического подозрения [1]. Основными рентгенологическими признаками поражения суставов при РА являются околоуставной остеопороз, субхондральные кисты, сужение суставной щели, эрозии суставных поверхностей костей и анкилоз [1–2].

По мнению А. В. Смирнова⁴, данный метод исследования имеет ряд недостатков: лучевая нагрузка, высокая стоимость аппаратуры и расходного материала, невозможность проведения частых исследований для изучения адекватности терапии и динамики заболевания. Главный недостаток рентгенологического метода, по мнению А. К. Scheel и соавт.⁵, заключается в том, что он позволяет обнаружить характерные ранние изменения (околоуставной остеопороз, сужение суставных щелей, кистовидные просветления костной ткани) не ранее 3–6 мес. после дебюта заболевания. Поражения сухожильно-связочного аппарата данным методом не обнаруживаются; эрозивные изменения, достоверно под-

³ Diagnostic evaluation of classification criteria for RA and reactive arthritis / В. J. Harrison [et al.] // Ann. Rheum. Dis. 2000. No. 59. P. 397–398. DOI: 10.1136/ard.59.5.397

⁴ Смирнов А. В., Каратеев Д. Е. Стадии рентгенологических изменений в суставах при ревматоидном артрите // РМЖ. 2014. № 7. С. 551. URL: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Stadii_rentgenologicheskikh_izmeneniy_v_sustavah_pri_revmatoidnom_artrite

⁵ Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints / А. К. Scheel [et al.] // Ann. Rheum. Dis. 2006. No. 65. P. 595–600. DOI: 10.1136/ard.2005.041814

тверждающие заболевание, – не ранее чем через 12–18 мес.¹ [3; 12].

Известен способ диагностики синовита тазобедренного и коленного суставов путем определения количества жидкости в них. Он заключается в обследовании пациента на магнитно-резонансном томографе, вычислении оптической плотности по определенным формулам и последующей диагностике синовита по полученным показателям⁶.

Недостатком данного способа являются длительность и сложность расчета объема синовиальной жидкости и оптической плотности, а также недостаточная доступность исследования при помощи магнитно-резонансного томографа, в т. ч. вследствие его стоимости. Кроме того, имеется ряд противопоказаний, например, наличие больших металлических имплантов, электрокардиостимулятора, первый триместр беременности. К недостаткам магнитно-резонансной томографии также относится длительность процедуры в сравнении с ультразвуковым исследованием, и, кроме того, невозможность пронаблюдать клиническую картину заболевания в реальном времени [1].

Значительный прогресс наметился с началом использования в артрологии и, прежде всего, диагностике ревматоидного артрита эхографии, поскольку данный метод позволяет идентифицировать тонкие изменения в тканях^{1–2} [4; 10–11]. Известен также способ оценки активности РА коленных суставов, заключающийся в ультразвуковом исследовании и оценке синовиального выпота и пролиферации синовиальной оболочки⁷.

Для верификации полученных результатов ультразвукового исследования выполняют лабораторный анализ синовиального выпота, полученного при внутрисуставной пункции суставов, – определяют цвет, мутность, плотность пунктата, а также лейкоцитарную формулу и содержание белка⁸.

Во всех ведущих зарубежных клиниках ревматологического профиля ультразвуковое исследование является обязательным при диагностике суставной патологии² [10]. Этот метод все более широко используется в ревматологической практике, особенно при оценке состояния сухожилий, тканей, окружающих суставы, и суставных поверхностей костей² [1].

Высокая разрешающая способность современных ультразвуковых аппаратов, неинвазивность метода, отсутствие лучевой нагрузки, моментальное получение информации, возможность исследования в реальном времени, а главное, отсутствие каких-либо противопоказаний к исследованию создали предпосылки для широкого применения ультрасонографии практически в любой области медицины. Имеется большое количество работ, посвященных сравнительному анализу магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии, ультразвукового исследования и рентгенологического исследования в диагностике артритов. В большинстве работ отмечается превосходство магнитно-резонансной томографии и ультрасонографии над рентгенологическим исследованием суставов в обнаружении эрозий (более чем в 2 раза). Причем в отдельных исследованиях ультразвуковой метод

⁶ Патент 2305489 (РФ). Способ диагностики синовита тазобедренного и коленного суставов с определением количества жидкости в них / И. Р. Кузина, Ж. В. Пикельгаупт, Р. В. Алейников. Опубл. 2007, Бюл. № 25.

⁷ Патент 2222259 (РФ). Способ оценки активности ревматоидного артрита коленных суставов / В. Д. Завадовская, Т. Б. Перова, А. В. Ходашинская, Э. В. Сапрыкина. Опубл. 2004, Бюл. № 3.

⁸ Болезни суставов : руководство для врачей / Под ред. В. И. Мазурова. СПб. : СпецЛит, 2008. 397 с. URL: <http://www.booksmed.com/revmatologiya/2402-bolezni-sustavov-mazurov.html>



демонстрирует более высокую чувствительность, чем магнитно-резонансная томография, поскольку выявляет большее количество эрозий и синовитов. В настоящее время ультразвуковое исследование часто используется в ревматологии для мониторинга эффективности терапии [1; 3].

Рентгенологическая характеристика анатомических изменений при ОА коленного сустава не потеряла своего значения объективного метода диагностики, несмотря на развитие современных методов визуализации [3; 5]. Оценка геометрии суставных отделов в клинике затруднена из-за структурной вариабельности строения и особенностей диапазона движений в суставе. Нарушения анатомической формы коленного сустава с разнообразными аномалиями строения приводят к необходимости изучения вариантов их этиопатогенеза, поскольку возникает дисбаланс внутрисуставных сил, обеспечивающих функцию [5]. Следует отметить нередкое отсутствие параллелизма между выраженностью рентгенологической картины и клиническими проявлениями заболевания [4]. На ранних стадиях дегенеративных поражений суставов, когда изменения в костной ткани еще незначительны, ценность рентгенологического обследования снижается.

В настоящее время, по мнению многих авторов, диагностика ОА возможна на ранней дорентгенологической стадии благодаря современным техническим возможностям и развитию новых методов обследования больных⁸⁻⁹. Например, артроскопическая диагностика является одной из самых информативных. Точность данной методики при исследовании коленного

сустава достигает 90–100 %, но она имеет некоторые недостатки: инвазивность метода и дороговизну оборудования¹⁰.

Обнаружение дегенеративных изменений во время артроскопии коленного сустава не отождествляется с гонартрозом. Окончательно не изучена судьба выявленных во время данного исследования повреждений суставного хряща, не всегда они претерпевают изменения и приводят к проявлению заболевания ОА коленного сустава. Ряд авторов расценивают костно-хрящевые повреждения до 10 мм и более в нагружаемой зоне мыщелков бедренной и большеберцовой костей как преартроз [8; 13]. Еще один из методов – скинтиграфия – позволяет оценить метаболическую активность периартикулярной костной ткани. Данный метод считается высокочувствительным на ранних стадиях изменения хряща [14].

Однако несмотря на технический прогресс и внедрение в медицинскую практику современных методов диагностики, как уже было замечено, из-за большой доли безболевого развития заболевания диагноз ОА часто ставится на поздних стадиях [15]. Исследователи продолжают поиск маркеров для выявления лиц с высокой степенью риска возникновения гонартроза, определения прогрессирования и прогноза заболевания, оценки эффективности лечения [16]. Например, при исследовании синовиальной жидкости был установлен основной маркер артроза – веретенообразные структуры в ее промежуточной зоне. О деструкции костно-хрящевой ткани сустава и накоплении продуктов деградации свидетельствуют повышение содержания фосфора и кальция в дегидратиро-

⁹ Коваленко В. Н., Борткевич О. П. Остеоартроз : практич. руководство. Киев : Морион, 2005. 592 с. URL: http://kingmed.info/knigi/Revmatologiya/book_2218/Osteoartroz_Prakticheskoe_rukovodstvo-Kovalenko_VN_Bortkevich_OP-2003-djvu

¹⁰ Орлянский В., Головаха М. Руководство по артроскопии коленного сустава. Днепропетровск : Пороги, 2007. 152 с. URL: <http://www.booksmed.com/travmatologiya/2897-rukovodstvo-po-artroskopii-kolennogo-sustava-orlyanskiy.html>

ванной синовиальной жидкости у больных артрозом [17]. В связи с вышеперечисленным необходим поиск новых методов своевременной достоверной диагностики заболеваний суставов.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 2266 чел. в возрасте 19–75 лет. Пациенты были разделены на 3 группы: 29 % – больные артритом, 62 % – остеоартрозом, 9 % – группа сравнения. Дифференциальный диагноз верифицировался по биохимическим показателям крови, рентгенографии, ультразвуковому исследованию, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии, артроцентезу и клиническим данным. Исследование коленных суставов проводилось на ультразвуковых сканерах датчиком линейного сканирования 7,5 МГц. Использование ультразвукового исследования позволило оценить состояние синовиальных сумок коленного сустава и количество синовиальной жидкости в них.

Пульсооптометрия для регистрации параметров гемодинамики и оптиче-

ской плотности проводилась с помощью устройства и метода З. М. Сигала [11]. Щуп состоит из двух светодиодов АЛ107В и фотодатчика ФКД-155, размещенных в герметичном цилиндрическом корпусе. В данном устройстве используется излучение, определяющее полезный сигнал и функционирующее в широком диапазоне спектральных и силовых характеристик. Продолжительность одномоментной регистрации функциональных показателей колебалась от 10 до 30 с. Во время исследования была определена оптическая плотность и пульсовые характеристики (АПО – амплитуда пульсовых осцилляций) у пациентов с патологией коленного сустава. Пульсооптометрия проводилась с помощью наложения оптопары на исследуемую область с одновременной задержкой дыхания пациента. Статистическая обработка данных была осуществлена с использованием пакета программ MS Excel (2010). Оценку различий между выборками проводили с использованием t-критерия Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Т а б л и ц а 1

Table 1

Сравнительная характеристика количества синовиальной жидкости (мл) в супрапателлярной сумке в группе сравнения (1), при РА (2) и ОА (3)

Comparative characteristics of the volume of synovial (ml) fluid in the suprapatellar bag in the comparison group (1), in rheumatoid arthritis and (2) osteoarthritis (3)

Группа / Group	$X \pm dx$ $y \pm dy$	Sx Sy	Эффект сравнения $\Delta \pm d\Delta$; $S\Delta$ / Comparison effect $\Delta \pm d\Delta$; $S\Delta$	t p
1 2	$3,29 \pm 4,90$ $55,81 \pm 12,80$	1,16 0,05	$-52,51 \pm 13,64$ 3,21	-16,26 < 0,05
1 3	$3,29 \pm 4,90$ $1,85 \pm 1,86$	1,16 0,44	$1,44 \pm 4,96$ 1,17	1,17 > 0,05
2 3	$55,81 \pm 12,80$ $1,85 \pm 1,86$	0,05 0,44	$53,95 \pm 13,30$ 3,13	17,70 < 0,05

Примечание: $X \pm dx$, $y \pm dy$ – среднее значение; Sx , Sy – стандартная ошибка; $\Delta \pm d\Delta$ – нижние и верхние доверительные границы; $S\Delta$ – среднее квадратическое отклонение; t – достоверность; p – уровень значимости (вероятность ошибки); $t < 2 \rightarrow p > 0,05$ – различия статистически не значимы; $t > 2 \rightarrow p < 0,05$ – различия статистически значимы / Note: 1 – normal; 2 – rheumatoid arthritis; 3 – osteoarthritis; $X \pm dx$, $y \pm dy$ – standard deviation; Sx , Sy – standard error; $\Delta \pm d\Delta$ – top and bottom confidence limits; $S\Delta$ – mean squared deviation; t – reliability; p – error probability; $t < 2 \rightarrow p > 0,05$ – the difference are not statistically significant; $t > 2 \rightarrow p < 0,05$ – the difference are statistically significant



Результаты исследования

Для экспресс-диагностики РА и ОА в данном исследовании проводилась эхография супрапателлярной сумки колленного сустава как наибольшей топографической области, как для накопления синовиальной жидкости, так и для возможности ультразвуковой эхолокации. Согласно полученным данным, количество синовиальной жидкости в супрапателлярной сумке при РА в 30,2 раза больше, чем при ОА (табл. 1).

Исследование оптической плотности параартикулярных областей

также проводили в супрапателлярной сумке после ее визуализации при ультразвуковом исследовании. В проекции нахождения жидкости по данным УЗИ накладывали оптопару пульсооптометра на кожные покровы параартикулярных областей для получения значений оптической плотности параартикулярных тканей колленного сустава у здоровых пациентов, у пациентов с РА и ОА. Было выявлено, что при РА оптическая плотность в 2,7 раза меньше, чем в группе сравнения (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Сравнительная характеристика оптической плотности в супрапателлярной сумке в группе сравнения (1), при РА (2) и ОА (3)

Comparative characteristics of optical density in the suprapatellar bag in the comparison group (1), in rheumatoid arthritis (2) and osteoarthritis (3)

Группа / Group	$X \pm dx$ $y \pm dy$	Sx Sy	Эффект сравнения $\Delta \pm d\Delta$; $S\Delta$ / Comparison effect $\Delta \pm d\Delta$; $S\Delta$	t p
1 2	$1,51 \pm 0,5$ $0,56 \pm 0,20$	0,41 0,05	$0,94 \pm 1,80$ 0,42	2,27 < 0,05
1 3	$1,51 \pm 0,5$ $1,63 \pm 0,39$	0,41 0,09	$-0,13 \pm 1,79$ 0,42	-0,30 > 0,05
2 3	$0,56 \pm 0,20$ $1,63 \pm 0,39$	0,05 0,09	$-1,07 \pm 0,37$ 0,09	-10,29 < 0,05

Примечание: $X \pm dx$, $y \pm dy$ – среднее значение; Sx , Sy – стандартная ошибка; $\Delta \pm d\Delta$ – нижние и верхние доверительные границы; $S\Delta$ – среднее квадратическое отклонение; t – достоверность; p – уровень значимости (вероятность ошибки); $t < 2 \rightarrow p > 0,05$ – различия статистически не значимы; $t > 2 \rightarrow p < 0,05$ – различия статистически значимы / Note: 1 – normal; 2 – rheumatoid arthritis; 3 – osteoarthritis; $X \pm dx$, $y \pm dy$ – standard deviation; Sx , Sy – standard error; $\Delta \pm d\Delta$ – top and bottom confidence limits; $S\Delta$ – mean squared deviation; t – reliability; p – error probability; $t < 2 \rightarrow p > 0,05$ – the difference are not statistically significant; $t > 2 \rightarrow p < 0,05$ – the difference are statistically significant

Кроме этого, при РА АПО в 15,8 раз превысил аналогичный показатель в группе сравнения, а при ОА – в 9,02 раз. Другими словами, АПО при РА больше в 1,75 раз, чем при ОА (табл. 3).

Клинический пример 1

Пациентка С., 43 года. Основные жалобы: утренняя скованность в движениях, боль в коленном суставе, усиливающаяся при ходьбе.

Эхография: неравномерное истончение гиалиновых хрящей, толщина хряща

1 мм, изменение структуры менисков, количество синовиальной жидкости в супрапателлярной сумке $3,8 \text{ см}^3$ (рис. 1).

Пульсография: оптическая плотность 2,0, амплитуда пульсовых осцилляций 7,0 мм (рис. 2).

Общий анализ крови: лейкоциты – $7 \times 10^9/\text{л}$., СОЭ – 6 мм/ч. Биохимический анализ крови: ревматоидный фактор – отрицательный, СРБ – отрицательный, сиаловые кислоты – $3,1 \text{ ммоль/л}$, фибриноген – 6 г/л.

Рентгенологическое исследование: на 2-х проекциях сужение суставных щелей с медиальных сторон, краевые остеофиты, заострение бугорков межмышцелковых возвышений, остеофиты надколенников.

Магнитно-резонансная томография: незначительное сужение суставной щели, краевые остеофиты, периостальные выростов нет.

Компьютерная томография: сужение суставной щели, краевые остеофиты.

Артроцентез: выпот светлый, слабомутистый, вязкость средняя, муциновый сгусток рыхлый, лейкоциты – $2,1 \times 10^6$ /л, белок – 13 г/л, уоновые кислоты – 5,74 ммоль/л, циркулирующие иммунные комплексы – 0 ед.

Подтвержден диагноз: остеоартроз с поражением крупных и мелких суставов нижней конечности; двусторонний гонартроз II степени, ОА коленных суставов III степени, с выраженным болевым синдромом, нарушением опорно-двигательной функции.

Таблица 3

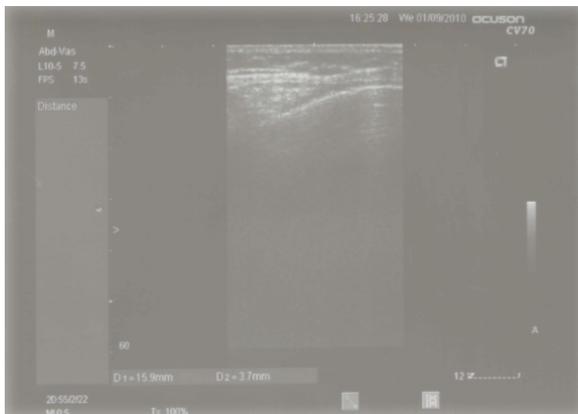
Table 3

Сравнительная характеристика АПО (мм) в супрапателлярной сумке в группе сравнения (1), при РА (2) и ОА (3)

Comparative characteristics of the amplitude of pulseoscillations in the suprapatellar bag in the comparison group (1), in rheumatoid arthritis (2) and osteoarthritis (3)

Группа	$X \pm dx$ $y \pm dy$	Sx Sy	Эффект сравнения $\Delta \pm d\Delta$; $S\Delta$ / effectcomparison $\Delta \pm d\Delta$; $S\Delta$	t p
1 2	$0,85 \pm 0,69$ $13,45 \pm 3,62$	$0,16$ $0,85$	$-12,61 \pm 3,59$ $0,85$	$-14,51$ $< 0,05$
1 3	$0,85 \pm 0,69$ $7,67 \pm 1,62$	$0,16$ $0,80$	$-58,82 \pm 18,67$ $4,40$	$-67,70$ $< 0,05$

Примечание: $X \pm dx$, $y \pm dy$ – среднее значение; Sx , Sy – стандартная ошибка; $\Delta \pm d\Delta$ – нижние и верхние доверительные границы; $S\Delta$ – среднеквадратическое отклонение; t – достоверность; p – уровень значимости (вероятность ошибки); $t < 2 \rightarrow p > 0,05$ – различия статистически не значимы; $t > 2 \rightarrow p < 0,05$ – различия статистически значимы / Note: 1 – normal; 2 – rheumatoid arthritis; 3 – osteoarthritis; $X \pm dx$, $y \pm dy$ – standard deviation; Sx , Sy – standart error; $\Delta \pm d\Delta$ – top and bottom confidence limits; $S\Delta$ – meansquared eviation; t – reliability; p – error probability; $t < 2 \rightarrow p > 0,05$ – the difference are not statistically significant; $t > 2 \rightarrow p < 0,05$ – the difference are statistically significant



Р и с. 1. Эхография супрапателлярной сумки коленного сустава при ОА; объем синовиальной жидкости – 3,8 см³

F i g. 1. Ultrasonography in the suprapatellar bursae of knee joint with osteoarthritis; synovial fluid volume with osteoarthritis – 3,8 sm³



Р и с. 2. Пульсография коленного сустава при ОА; АПО – 7 мм, оптическая плотность – 2,0

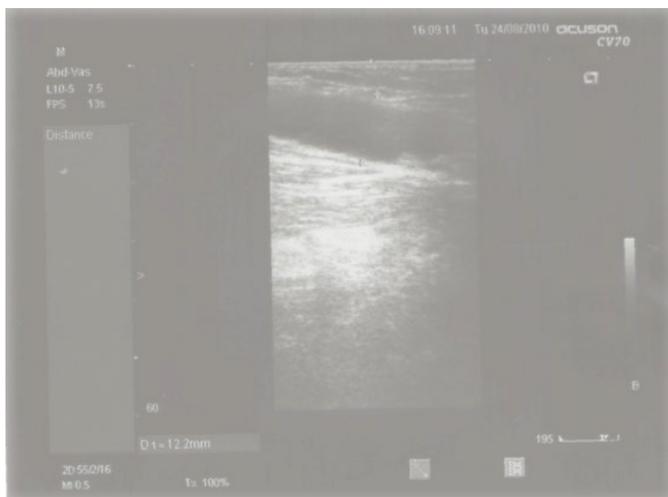
F i g. 2. Pulsography of the knee joint with osteoarthritis; APO – 7 mm, optical density – 2,0

Клинический пример 2

Пациент М., 41 год. Основные жалобы: утренняя скованность в движениях, боль в коленном суставе, усиливающиеся при движении, припухлость и повышение температуры в области коленного сустава.

Эхография: утолщение синовиальной оболочки, увеличенное количество синовиальной жидкости в супрапателлярной сумке – 65,3 см³ (рис. 3).

Пульсография: оптическая плотность – 0,3, амплитуда пульсовых осцилляций – 16,0 мм (рис. 4).



Р и с. 3. Эхография супрапателлярной сумки коленного сустава при РА; объем синовиальной жидкости – 65,3 см³

F i g. 3. Ultrasonography in the suprapatellar bursae of the knee joint with rheumatoid arthritis; synovial fluid volume – 65,3 см³

Общий анализ крови: лейкоциты – 12x10⁹ /л, СОЭ – 42 мм/час.

Биохимический анализ крови: антистрептолизин – 450 мг/мл, ревматоидный фактор – положительный (263 мг/мл), СРБ – положительный, сиаловые кислоты – 35 ммоль/л, фибриноген – 37 г/л.

Therapy

Магнитно-резонансная томография: сужение суставной щели, истончение хряща, утолщение синовиальной оболочки, синовит, отек костного мозга, множественные эрозии.

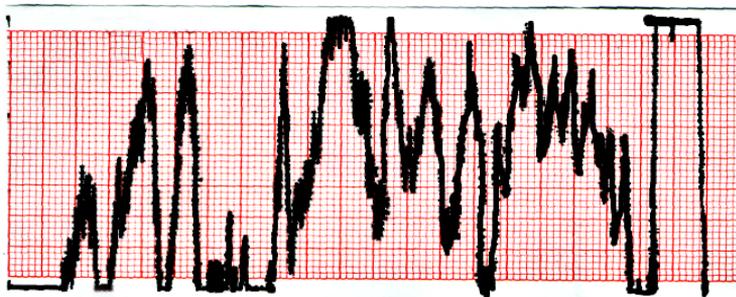
Компьютерная томография: сужение суставной щели, эрозии суставных поверхностей, утолщение синовиаль-

ной оболочки, околосуставной остеопороз.

Артроцентез: выпот светлый, слабо-мутный, вязкость средняя, муциновый сгусток рыхлый, лейкоциты – $5,8 \times 10^6$ /л, белок – 32 г/л, цир-

кулирующие иммунные комплексы – 15 единиц, уროновые кислоты – 7,11 ммоль/л.

Подтвержден диагноз: РА (полиартрит) с системными проявлениями, быстро прогрессирующее течение.



Р и с. 4. Пульсография коленного сустава при РА; АПО – 16,0 мм, оптическая плотность – 0,3

F i g. 4. Pulsography of the knee joint with rheumatoid arthritis; APO – 16,0 mm, optical density – 0,3

Обсуждение и заключения

Течение РА характеризуется значительным увеличением объема синовиальной жидкости во всех синовиальных сумках и заворотах коленного сустава с развитием бурситов. При этом пациент с данным заболеванием на фоне приема препаратов не ощущает болевого синдрома. Рекомендуется проводить исследование в супрапателлярной сумке, поскольку она лучше визуализируется при эхографии вследствие большого объема. В научной литературе не представлены цифровые значения в супрапателлярной сумке² [2; 10]. В настоящем исследовании представлены статистические значения с эхографическими данными, позволяющие судить о достоверности результатов.

Также известно об изменении оптической плотности ткани при наличии или отсутствии дополнительного субстрата в них, например, жидкости. При увеличении объема жидкости

и хлопьев в ней оптическая плотность уменьшается, а при уменьшении – увеличивается. Однако следует отметить, что эти данные были получены авторами на лабораторных животных¹¹.

При проведении исследования у больных с РА из-за увеличения жидкости и находящихся хлопьев в этой жидкости было отмечено уменьшение оптической плотности параартикулярных тканей супрапателлярной сумки коленного сустава. При повышении плотности ткани в норме и при ОА оптическая плотность увеличивается. При РА оптическая плотность составила $0,56 \pm 0,2$; АПО – $13,45 \pm 3,62$ мм. При ОА – $1,63 \pm 0,39$ и $7,67 \pm 1,62$ мм соответственно. Данные показатели являются практически значимыми для дифференциальной диагностики заболеваний, свидетельствуют о наличии или отсутствии жидкости, воспаления и визуализации сумок.

Известно, что динамика проявлений ОА и РА тесно связана с изме-

¹¹ Долгов В. В., Ованесов Е. Н., Шегникович К. А. Фотометрия в лабораторной практике. М. : Кафедра КЛД. М., 2004. С. 142. URL: <http://www.technomedica.com/bib/1-Photo-Lab.pdf>



нением кровотока. При воспалении снижается чувствительность сосудов к действию вазоконстрикторных стимулов, в связи с чем увеличивается кровенаполнение пораженного органа, а также происходит склерозирование сосудистой стенки, поэтому по данным проведенным в данном исследовании АПО будет увеличена. Изменение гемодинамики другими общеизвестными методами не имеет достоверных количественных показателей¹¹ [10].

РА и ОА диагностируются при помощи различных общеклинических методов, однако ни один из них не позволяет достоверно и однозначно подтвердить данные диагноза. Лабораторные исследования, рентген, компьютерная томография, магниторезонансная томография и денситометрия не диагностируют патологию в полной мере; с помощью них можно увидеть только один из признаков, который может быть ложно-отрицательным или ложно-положительным.

В качестве экспресс-диагностики рекомендуется использовать ультразвуковой метод, поскольку он позволяет измерить количество синовиальной жидкости в синовиальных сумках, что является специфическим показателем при заболевании суставов. Количество синовиальной жидкости в супрапателлярной сумке коленного сустава при РА превышает аналогичный показатель при ОА и в группе сравнения $\geq 55,8 \text{ см}^3$ и $3,29 \text{ см}^3$; $\leq 1,85 \text{ см}^3$ соответственно. При ОА и в норме количество синовиальной жидкости достоверно не отличалось. Ни один из

существующих методов не изучает изменение гемодинамики и оптической плотности при РА и ОА. При развитии воспаления наиболее точными, по данным авторов, будут изменения именно этих функциональных показателей. Данные изменения дают возможность назначения своевременного лечения в зависимости от стадии процесса.

Разработанная в данном исследовании экспресс-диагностика РА и ОА имеет практическое значение для оценки эффективности медикаментозной коррекции лечения, физиотерапии и лечебной физкультуры. Для уточнения состояния сустава необходимо использовать более специфические показатели трансиллюминационной пульсооптометрии – АПО и оптическую плотность мягких тканей в области супрапателлярной сумки. Несомненным преимуществом заявленного метода является повышение точности диагностики за счет указания конкретных количественных показателей. В представленной работе не было получено ложно-положительных или ложно-отрицательных результатов, что говорит о высокой достоверности и специфичности полученных данных.

Таким образом, диагнозы с помощью предложенного метода, включающего ультразвуковое исследование и трансиллюминационную пульсооптометрию, были поставлены своевременно, на ранних этапах развития заболеваний. К достоинствам метода относятся также неинвазивность и малотравматичность. Мы рекомендуем использовать данный метод как скрининговый.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Бестаев Д. В., Каратеев Д. Е., Насонов Е. Л. Системные проявления ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 1, № 51. С. 76–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1206>
2. Сиротко О. В. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики ревматоидного и реактивного артритов // Вестник ВГМУ. 2010. Т. 9, № 4. С. 75–84. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-differentsialnoy-diagnostiki-revmatoidnogo-i-reaktivnogo-artritov>

3. **Бадокин В. В.** Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология. 2013. № 3. С. 70–75. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteoartrroz-kolennogo-sustava-klinika-diagnostika-lechenie>
4. **Bedson J., Croft P. R.** The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature // BMC Musculoskelet Disord. 2008. № 9. P. 116. DOI: 10.1186/1471-2474-9-116
5. **Митрофанов В. А., Жадёнов И. И., Пучиньян Д. М.** Остеоартроз: факторы риска, патогенез и современная терапия // Саратовский научно-медицинский журнал. 2008. Т. 2, № 2. С. 23–30. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteoartrroz-factory-riska-patogenez-i-sovremennaya-terapiya>
6. **Bijlsma J. W. J.** EULAR Compendium on Rheumatic Disease // BMJ. 2009. P. 824.
7. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis / W. Zhang [et al.] // Part II : OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16, no. 2. P. 62–137. DOI: 10.1016/2007.12.013
8. **Brandt K. D., Dieppe P., Radin E. L.** Etiopatogenesis of osteoarthritis // Rheum. Dis. Clin. North. Am. 2008. Vol. 34, no. 3. P. 531–559. DOI: 10.1016/j.rdc
9. **Sellam J., Herrero-Beaumont G., Berenbaum G.** Osteoarthrosis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis // Arthritis Rheum. 2009. Vol. 60, no. 2. P. 33.
10. **Torp-Pedersen S. T., Terslev L.** Settings and artefacts relevant in colour/power Doppler ultrasound in rheumatology // Ann. Rheum. Dis. 2008. No. 67. P. 143–149. DOI: 10.1136/ard.2007.078451
11. **Сигал З. М., Сурнина О. В., Зонов Н. В.** Ультразвуковой и оптический мониторинг в прикладной анатомии и хирургии // Актуальные вопросы прикладной анатомии и хирургии : мат-лы XV Всерос. конф. с междунар. участием, 24 апреля 2007 г. СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2007. С. 56–57.
12. Рекомендации Международного общества клинической денситометрии (последняя ревизия 2007 г.) и рекомендуемое применение в клинической и диагностической практике / Т. О. Чернова [и др.] // Медицинская Визуализация. 2008. № 6. С. 83–93. URL: http://www.studmed.ru/chernova-to-dashchyanka-sazonova-ni-mylov-nm-rekomendacii-mezhdunarodnogo-obschestva-klinicheskoy-densitometrii-i-rekomenduемое-primenenie-v-klinicheskoy-i-diagnosticheskoy-praktike_1d8bc343836.html
13. Классификация и методы лечения хрящевых дефектов / С. П. Миронов [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии. 2008. № 3. С. 81–85. URL: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=188518>
14. Treatment of a full-thickness articular cartilage defect in the femoral condyle of an athlete with autologous bone-marrow stromal cells / R. Kuroda [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. 2007. № 15. P. 226–231. DOI: 10.1016/j.joca.2006.08.008
15. **Балабанова Р. М., Каптаева А. К.** Артродарин – новый препарат для патогенетической терапии остеоартроза // Научно-практическая ревматология. 2009. № 2. С. 49–53. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/artrodarin-novyy-preparat-dlya-patogeneticheskoy-terapii-osteoartroza>
16. **Anastasiades T., Rees-Milton K.** Biochemical markers for osteoarthritis: from the present to the future and back to the past // J. Rheumatol. 2005. Vol. 32, no. 4. P. 578–579. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15801009>
17. Диагностика артроза по морфологической картине синовиальной жидкости / С. Н. Шатохина [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 2010. № 2. С. 20–24. URL: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=224072>

Поступила 19.05.2017; принята к публикации 07.06.2017; опубликована онлайн 29.09.2017

Об авторах:

Сигал Золтан Мойшевич, заведующий кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики (426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281), доктор медицинских наук, профессор, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9823-868X>, sigalzm@yandex.ru

Сурнина Ольга Владимировна, доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства Здраво-



охранения Удмуртской Республики (426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281), заведующая отделением ультразвуковой диагностики БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР» (426000, Россия, г. Ижевск, ул. Ленина, д. 876), кандидат медицинских наук, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-95381808>, uzd-ur@mail.ru

Брындин Владимир Викторович, заведующий кафедры лечебной физкультуры и врачебного контроля, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики (426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281), кандидат медицинских наук, доцент, ur@igma.udm.ru

Вклад соавторов:

З. М. Сигал: научное руководство, определение замысла и методологии статьи, проведение пульсооптометрии; О. В. Сурнина: сбор литературных данных, определение замысла и методологии статьи, проведение ультразвукового исследования; В. В. Брындин: контроль над проведением исследований, критический анализ и доработка текста.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

REFERENCES

1. Bestaev D. V., Karateev D. Ye., Nasonov Ye. L. Systemic manifestations of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013; 1(51):76–80. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1206 (In Russ.)
2. Sirotko O. V. [Relevant issues of differential diagnosis of rheumatoid and reactive arthritis]. *Vestnik VGMU = Vitebsk State Medical University Bulletin*. 2010; 9(4):75–84. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-differentsialnoy-diagnostiki-revmatoidnogo-i-reaktivnogo-artritov> (In Russ.)
3. Badokin V. V. Knee osteoarthritis: Clinical presentation, diagnosis, treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*. 2013; 3:70–75. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteoartroz-kolennogo-sustava-klinika-diagnostika-lechenie> (In Russ.)
4. Bedson J., Croft P. R. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008; 9:116. DOI: 10.1186/1471-2474-9-116
5. Mitrofanov V. A., Zhadenov I. I., Puchinyan D. M. Osteoarthritis: Risk factors, pathogenesis and modern therapy. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2008; 2(2):23–30. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteoartroz-factory-riska-patogenezi-sovremennaya-terapiya> (In Russ.)
6. Bijlsma J. W. J. EULAR Compendium on Rheumatic Disease. *BMJ*. 2009. P. 824.
7. Zhang W., Moskowitz R. W., Nuki G., Abramson S., Altman R. D., Arden N., et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16(2):62–137. DOI: 10.1016/j.jr.2007.12.013
8. Brandt K. D., Dieppe P., Radin E. L. Etiopatogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008; 34(3):531–559. DOI: 10.1016/j.rdc
9. Sellam J., Herrero-Beaumont G., Berenbaum G. Osteoarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(2):33.
10. Torp-Pedersen S. T., Terslev L. Settings and artefacts relevant in colour/power Doppler ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:143–149. DOI: 10.1136/ard.2007.078451
11. Sigal Z. M., Surnina O. V., Zonov N. V. [Ultrasonic and optical monitoring in applied anatomy and surgery]. In: [Relevant problems of applied anatomy and surgery: Proceedings of the 25th Russian Conference, April 24, 2007]. St. Petersburg: SPbGMU Publ.; 2007; 56–57. (In Russ.)
12. Chernova T. O., Dashchyan K. A., Sazonova N. I., Mylov N. M. [Recommendations of the International Society for Clinical Densitometry (last revision of 2007) and recommended use in clinical and diagnostic practice]. *Meditsinskaya Vizualizatsiya = Medical Visualization*. 2008; 6:83–93. Available at: <http://>

www.studmed.ru/chernova-to-dashchyan-ka-sazonova-ni-mylov-nm-rekomendacii-mezhdunarodnogo-obschestva-klinicheskoy-densitometrii-i-rekomenduemoe-primenenie-v-klinicheskoy-i-diagnosticheskoy-praktike_1d8bc343836.html (In Russ.)

13. Mironov S. P., Orletskiy A. K., Karpov I. N., Omelyanenko N. P., Kurpyakov A. P., Kon E. [Classification and methods of treatment of cartilage defects]. *Vestnik travmatologii i ortopedii* = Traumatology and Orthopedics Bulletin. 2008; 3:81–85. Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=188518> (In Russ.)

14. Kuroda R., Ishida K., Matsumoto T., Akisue T., Fujioka H., Mizuno K., et al. Treatment of a full-thickness articular cartilage defect in the femoral condyle of an athlete with autologous bone-marrow stromal cells. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007; 15:226–231. DOI: 10.1016/j.joca.2006.08.008

15. Balabanova R. M., Kaptaeva A. K. [Arthrodrarin as a new drug for pathogenetic therapy of osteoarthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = Scientific and Practical Rheumatology. 2009; 2:49–53. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/artrodrarin-novyy-preparat-dlya-patogeneticheskoy-terapii-osteoartroza> (In Russ.)

16. Anastasiades T., Rees-Milton K. Biochemical markers for osteoarthritis: from the present to the future and back to the past. *J Rheumatol*. 2005; 32(4):578–579. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15801009>

17. Shatokhina S. N., Zar V. V., Voloshin V. P., Shabalin V. N. [Diagnosis of arthrosis according to the morphological picture of the synovial fluid]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N. N. Priorova* = Priorov Traumatology and Orthopedics Bulletin. 2010; (2):20–24. Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=224072> (In Russ.)

Submitted 19.05.2017; revised 07.06.2017; published online 29.09.2017

About the authors:

Zoltan M. Sigal, Head of the Operative Surgery and Topographic Anatomy Chair, Izhevsk State Medical Academy (281 Kommunarov St., Izhevsk 426034, Russia), Dr.Sci. (Medicine), Professor, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9823-868X>**, sigalzm@yandex.ru

Olga V. Surnina, Associated Professor of the Operative Surgery and Topographic Anatomy Chair, Izhevsk State Medical Academy (281 Kommunarov St., Izhevsk 426034, Russia); Ph.D., Head of Department of Ultrasound Diagnostic, Udmurt Republican Clinician and Diagnostic Center (87b Lenina St., Izhevsk 426000, Russia) (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-95381808>**, uzd-ur@mail.ru

Vladimir V. Bryndin, Pro-Rector for Academic Affairs, Head of the Physical Therapy and Medical Monitoring chair, Izhevsk State Medical Academy (281 Kommunarov St., Izhevsk 426034, Russia), Ph.D. (Medicine), ur@igma.udm.ru

Contribution of the co-authors:

Z. M. Sigal managed the research project, developed a theoretical framework and methods of research, conducted research of transillumination pulsooptometry; O. V. Surnina reviewed relevant medical literature, developed a theoretical framework and methods of research, conducted ultrasonography; V. V. Bryndin critically reviewed and revised the draft, and controlled research in general.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.



Роль полиморфизма T-511C гена IL-1β у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом и его ассоциация с риском развития хронической сердечной недостаточности

Т. Н. Шамонина, О. А. Радаева*, Л. В. Новикова
ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (г. Саранск, Россия)
**vtlbwbyf_79@mail.ru*

Введение. В статье проанализирована роль полиморфизма T-511C генов цитокина IL-1β для идентификации генетических детерминант повышенного риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы. Было обследовано 246 чел., имеющие признаки ХСН, которые выявлялись на основании данных анамнеза и клинических симптомов. Пациенты были разделены на 2 группы: больные с АГ при МС (180 чел.) и с АГ без признаков МС (66 чел.), возраст пациентов составил $57,2 \pm 2,68$ лет. Группа контроля – 60 относительно здоровых лиц. Генетическим материалом для исследования послужили образцы ДНК, полученные из лимфоцитов периферической венозной крови. Изучение полиморфных локусов проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей электрофоретической детекцией.

Результаты исследования. Было установлено, что аллель С и генотип С/С полиморфного локуса T-511C гена IL-1β ассоциируется с повышением риска формирования, тяжестью клинических проявления и прогрессирующим характером течения АГ и МС с последующей ХСН.

Обсуждение и заключения. Полученные данные могут сыграть важную роль в раннем выявлении прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, в частности формировании комплекса АГ-МС-ХСН, что имеет большое значение для эффективной профилактики риска возникновения осложнений данного заболевания.

Ключевые слова: полиморфизм генов, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, метаболический синдром, цитокины

Для цитирования: Шамонина Т. Н., Радаева О. А., Новикова Л. В. Роль полиморфизма T-511C гена IL-1β у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом и его ассоциация с риском развития хронической сердечной недостаточности // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27, № 3. С. 345–354. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.345-354

The role of T-511C polymorphism in the IL-1 β gene in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome and its association with the risk of developing chronic heart failure

T. N. Shamonina, O. A. Radaeva*, L. V. Novikova

National Research Mordovia State University (Saransk, Russia)

*vtlbwbyf_79@mail.ru

Introduction. This article analyzes the role of polymorphism T-511C genes of IL-1 β cytokine for identification of genetic determinants of an increased risk for developing the chronic heart failure (CHF) in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Materials and Methods. 246 people with CHF signs were examined. All the patients were diagnosed on anamnestic data and clinical signs. The patients were divided into two groups: cases with AH with MS (180 people) and cases with AH without MS (66 people). The age of patients was $57,2 \pm 2,68$. The control group consists of 60 relatively healthy people. As the genetic study material, the DNA samples were taken from lymphocytes of peripheral venous blood. The study of polymorphic loci was conducted using polymerase chain reaction (PCR) with the subsequent electrophoretic detection.

Results. It was found that S-allele and genotype C/C of polymorphic loci of T-511C gene IL-1 β are associated with the increasing risk of development, severity of clinical aspects and unfavorable character of CHF course in patients with AH and MS.

Discussion and Conclusions. The obtained data can play a significant role in early detection of cardiovascular events, in particular AH-MS-CHF that has great importance for effective preventive measures of the risk of serious sequels and objective assessment of the prospects for treatment.

Keywords: gene polymorphism, hypertension, congestive heart failure, metabolic syndrome, cytokines

For citation: Shamonina T. N., Radaeva O. A., Novikova L. V. The role of T-511C polymorphism in the IL-1 β gene in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome and its association with the risk of developing chronic heart failure. *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2017; 27(3):345–354. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.345-354

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют острую проблему современной медицины, поскольку патология сердца и сосудов занимает первое место среди причин смертности. Ежегодно регистрируются миллионы новых заболевших, а половину всех смертей связывают с той или иной формой поражения органов кровообращения [1]. Изучение причин ССЗ позволило выделить группу факторов риска, большинство из которых входит в понятие *метаболический синдром* (МС). Одновременное наличие АГ, ожирения, нарушения метаболизма глюкозы ухудшает картину каждого заболевания [2]. Стоит отметить, что самая частая причина госпитализации

и сердечно-сосудистой смертности среди лиц старше 65 лет – это хроническая сердечная недостаточность. В свою очередь, АГ является самым распространенным модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования ССЗ. Исследования последних лет показывают, что увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ связано не только с традиционными факторами риска, но и с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза заболевания [3].

Целью работы является анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов T-511C гена IL-1 β у пациентов с АГ на фоне МС и изучение связи с особенностями развития ХСН.



Обзор литературы

В настоящее время имеются значительные достижения в лечении ССЗ, но несмотря на это, распространенность ХСН не только не снижается, но, наоборот, возрастает [1; 4]. Длительное и неконтролируемое повышение артериального давления способствует возникновению ХСН, преимущественно за счет перегрузки левых отделов сердца, гипертрофии миокарда и дисфункции левого желудочка. В свою очередь, если АГ сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом, избыточной массой тела, то развитие ХСН может быть ускорено [5]. Наиболее частыми причинами формирования ХСН в экономически развитых странах мира являются ишемическая болезнь сердца и АГ [6]. В Российской Федерации, по результатам проведенных исследований, у 4/5 больных с сердечной недостаточностью ассоциация данного заболевания наблюдается с АГ; у 2/3 больных – с ИБС [7].

Предполагается, что значительную роль в прогрессировании ХСН играют провоспалительные цитокины. Они являются важным классом биологических локальных клеточных патофизиологических регуляторов, способствующих инициации и обострению развития ХСН, опосредуя характер и интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов за счет уровня апоптоза кардиомиоцитов [8–11].

Материалы и методы

Было обследовано 246 чел. с признаками ХСН, выявлявшимися на основании данных анамнеза и клинических симптомов. Пациенты были разделены на 2 группы: больные с АГ при МС (180 чел.) и больные с АГ без признаков МС (66 чел.). Количество мужчин составило 54,2 %, женщин – 45,8 %. Средний возраст пациентов – $57,2 \pm 1,69$ лет. Критерии включения в исследование: наличие АГ с МС и без МС, возраст от 41 до 65 лет, подписа-

ние пациентом информированного согласия. Группу контроля составили 60 относительно здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Диагноз ХСН устанавливался в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН, клиническое состояние пациентов оценивалось с помощью шкалы Ю. Н. Беленкова и В. Ю. Мареева (ШОКС). К наиболее информативным показателям относили: одышку, слабость, плохую переносимость физической нагрузки, сердцебиение, отеки, что при одновременном сочетании симптомов позволяло определить тяжесть течения ХСН. Диагноз также верифицировался на основании клинико-инструментальных исследований. Инструментальная диагностика включала проведение эхокардиоскопического (ЭхоКС) исследования аппаратом Aloka 5500 (Япония), секторным датчиком в диапазоне частот 1,5–3,0 МГц. Реальное изображение структур сердца, получали в М-модальном и В-режиме сканирования из парастернального доступа подлинной оси. Исследование выполнялось в утренние часы, натощак, после предварительного 15-минутного отдыха в положении исследуемого на левом боку и спине.

По стандартной методике определяли следующие параметры: диаметр левого предсердия (ЛП), конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО) и ударный (УО) объем, минутный объем кровообращения (МОК), фракция выброса (ФВ), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массу миокарда (ММ) ЛЖ, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ.

Материалом для исследования послужили образцы периферической крови. Цельную кровь объемом 0,7–1 мл соединяли с буфером ТЕ 1 (10ММ

Трис-НСI, 1мМ ЭДТА, рН 7,6) до объема 1,5 мл в 1,5 мл пробирке Эппендорф, перемешивали. Клетки крови осаждали центрифугированием с помощью микроцентрифуги Eppendorf MiniSpin 8 000 об/мин в течение 10 мин. Супернатант отделяли, осадочную часть суспензировали в буфере ТЕ 1 (2–3 цикла до удаления эритроцитов). Клетки, содержащиеся в осадке, суспензировали в 300 мкл буфера ТЕ 2 – 300 мкл (20мМ Трис-НСI, 10мМЭДТА, рН 7,4), далее вносили протеиназу К (20%-ный раствор) и додецилсульфат натрия (25%-ный раствор). Условия гидролиза в термостате – 550 °С (2 ч) с последующим охлаждением до 20 °С. На следующем этапе вносили раствор NaCl (250 мкл 5,3 М), после встряхивания на вортексе центрифугировали 15 мин при 10 000 об/мин. Переносили супернатант в пробирки без осадка, добавляя равное количество холодного изопропанола. Для осаждения ДНК аккуратно переверачивали пробирки 5–6 раз, элиминировали верхнюю фракцию изопропанола. После добавления 70%-ного раствора этанола до объема 1,5 мл пробирки встряхивали на вортексе и центрифугировали при 12 000 об/мин (10 мин). Супернатант удаляли, не затрагивая осадок, ресуспензировали в Трис-НСI (300 мкл 0,1М), рН 8,5, с последующим выделением ДНК.

Анализ локусов осуществляли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем фирмы ООО «Цитокин» (СПб., Россия).

Для выявления ассоциативных связей и сравнительного анализа независимых выборок использован модифицированный χ^2 . Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического (М), стандартного отклонения (SD). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Распределение частот встречаемости вариантов генотипа гена IL-1 β в позиции -511 у больных АГ на фоне МС и без МС соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, без гендерных особенностей ($p > 0,05$). АГ и ИБС как причина ХСН диагностировались у всех пациентов (табл. 1). В группе больных с АГ на фоне МС сахарный диабет II типа развивался с большей частотой у пациентов с генотипом С/С – 57,9 %, при этом частота генотипа С/С была статистически значимо выше генотипов С/Т и Т/Т (соответственно на 26,3 % и 47,4 %). Информация об отягощенном по ССЗ наследственном анамнезе была зарегистрирована у 51 % носителей генотипа С/С при АГ на фоне МС и 68,1 % без МС ($p > 0,05$). При анализе соотношения распределения генотипических вариантов гена IL-1 β было выявлено достоверное доминирование вариантов С/С и Т/Т у лиц при наследственном компоненте ССЗ ($p < 0,01$). В данной группе чаще регистрировались нарушения ритма по типу ФП, что может свидетельствовать о роли синтеза IL-1 β , кодируемой вариантом генотипа С/С, и являться компонентами комплекса инициации и неблагоприятного течения как АГ, так и в последующем ХСН (Там же).

При сопоставлении функционального класса ХСН у больных с АГ вне зависимости от наличия МС было выявлено достоверное различие: распределение вариантов генотипа IL-1 β в позиции -511 С/Т и прогностически неблагоприятные связи с вариантом С/С. Например, в группе пациентов с АГ на фоне МС частота варианта С/С преобладала у лиц с ХСН II ФК Б, по сравнению с меньшими ФК ($\chi^2 = 13$, $p < 0,01$). Аналогичная тенденция определялась в группе больных с АГ без МС ($\chi^2 = 13$, $p < 0,01$) (табл. 2).



Таблица 1

Table 1

Характеристика пациентов с АГ в зависимости от МС и полиморфного варианта T-511C гена IL-1 β

Characteristics of patients with AH \pm MS and a polymorphic locus of the T-511C gene IL-1 β

Показатель / Indicator	Больные АГ + МС (n = 180) / Patients with AH + MS (n = 180)			Больные АГ без МС (n = 66) / Patients with AH – MS (n = 66)		
	C/C 96 (53,3)	C/T 63 (35,0)	T/T 21 (11,7)	C/C 36 (54,5)	C/T 24 (36,4)	T/T 6 (9,1)
Мужчины абс. / Men, abs	53	32	11	22	16	10
Женщины, абс. / Women, abs	44	26	14	9	9	0
Статистическая достоверность гендерных различий / Statistical validity of gender difference	$\chi^2 = 0,68, p > 0,05$			$\chi^2 = 2,7, p > 0,05$		
Факторы ХСН: АГ + ИБС, абс. (%) / Factors of the CHF: AH + ischemic heart disease, abs. (%)	96 (53,3)	63 (35,0)	21 (11,7)	36 (54,5)	24 (36,4)	6 (9,1)
Сахарный диабет II тип, абс. (%) / Diabetes II, abs. (%)	33 (57,9)	18 (31,6)	6 (10,5)	–	–	–
Отягощенная наследственность по ССЗ, абс. (%) / Family history of CVD, abs. (%)	56 (60,9)	16 (17,4)	20 (21,7)	30 (66,7)	10 (22,2)	5(11,1)
Без наследственного компонента по ССЗ, абс. (%) / Without family history of CVD, abs. (%)	40 (45,4)	47 (53,5)	1 (1,1)	6 (28,6)	14 (66,7)	1 (4,8)
Достоверность (наследственность по ССЗ) / Statistical validity (genetic inheritance)	$\chi^2 = 23,0 p < 0,01$			$\chi^2 = 12,2, p < 0,01$		

Таблица 2

Table 2

Характеристика пациентов с АГ в зависимости от МС, функционального класса ХСН и полиморфного варианта Т-511С гена IL-1 β

Characteristics of patients with AH (\pm MS), CHF and a polymorphic locus of the T-511C gene IL-1 β

Показатель / Indicator	Больные АГ + МС (n = 180) / Patients with AH + MS (n = 180)			Больные АГ без МС (n = 66) / Patients with AH – MS (n = 66)		
	C/C n = 96	C/T n = 63	T/T n = 21	C/C n = 36	C/T n = 24	T/T n = 6
I ФК ХСН, абс. (%) / I FC abs. (%)	10 (28,6)	20 (57,1)	5 (14,3)	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)
II А ФК ХСН, абс. (%) / II A FC, abs. (%)	20 (50,0)	13 (32,5)	7 (17,5)	9 (64,3)	4 (28,6)	1 (7,1)
II Б ФК ХСН, абс. (%) / II B FC, abs. (%)	66 (62,8)	30 (28,6)	9 (8,6)	24 (57,1)	14 (33,4)	4 (9,5)
Статистическая достоверность отличий распределения вариантов генотипов / Statistical validity	$\chi^2 = 13, p < 0,01$			$\chi^2 = 13,2 p < 0,05$		

При этом интерквартильный анализ изменения уровня IL-1 β в сыворотке больных с МС показал, что 71 % па-

циентов с генотипом C/C имели максимальное повышение цитокина в группе (II–III квартили) – $\chi^2 = 51, p < 0,01$.

Таблица 3

Table 3

Интерквартильный анализ сывороточных уровней IL-1 β и полиморфных вариантов Т-511С гена IL-1 β у больных с АГ

Interquartile range of serum levels of IL-1 β and polymorphic variants of the T-511C gene of IL-1 β in patients with AH

АГ + МС / AH + MS	I квартиль / I quartile (8,2–23,1) pg/ml, n = 45	II квартиль / II quartile (23,2–28,2) pg/ml, n = 45	III квартиль / III quartile (28,3–32,9) pg/ml, n = 45	IV квартиль / IV quartile (33–43) pg/ml, n = 45
CC/CT/TT	13/27/5	15/24/6	30/5/10	38/2/5
CC/CT/TT	28/51/11		68/7/15*	

Примечание: * – различия распределения статистически значимы по сравнению с I–II квартилями, $p < 0,01$ / Note: * – significant differences from the group (I–II quartiles), $p < 0,01$



По результатам анализа ЭхоКС-параметров выявлено, что КДР, КСР, РПЖ и показатели ФВ не различались в зависимости от того или иного генотипа полиморфизма T-511C гена IL-1 β , как в группе больных АГ на фоне МС, так и без признаков МС (табл. 4). Однако у пациентов в I и II группах установлено повышение РЛП у больных ХСН, являющихся носителями аллеля С полиморфного варианта гена IL-1 β . Кроме этого, выявлено соотно-

шение увеличения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) преимущественно с комбинацией генотипа С/С (I – 158,7 \pm 11,6 г/м², p < 0,05; II – 143,4 \pm 11,9 г/м², p < 0,05) по сравнению с носителями аллеля Т в гомо- и гетерозиготном состоянии, что возможно в дальнейшем будет увеличивать риск развития ХСН у лиц с гомозиготным генотипом С/С в группе больных с АГ и предопределяет их переход в группу с МС.

Таблица 4

Table 4

ЭхоКС-параметры у пациентов с ХСН и полиморфные локусы T-511C гена IL-1 β (M \pm CO)

Indicator of Cardiac Echo in patients with CHF and polymorphic locus T-511C gene IL-1 β (M \pm SD)

Показатель / Indicator	Больные АГ на фоне МС / Sick AG on the background of MS (n = 180)			Больные АГ без МС / AG patients without MS (n = 66)		
	С/С n = 96	С/Т n = 63	Т/Т n = 21	С/С n = 36	С/Т n = 24	Т/Т n = 6
ИММЛЖ, г/м ² / LVMI, g/m ²	158,7 \pm 11,6* [^]	147,5 \pm 13,3	146,1 \pm 13,2	143,4 \pm 11,9* [^]	137,1 \pm 13,4	127,5 \pm 11,3
ФВ с сохранной функцией ЛЖ, % / EF with intact LV function, %	49,7 \pm 8,4* [^]	58,6 \pm 10,31	55,5 \pm 9,5	50,3 \pm 3,2*	60,6 \pm 8,8	54,2 \pm 3,4
ФВ со сниженной функцией ЛЖ, % / EF with reduced LV function, %	30,4 \pm 2,19* [^]	37,3 \pm 4,49	39,2 \pm 8,9	35,3 \pm 8,0	34,1 \pm 24,9	34,7 \pm 3,3

Примечание: * – достоверно по сравнению с генотипом С/Т, ^ – по сравнению с генотипом Т/Т / Note: * – significantly compared to genotype С/Т, ^ – compared to genotype Т/Т

Обсуждение и заключения

Растущий объем научных данных, описывающих роль семейства IL-1 при формировании ХСН, не дает однозначного ответа о месте IL-1 β в иммунопатогенезе при рассматриваемой патологии. Полученные данные о распределении частот встречаемости вариантов генотипа гена IL-1 β в позиции -511 у больных АГ (на фоне МС и без МС) не противоречат данным ряда эпидемиологических исследований

(Framingham Heart Study, New Zealand HF, ЭПОХА), в которых АГ отмечается как причинный фактор ХСН в 50–88 % случаев [3]. Выявленная в исследовании связь генотипических вариантов С/С и Т/Т с наследственным типом заболевания подчеркивает актуальность генетических исследований, в частности, в аспекте изучения данного полиморфного локуса. Генотипические и фенотипические характеристики IL-1 β у пациентов с АГ и ХСН - значимый компонент

как в общей, так и в индивидуальной схеме иммунопатогенеза заболеваний, определяя степень прогрессирования как опосредованно, через перепрограммирование функциональной активности провоспалительных членов семейства IL-1, в частности IL-1 β , так и имея потенциальную возможность изменять выраженность действия некоторых металлопротеиназ сосудистой стенки, что определяет процессы ремоделирования и соотносится с клинически значимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Определены и фенотипические особенности соотносящиеся с вариантами распределения полиморфных локусов. Вариант гена IL-1 β в позиции -511-C/C – соотносится с повышением функционального класса ХСН, т. е. прогрессированием заболевания. При этом на основе физиологических характеристик данный вариант соотносится с низким цитокинпродуцирующим потенциалом, а при интерквартильном анализе фенотипически

соответствует максимальному повышению сывороточной концентрации данного цитокина в группе, что подчеркивает патогенетически неблагоприятные тенденции. Полученные данные о снижении ФВ на фоне повышения ИММЛЖ у больных АГ вне зависимости от МС с вариантом гена IL-1 β в позиции -511-C/C свидетельствуют о значительной роли данных участков в прогрессировании заболевания.

Таким образом, анализ распределения частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса T-511C показал, что вариант C/C соотносится с неблагоприятным течением АГ, повышением вероятности формирования комплекса АГ-МС-ХСН и его проградентным развитием. Результаты показали, что типирование данного локуса может быть компонентом при стратификации групп и фактором высокого риска развития ХСН у больных АГ при МС на основе анализа системы IL-1.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Immune mechanisms in arterial hypertension / U. Wenzel [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. 2016. № 27 (3). P. 677–686. DOI: 10.1681/ASN.2015050562
2. **Oral E. A.** Closing the knowledge gap on cardiovascular disease in type 2 diabetes: the EMPA-REG OUTCOME trial and beyond // Drugs in Context. 2016. № 5:212299. DOI: 10.7573/dic.212299
3. **Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Quiroz Y.** The immunological basis of hypertension // American Journal of Hypertension. 2014. № 27 (11). P. 1327–1337. DOI: 10.1093/ajh/hpu142
4. **Oni-Orisan A., Lanfear D.** Pharmacogenomics in heart failure: where are we now and how can we reach clinical application // Cardiology in Review. 2014. № 22 (5). P. 193–198. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000028
5. Этиологические причины формирования ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап) / Ю. Н. Беленков [и др.] // Сердечная недостаточность. 2011. № 6 (68). С. 333–338. URL: http://lib.ossn.ru/journals/RHFJ/2011/1510/?sphrase_id=3038
6. **Senthong V., Kirsop J. L., Tang W. H.** Clinical phenotyping of heart failure with biomarkers: current and future perspectives // Curr. Heart Fail Rep. 2017. № 14 (2). P. 106–116. DOI: 10.1007/s11897-017-0321-4
7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр) / В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. 2010. № 1 (57). С. 3–62. URL: http://medvuz.info/_ld/4/484_Recomend_SSHF_2.pdf
8. Role of inflammation in heart failure / L. F. Shirazi [et al.] // Curr. Atheroscler. Rep. 2017. № 19 (6). P. 27. DOI: 10.1007/s11883-017-0660-3
9. **Aznabaeva L., Farkhutdinova L., Salikhova A.** Metabolic syndrome from a position of systemic inflammation // Int. J. Rheum. Dis. 2014. Vol. 17, suppl. 2. P. 17. URL: <https://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1557658>



10. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure / A. Briasoulis [et al.] // Heart Fail. Rev. 2016. № 21 (2). P. 169–176. DOI: 10.1007/s10741-016-9533-z
11. Proteolytic processing of Interleukin-1 family cytokines: variations on a common theme / I. S. Afonina [et al.] // Immunity. 2015. № 42. P. 991–1004. URL: https://www.pancreapedia.org/sites/default/files/The%20role%20of%20cytokines%20and%20inflammation%20in%20the%20genesis%20of%20experimental%20pancreatitis_0.pdf

Поступила 23.05.2017; принята к публикации 04.07.2017; опубликована онлайн 29.09.2017

Об авторах:

Шамонина Татьяна Николаевна, ассистент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0225-3602>**, tatshamonina@mail.ru.

Радаева Ольга Александровна, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1383-2474>**, vtlbwbyf_79@mail.ru.

Новикова Людмила Владимировна, заведующая кафедрой иммунологии, микробиологии и вирусологии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, профессор, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8279-7495>**, vnovicova@mail.ru

Вклад соавторов:

Т. Н. Шамонина: набор группы пациентов, забор материала для исследования, анализ результатов исследования и литературных данных, подготовка первоначального варианта текста статьи, компьютерная работа с текстом; О. А. Радаева: научное руководство, определение замысла, методологии исследования, сбор литературных данных на иностранных языках и их анализ, критический анализ и доработка текста; Л. В. Новикова: научное руководство, критический анализ исследования и статьи, доработка текста.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

REFERENCES

1. Wenzel U., Turner J. E., Krebs C., Kurts C., Harrison D. G., Ehmke H. Immune mechanisms in arterial hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016; 27(3):677–686. DOI: 10.1681/ASN.2015050562
2. Oral E. A. Closing the knowledge gap on cardiovascular disease in type 2 diabetes: The EMPA-REG OUTCOME trial and beyond. *Drugs in Context*. 2016; 5:212299. DOI: 10.7573/dic.212299
3. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Quiroz Y. The immunological basis of hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2014; 27(11):1327–1337. DOI: 10.1093/ajh/hpu142
4. Oni-Orisan A., Lanfear D. Pharmacogenomics in heart failure: Where are we now and how can we reach clinical application. *Cardiology in Review*. 2014; 22(5):193–198. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000028
5. Belenkov Yu. N., Mareev V. Y., Ageev F. T. The etiological reasons for the formation of CHF in the European part of the Russian Federation (hospital stage). *Serdechnaya nedostatochnost = Heart Failure*. 2011; 6(68):333–338. Available at: http://lib.ossn.ru/journals/RHFJ/2011/1510/?sphrase_id=3038 (In Russ.)
6. Senthong V., Kirsop J. L., Tang W. H. Clinical phenotyping of heart failure with biomarkers: current and future perspectives. *Curr Heart Fail Rep*. 2017; 14(2):106–116. DOI: 10.1007/s11897-017-0321-4
7. Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Revishvili A. Sh. [National guidelines GFCF and PRAS for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (III revision)]. *Serdechnaya Therapy*



nedostatochnost = Heart failure. 2010; 1(57):3–62. Available at: http://medvuz.info/_ld/4/484_Recommend_SSHF_2.pdf (In Russ.)

8. Shirazi L. F., Bissett J., Romeo F., Mehta J. L. Role of inflammation in heart failure. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2017; 19(6):27. DOI: 10.1007/s11883-017-0660-3

9. Aznabaeva L., Farkhutdinova L., Salikhova A. Metabolic syndrome from a position of systemic inflammation. *Int J Rheum Dis.* 2014; 17(s2):17. Available at: <https://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1557658>

10. Briasoulis A., Androulakis E., Christophides E., Tousoulis D. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016; 21(2):169–176. DOI: 10.1007/s10741-016-9533-z

11. Afonina I. S., Miller C., Martin S. J., Beyaert R. Proteolytic processing of Interleukin-1 family cytokines: variations on a common theme. *Immunity.* 2015; 42:991–1004. Available at: https://www.pancreapedia.org/sites/default/files/The_%20role%20of%20cytokines%20and%20inflammation%20in%20the%20genesis%20of%20experimental%20pancreatitis_0.pdf

Submitted 23.05.2017; revised 04.07.2017; published online 29.09.2017

About the authors:

Tatyana N. Shamonina, Assistant of Chair of Immunology, Microbiology and Virology, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0225-3602>**, tatshamonina@mail.ru.

Olga A. Radaeva, Associate Professor of Chair of Immunology, Microbiology and Virology, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Ph.D. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1383-2474>**, vtlbwbyf_79@mail.ru.

Lyudmila V. Novikova, Head of Chair of Immunology, Microbiology and Virology, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Ph.D. (Medicine), Professor, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8279-7495>**, vnovicova@mail.ru.

Contribution of co-authors:

T. Shamonina reviewed relevant medical literature, analyzed data and wrote the draft; O. Radaeva managed the research project, developed the concept and methods of research, reviewed relevant medical literature, analyzed data and revised the final article; L. Novikova managed the research project, critically reviewed the draft and edited the final article.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.

ПЕДИАТРИЯ / PEDIATRICS

УДК 616-036.886-053.3(470.13)

DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.355-372

Синдром внезапной смерти младенцев и другие ассоциированные со сном случаи младенческой смертности (на примере Республики Коми)

Н. Н. Кораблева^{1*}, Е. Г. Котова², А. В. Кораблев¹⁻³¹ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина» (г. Сыктывкар, Россия)²Министерство здравоохранения Республики Коми (г. Сыктывкар, Россия)³ГУ «Республиканская детская клиническая больница» (г. Сыктывкар, Россия)

*ketcard@yandex.ru

Введение. Синдром внезапной смерти (СВС) и случайная асфиксия и удушье в кровати – наиболее многочисленная группа состояний, объединяемых термином *внезапная неожиданная смерть младенцев*, высокая распространенность которой и значительный удельный вес в младенческой смертности характерны для стран с низкими показателями младенческой и детской смертности. Целью работы является изучение эпидемиологических характеристик и факторов риска СВС младенцев в Республике Коми за период с 1997 по 2015 гг., оценка вклада СВС, случайной асфиксии и удушья в кровати в смертность детей первого года жизни для определения оптимизации подходов к профилактике данных состояний.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ сведений о случаях смерти детей до одного года на основании данных медицинской документации, протоколов патологоанатомических исследований, заключений комиссий по разбору младенческой смертности Министерства здравоохранения Республики Коми с 1997 по 2015 гг. Оценка факторов риска проведена ретроспективно по шкале угрозометрии.

Результаты исследования. Совокупный показатель младенческой смертности от СВС составил $0,63 \pm 0,33$ ‰ (медиана – 0,55 ‰). За последние 5 лет, в течение которых уровень младенческой смертности в регионе не претерпел существенных изменений, в среднем составив $5,22 \pm 0,73$ ‰, младенческая смертность от СВС достигла $0,40 \pm 0,25$ ‰ (медиана – 0,43 ‰). Это сопоставимо с уровнем, регистрируемым в США (0,4 ‰ в 2013 г.) и странах Западной Европы со схожим уровнем младенческой смертности. Среди случаев смерти младенцев в постнеонатальном периоде СВС имел место в $13,8 \pm 6,3$ % (медиана – 12,2 %). Подтверждены общепризнанные данные о значительном вкладе социальных и биологических факторов в формирование риска синдрома внезапной смерти. Шкала угрозометрии показала высокую чувствительность в отношении случаев смерти от СВС. Данный синдром занимает первое место в структуре смертности младенцев на дому ($36,8 \pm 15,6$ %). Выявлено, что в 61,3 % случаев отсутствует обследование места события и оценка обстоятельств смерти. Случайная асфиксия и удушье в кровати составили 40 % в структуре младенческой смертности от внешних причин. Из них в 70 % случаев обнаружена связь с нарушением организации безопасного пространства сна ребенка первого года жизни.

Обсуждение и заключения. Необходима активизация мероприятий по профилактике случаев младенческой смертности, ассоциированной со сном. Прежде всего, разяснительная работа на этапе планирования беременности, направленная на отказ женщин и их окружения от вредных привычек. Необходимо также внедрение национальной программы по оптимизации условий безопасного сна младенцев, поддержка и сохранение грудного вскармливания. Разработка и внедрение единого алгоритма оценки обстоятельств смерти младенца на догоспитальном этапе позволит унифицировать подходы к диагностике и оптимизировать профилактические мероприятия для снижения младенческих смертей, ассоциированных со сном.

Ключевые слова: внезапная неожиданная смерть младенцев, синдром внезапной смерти младенцев, случайная асфиксия, удушье в кровати, младенческая смертность

Для цитирования: Кorableва Н. Н., Котова Е. Г., Кorableв А. В. Синдром внезапной смерти младенцев и другие ассоциированные со сном случаи младенческой смертности (на примере Республики Коми) // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27, № 3. С. 355–372. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.355-372

Sudden infant death syndrome and other sleep-related infant deaths (case study of the Republic of Komi)

N. N. Korableva^{a*}, Ye. G. Kotova^b, A. V. Korablev^{a-c}

^a*Pitirim Sorokin Syktyvkar State University (Syktyvkar, Russia)*

^b*Ministry of Health of the Republic of Komi (Syktyvkar, Russia)*

^c*General Children Hospital (Syktyvkar, Russia)*

**kemcard@yandex.ru*

Introduction. The sudden infant death syndrome (SIDS), accidental asphyxia and suffocation in bed are the most significant part of the conditions united by the term “sudden unexpected death in infants” (SUDI). A high level of SUDI and a significant proportion in infant mortality are typical for countries with low rates of infant and babies mortality. The aim of the research is to study the epidemiological characteristics and risk factors of the sudden infant death syndrome in the Komi Republic from 1997 to 2015, to assess the contribution of SIDS, occasional asphyxia and suffocation in bed to the mortality of infants to determine the optimization of approaches to the prevention of these conditions.

Materials and Methods. The retrospective data analysis of the death of infants has been performed according to medical records, protocols of pathoanatomical studies, and the conclusions of the infant mortality commission of the Ministry of Health of the Komi Republic from 1997 to 2015. Risk factors were assessed retrospectively on the scale of life-threatening conditions (Tsinslerling A.V. and co-authors, 1987).

Results. The cumulative infant mortality rate from SIDS was 0.63 ± 0.33 ‰ (median – 0.55 ‰). Within the past 5 years, when the infant mortality rate in the region has not changed significantly, averaging 5.22 ± 0.73 ‰, the infant mortality rate from SIDS was 0.40 ± 0.25 ‰ (median 0.43). This compares with the level registered in the USA (0.4‰ in 2013) and in Western Europe with a similar level of infant mortality. In infant mortality of in the post-neonatal period, SIDS occurred in 13.8 ± 6.3 ‰ (median – 12.2 ‰). Generally recognized data on the significant contribution of social and biological factors to decreasing the risk of sudden death syndrome were confirmed. The scale of life-threatening conditions showed the high sensitivity to death from SIDS. An examination of the place accident and assess of death circumstances is established to be absent in 61.3 % of cases of SIDS. Accidental asphyxia and suffocation in bed have accounted for 40 % in the structure of infant mortality from external causes. 70 % of cases are caused by the violation of infant safe sleeping space standarts.



Discussion and Conclusions. It is necessary to intensify measures to prevent infant deaths associated with sleep. First, this is an explanatory work being performed already at the stage of pregnancy planning, aimed at women's and their environment's denying from bad habits. It seems reasonable to implant the national program to optimize conditions of safe infant sleeping environment, to support and preserve breastfeeding. The development and implementation of a single algorithm for assessing the circumstances of infant death at the prehospital stage will allow unifying approaches to diagnosis and optimizing the preventive measures to reduce infant deaths associated with sleep.

Keywords: sudden unexpected death of babies, sudden infant death syndrome, accidental asphyxia, suffocation in bed, infant mortality

For citation: Korableva N. N., Kotova Ye. G., Korablev A. V. Sudden infant death syndrome and other sleep-related infant deaths (case study of the Republic of Komi). *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2017; 27(3):355–372. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.355-372

Введение

Смерть во сне ребенка первого года жизни традиционно ассоциируется с синдромом внезапной смерти младенцев (СВС). Однако СВС – лишь часть, хотя и самая значимая, состояний, объединяемых термином *внезапная неожиданная смерть младенцев*. Во всем мире смерть прежде здорового ребенка до 365 дней жизни, наступившую внезапно и неожиданно, причина которой не ясна до начала проведения судебно-медицинского исследования, определяют как внезапную неожиданную смерть младенцев (ВНСМ), в англоязычной литературе – sudden unexpected infant death (SUID), или sudden unexpected death in infancy (SUDI) [1–2]. Страны, демонстрирующие самые низкие показатели младенческой и детской смертности, имеют высокий уровень ВНСМ [3]. Причина ВНСМ определяется после проведенного дообследования, включающего изучение ante- и интранатального анамнеза, истории развития ребенка, особенностей кормления за последние 72 ч, опроса свидетелей, расследования обстоятельств и места смерти (включая описание температуры помещения, источников отопления и водоснабжения, наличие запахов и др.), патологоанатомического исследования трупа и проведения гистологических, токсикологических, радиологических, отдельных иммуногистохимических

и молекулярных исследований. ВНСМ может быть вызвана отравлением (в т. ч. передозировкой лекарств), черепно-мозговой травмой, гипо/гипертермией, жестоким обращением с ребенком (в т. ч. убийством), асфиксией (в т. ч. позиционной), инфекциями, СВС и другими причинами. Подавляющее количество случаев ВНСМ возникает в период сна младенца.

Цель работы – изучение эпидемиологических характеристик и факторов риска СВС младенцев в Республике Коми за период с 1997 по 2015 гг.; оценка вклада СВС, случайной асфиксии и удушения в кровати в смертность детей первого года жизни для определения оптимизации подходов к профилактике данных состояний на современном этапе.

Обзор литературы

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, ВНСМ снизилась с 1990-х гг.; незначительное снижение отмечается с 2009 г. Однако позже было отмечено увеличение с 87,5 смертей на 100 тыс. живорожденных в 2014 г. до 92,6 на 100 тыс. в 2015 г. [2]. В настоящее время большинство исследователей заявляет о трех наиболее распространенных причинах ВНСМ: СВС младенцев (МКБ-10 R95), случайная асфиксия и удушение в кровати (МКБ-10 W75), а также неизвестные и неопределенные случаи (МКБ-10 R99) [1–3; 6–8]. В 2015 г.

в США зарегистрировано около 3 700 случаев ВНСМ, из них 1 600 случаев – СВС младенцев, 1 200 – неизвестные и неопределенные причины, 900 – акцидентальное удушение и асфиксии в кровати [2]. При этом количество смертей по неизвестным и неопределенным причинам и асфиксии увеличилось, а вследствие СВС – уменьшилось, что связывают с более строгим подходом к диагностике данного синдрома: опросами свидетелей, более полной оценкой сцены смерти в исследованиях, данными аутопсии и подробным расследованием обстоятельств летального исхода. Таким образом, СВС является самой частой причиной ВНСМ.

Впервые термин *синдром внезапной смерти младенцев* (SIDS – sudden infant death syndrome) был введен в 1969 г. Дж. Беквитом [9] для корректного обозначения внезапных неожиданных смертей в младенчестве. С 1971 г. данный синдром был официально признан регистрируемой причиной смерти в Англии и Уэльсе; с 1979 г. в Международной классификации болезней 9 пересмотра (МКБ-9) включен код СВС (798,0), в МКБ-10 синдром внезапной смерти младенцев кодируется шифром R 95.0. За последующие четыре десятилетия было предложено восемь определений СВС. Наиболее признанным на сегодняшний день и единственным, указывающим на связь синдрома со сном, является дефиниция, предложенная на Конференции в Сан-Диего (2004) Г. Крусом: «СВС – внезапная неожиданная смерть младенца возрастом менее одного года, с началом фатального эпизода во время сна, который остается необъяснимым после дообследования, включающего полное вскрытие трупа, обзор обстоятельств смерти и истории болезни» [10].

В настоящее время СВС является одной из главных причин смерти детей первого года жизни в странах с низкими показателями младенческой смертности (МС), где он составляет 35–55 %

всех случаев смерти в постнеонатальном периоде и до 25 % младенческой смертности [2; 11]. Заболеваемость колеблется в широких пределах в зависимости от времени и места проведения исследования. В середине 90-х гг. в Нидерландах данный показатель составлял 0,30; в Канаде – 0,40; в Англии и Уэльсе – 0,70; в Австралии – 0,90 на 1 000 детей, родившихся живыми [12]. СВС является ведущей причиной постнатальной смертности (ПНС) в США, где его частота составляла 0,57 на 1 000 живорожденных детей в 2008 г., 0,4 на 1 000 – в 2013 г. [2; 13]. В настоящее время самые низкие показатели смертности от данного синдрома регистрируется в Японии (0,09), а самые высокие – в Новой Зеландии (0,80) [14].

Эпидемиология и этиопатогенез СВС активно изучаются в течение последних десятилетий. Накопленный обширный материал свидетельствует в пользу многофакторности данного состояния [15–16]. Большинство исследователей приходят к выводу, что СВС развивается вследствие повышенной чувствительности части младенцев к действию провоцирующих («триггерных») факторов, связанной с особенностями и десинхронизацией созревания у них нервной, эндокринной, иммунной систем. Особое значение придается возможной задержке созревания кардиореспираторного контроля со стороны центральной нервной системы [17–20]. Среди возможных механизмов наступления смерти наиболее часто рассматриваются снижение перфузии ствола мозга, нарушение реакции пробуждения и «хватательного» дыхания [21–23], недостаточность антагонистов эндоргина эндорфинов [24–25]. Признана возможность наступления внезапной смерти у младенцев с врожденными каналопатиями кардиомиоцитов вследствие развития летальных аритмий во сне на фоне действия провоцирующих факторов [4; 26].



ВНСМ, вызванная случайной асфиксией и удушением в кровати (МКБ-10 W75), может быть связана с удушением мягкими постельными принадлежностями (подушка или одеяло, нежесткий матрас, мягкие игрушки и другие предметы в окружении пространства сна закрывают нос и рот ребенка) либо когда голова и шея младенца зажимаются между перилами или ребенок вклинивается между двумя объектами (матрас и стена, перила кровати и мебель). При нахождении младенца в одной кровати с родителями или лицами, осуществляющими уход, возможно случайное, непроизвольное придавливание ребенка взрослым (на Руси данная ситуация имела название «приспать младенца»).

За период с 1984 по 2004 г. роль случайной асфиксии и удушения в кровати в МС в США увеличилась более чем в 4 раза – с 2,8 до 12,5 случаев на 100 тыс. живорожденных [7]. Все более возрастающая роль асфиксии в кровати как причины ВНСМ подтверждается исследователями других стран и континентов [27–30]. Даже после тщательного расследования может быть трудно отличить СВС от других смертей младенцев, связанных со сном, особенно от удушения мягкими постельными принадлежностями. Это объясняется тем, что эти случаи смерти часто не засвидетельствованы, родители или няни могут по-разному излагать информацию, скрывать некоторые факты, а также отсутствием четких патоморфологических маркеров, позволяющих отличить СВС младенцев от асфиксии в кровати.

Очевидно, что подавляющее большинство случаев ВНСМ ассоциированы со сном. Небезопасное пространство сна ребенка первого года жизни, совместный сон в одной кровати с родственниками как фактор риска ВНСМ

активно исследуется в последнее десятилетие [31–46]. Американская академия педиатрии в 2016 г. обновила рекомендации по организации безопасного пространства сна младенцев для профилактики СВС и других ассоциированных со сном смертей [47]. Особое внимание было уделено опасному влиянию совместного сна ребенка с родителями или лицами, осуществляющими уход, необходимости сна младенца в отдельной кровати и запрещению использования кресел, в т. ч. автокресел, шезлонгов, диванов и других предметов для сна ребенка. Также акцентируется внимание на защитной роли грудного вскармливания, четко оговаривается отсутствие в кровати подушки, игрушек, постельных принадлежностей, бортиков, балдахина и позиционеров.

Материалы и методы

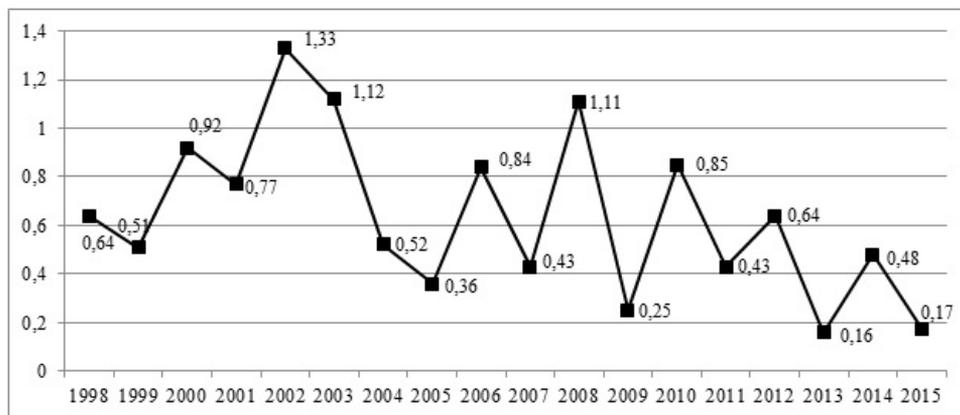
Проведен ретроспективный анализ сведений о случаях смерти детей до одного года на основании карт изучения МС, данных медицинской документации и протоколов патологоанатомических исследований, заключений комиссий по разбору МС Министерства здравоохранения РК с 1997 по 2015 гг., анализ специально разработанных анкет. Патологоанатомический диагноз СВС младенцев выставлен с учетом традиционных методик и критериев (без проведения радиологического и метаболического исследований). Подсчет риска СВС был проведен ретроспективно по «Диагностической таблице для определения степени риска СВС»¹ у 77 младенцев, умерших в результате развития СВС. Контрольную группу составили живые младенцы ($n = 100$) с аналогичными антропометрическими показателями. Рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95 % ДИ) для реализации СВС.

¹ Синдром внезапной смерти грудных детей : метод. рекомендации / А. В. Цинзерлинг [и др.]. М., 1987. 16 с. URL: <http://ukrmedserv.com/content/view/3136/329/lang.ru>

Результаты исследования

За период с 1997 по 2015 гг. в РК в качестве заключительного патоморфологического диагноза СВС был признан в 138 случаях смерти детей до года из

1 820 детей. Таким образом, в среднем 7 детей грудного возраста в РК ежегодно умирают от СВС. Совокупный показатель МС от СВС составил $0,63 \pm 0,33 \%$ (медиана – $0,55 \%$) (рис. 1).

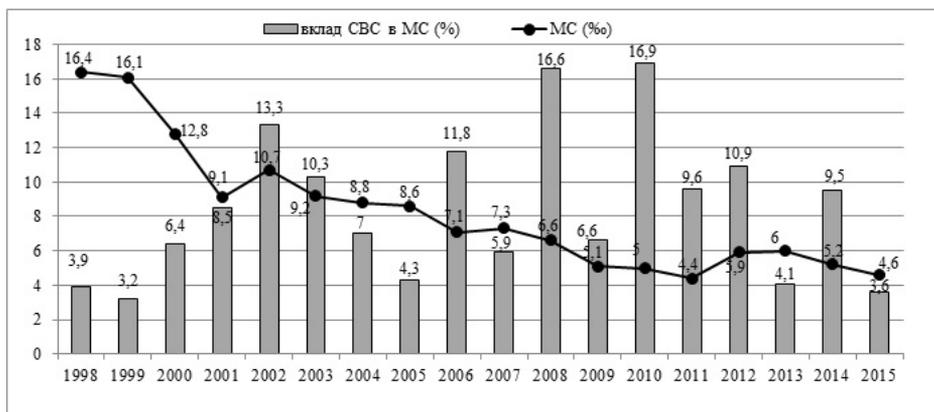


Р и с. 1. Совокупный показатель младенческой смертности от синдрома внезапной смерти младенцев (РК, 1997–2015 гг.) на 1 000 живорожденных

F i g. 1. Aggregate indicator of infant mortality from the sudden infant death syndrome (the Republic of Komi, 1997–2015) per 1 000 live births

При этом за последние 5 лет, в течение которых уровень МС в регионе не претерпел существенных изменений, в среднем составил $5,22 \pm 0,73 \%$, МС от СВС составила $0,40 \pm 0,25 \%$ (медиана – $0,43 \%$). Это сопоставимо с аналогичным показателем, регистрируемым в США ($0,4 \%$ в 2013 г.) и тех странах Западной Европы, которые имеют схожий уровень МС (например, Латвия).

Удельный вес СВС в МС составил в среднем $8,2 \pm 4,3 \%$ (медиана – $7,0 \%$) (рис. 2); аналогичный показатель в РФ за 2006 г. составил $2,6 \%$. Это, вероятно, связано с тем, что уровень оказания перинатальной помощи в РК в целом выше, чем по РФ. И дети, которые не погибли во время перинатального периода, входят в группу высокого риска по СВС.



Р и с. 2. Удельный вес синдрома внезапной смерти в младенческой смертности (РК, 1997–2015 гг.)

F i g. 2. Specific gravity of sudden death syndrome (SDS) in infant mortality (IM) (the Republic of Komi, 1997–2015)

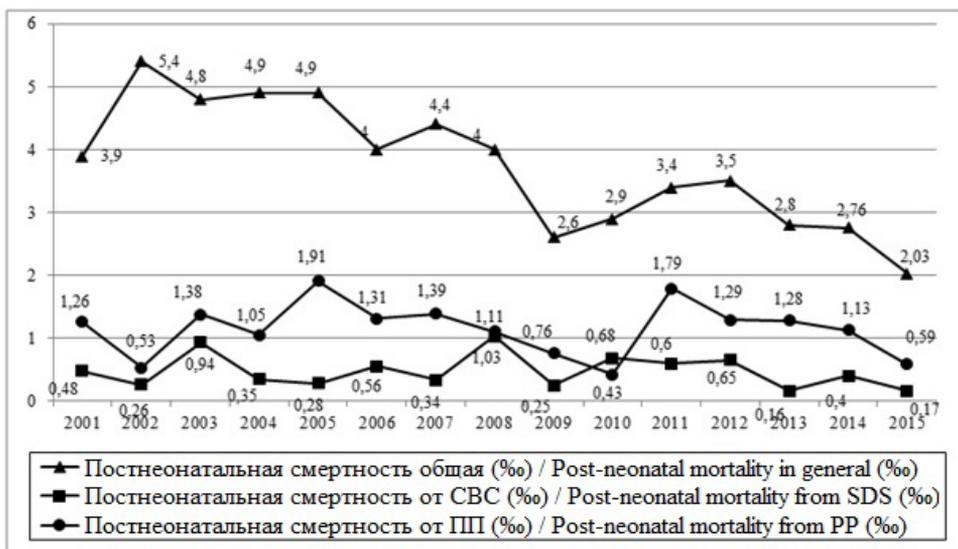


Тенденция роста удельного веса СВС в МС четко прослеживается только с 1997 по 2002 г. – более чем в 3 раза, в среднем $7,0 \pm 3,8$ %. При этом МС за этот период снизилась на 44 %. С 2003 г. удельный вес СВС не коррелировал в показателями МС и в среднем составил $9,0 \pm 4,3$ % (медиана – 9,5 %). При этом МС неуклонно снижалась – на 43 % к 2014 г. В течение ряда лет СВС младенцев вышел на 3 место после МС от перинатальных причин (ПП) и врожденных пороков развития (ВПР). «Пиковыми» явились 2002, 2003 и 2008 гг., когда МС от СВС превышала 1 %.

Общеизвестна значительность вклада СВС в ПНС в регионах с низким уровнем МС [48]. В РК ПНС в целом демонстрирует тенденцию к снижению. С 2009 г. показатели ПНС снизились в среднем на 40 % относительно предыдущего 12-летнего периода (1997–2008 гг.). Удельный вес СВС в структуре ПНС повторяет тенденции, характерные для структуры МС в целом. Совокупно за весь исследуемый период среди случаев смерти младен-

цев в постнеонатальном периоде СВС имел место в $13,8 \pm 6,3$ % (медиана – 12,2 %). Максимальный «вклад» СВС младенцев в ПНС был зафиксирован в 2000 г. (19,6 %), 2002 г. (21,7 %), 2008 г. (27,6 %) и 2010 г. (23,5 %). Тем не менее, он значительно меньше, чем в странах с низкими показателями МС, где случаи смерти от СВС детей грудного возраста составляют 25–50 % (и более) в структуре ПНС.

Среди причин ПНС СВС конкурирует с внешними причинами за 3 место, а в 2008 и 2010 г. вышел на 2 место. Хотелось отметить, что график смертности от данного синдрома имеет зеркальное отображение относительно графика смертности от перинатальных причин (рис. 3). Подобные тенденции описаны также в научной литературе. На наш взгляд, это связано с тем, что современные неонатальные технологии позволяют выхаживать детей с тяжелой перинатальной патологией, но гибель ребенка, имеющего предрасполагающие факторы, может реализоваться в последующие критические периоды его жизни.



Р и с. 3. Постнеонатальная смертность от синдрома внезапной смерти и отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде (РК, 2000–2015 гг.)

F i g. 3. Post-neonatal mortality from sudden death syndrome and individual conditions appearing in the perinatal period (the Republic of Komi, 2000–2015)

Суммарно за весь анализируемый период возрастной «пик» синдрома внезапной смерти младенцев в Республике несколько отличается от традиционно (2–4 мес.), и приходится на возраст 1–2 мес. При этом за последние 6 лет это наиболее акцентировано: 16,1 % случаев смерти реализовалось в неонатальном периоде, а на возраст первых 2 мес. жизни пришлось 38,7 % случаев СВС; в возрасте 9–10 мес. он практически не встречается. За анализируемый период значимых различий по гендерному признаку среди случаев СВС отмечено не было (мальчики – 58,9 %, девочки – 42,1 %), при этом с 2010 г. гендерные различия сместились в сторону преобладания умерших детей 1-го года жизни женского пола – 51,6 %.

Как и в большинстве других наблюдений, чаще всего дети умирали в выходные, праздничные дни и понедельник (51,6 %), когда внимание родителей бывает наиболее рассеянным. Смерть традиционно чаще наступала в ночные и предутренние часы (82,5 %): на период с 22:00 до 02:00 приходится 41,2 % случаев, на период 02:00 до 06:00 – 58,2 %. При анализе распределения случаев смертности детей от СВС по месяцам было выяснено, что значимых различий по временам года нет: в зимние месяцы зарегистрировано 22,6 % случаев, в весенние месяцы – 25,8 %, в летние – 29,0 %,

в осенние – 22,6 %. Наиболее часто СВС в РК встречался в июле и сентябре.

Большинство авторов отмечают, что СВС младенцев чаще реализуется после перенесенного острого респираторного заболевания (ОРЗ). В РК в течение 14 дней, предшествующих смерти от СВС в 72 % случаев не регистрировалось признаков ОРЗ и только в 28 % перенесли какое-либо заболевание (68,4 % – острую респираторную инфекцию, сопровождающуюся повышением температуры тела до субфебрильных цифр). Данный факт требует дополнительного изучения.

Для изучения анамнестических данных и оценки факторов риска была сделана случайная выборка (80 случаев), на базе которой проведен ретроспективный анализ (табл. 1). Изучение анамнеза женщин, дети которых умерли от СВС, полностью подтвердило общепризнанные данные о значительном вкладе социальных и биологических факторов в формирование риска СВС. Например, обращает на себя внимание поздняя постановка на учет в женскую консультацию (58,1 %), значительное количество родов (≥ 4 , или 23,8 %), прерывание беременности в анамнезе (48,1 %). В 77,7 % случаях матери во время беременности курили, в 35,9 % родители употребляли алкоголь. В 42,6 % случаев вскармливание на момент смерти было искусственным.

Таблица 1

Table 1

Анамнестические данные медицинской документации детей, умерших от синдрома внезапной смерти младенцев

Anamnestic data of medical records of babies, who died from the sudden infant death syndrome

Анализируемые факторы / Analyzed factors	Значения показателей / Indicator values	n	%
1	2	3	4
Срок гестации, n = 79 / Term of gestation, n = 79	< 29 нед. / 29 weeks	0	0
	29–31 нед. / 29–31 weeks	3	3,8
	32–34 нед. / 32–34 weeks	7	9,0
	35–36 нед. / 35–36 weeks	4	5,1
	Срочные роды / Urgent childbirth	67	84,8



Окончание табл. 1 / End of table 1

1	2	3	4
Масса при рождении, n = 79 / Birth weight, n = 79	< 1000 гр. / 1000 g	0	0
	1000–1499 гр. / 1000–1499 g	4	5,1
	1500–1999 гр. / 1500–1999 g	3	3,8
	2000–2499 гр. / 2000–2499 g	13	16,7
	2500–2999 гр. / 2500–2999 g	25	32,1
	3000–4000 гр. / 3000–4000 g > 4000 гр. / 4000 g	32 1	41,3 1,3
Беременность по счету, n = 80 / Pregnancy in order, n = 80	1-я / 1 st	29	36,25
	2-я / 2 nd	23	28,30
	3-я / 3 rd	9	11,30
	4-я и более / 4 th and more	19	23,80
Сроки постановки в женскую консультацию, n = 74 / Registration deadline for women's consultation, n = 74	< 19 нед. / 19 weeks	31	41,9
	> 19 нед. / 19 weeks	33	44,6
	Не состоялась / No registration	10	13,5
Аборты в анамнезе, n = 61 / Abortions in the anamnesis, n = 61	Нет / No	32	52,5
	1–2	27	44,3
	> 2	2	3,8
Срок прикладывания к груди, n = 73 / Application of baby to breast, n = 73	В род. зале / In the delivery room	13	17,8
	На 1 сут. / 1 st day	53	72,6
	> чем на 1 сут. / Later	4	5,4
	Искусственное с рождения / Artificial feeding	3	4,1
Вскармливание на момент смерти, n = 68 / Feeding at the time of death, n = 68	Искусственное / Artificial	29	42,6
	Смешанное / Mixed	2	2,7
	Грудное / Breastfeeding	37	54,4
Образование отца, n = 46 / Father's education, n = 46	Неполное среднее / Incomplete secondary education	7	15,2
	Среднее / Secondary education	37	80,4
	Высшее / Higher education	2	4,3
Образование матери, n = 66 / Mother's education, n = 66	Неполное среднее / Incomplete secondary education	20	30,3
	Среднее / Secondary education	46	69,7
	Высшее / Higher education	2	3,0
Неполная семья, n = 66 / Incomplete family, n = 66	Да / Yes	34	51,5
Возраст матери на момент первой беременности, n = 54 / Mother's age in the first pregnancy,	< 17 лет / < 17 Years	15	27,7
	18–21 лет / 18–21 Years	26	48,1
	> 21 лет / > 21 Years	13	24,1
Курение во время беременности, n = 63 / Smoking during pregnancy, n = 63	Да / Yes	49	77,7
Алкоголизм у одного или обоих родителей, n = 64 / Alcoholism in one or both parents, n = 64	Да / Yes	23	35,9

Шкала риска, предложенная А. В. Цинзерлингом и соавт. показала высокую чувствительность в отношении случаев смерти от СВС (табл. 2). Значимо чаще младенцы, умершие от СВС имели высокий риск его развития по данной шкале.

СВС младенцев занимает первое место в структуре смертности на дому, в среднем $36,8 \pm 15,6 \%$ (на втором месте – внутриутробные инфекции, $20,7 \pm 2,9 \%$). Согласно крите-

риям для постановки диагноза СВС, требуется изучение обстоятельств смерти и проведение подробного обследования, включающего токсикологическое, микробиологическое, радиологическое, вирусное и метаболическое исследования [10]. Сложно предполагать, как изменились бы показатели летальности от СВС, если бы при выставлении диагноза в РК учитывались данные критерии в полном объеме.

Таблица 2

Table 2

Анализ риска синдрома внезапной смерти младенцев по «Диагностической таблице для определения степени риска СВС»

Analysis of risk of sudden infant death syndrome according to Diagnostic Table for Determining the Risk Degree of SDS

Оценка риска по шкале угрозомерии / Risk assessment according to the threatometry scale	Умершие от СВС, n = 77 (100 %) / Deaths from SIDS, n = 77 (100 %)	Контрольная группа, n = 100 (100 %) / Control group, n = 100 (100 %)	ОШ (95 % ДИ)
Высокий риск, > +10 баллов / High risk, > +10 points	55 (71,4 %)	31 (31 %)	ОШ = 4,30 (95 % ДИ 2,3–8,2)
Неопределенный риск, -13 < x < +10 баллов / Uncertain risk -13 < x < +10 points	19 (24,6 %)	42 (42 %)	ОШ = 0,45 (95 % ДИ 0,2–0,8)
Низкий риск, < -13 баллов / Low risk, < -13 points	3 (4,0 %)	27 (27 %)	ОШ = 0,10 (95 % ДИ 0,03–0,38)

В ходе исследования был проведен подробный анализ случаев смертности на дому детей первого года жизни в 2011 г., поскольку данный период демонстрирует средний уровень «вклада» СВС младенцев в МС на дому за последние 5 лет. Кроме того, в 2011 г. наибольшее количество младенцев в РК умерло на дому. Всего в 2011 г. в РК умерло 52 ребенка до года, из них 21 (38,2 %) –

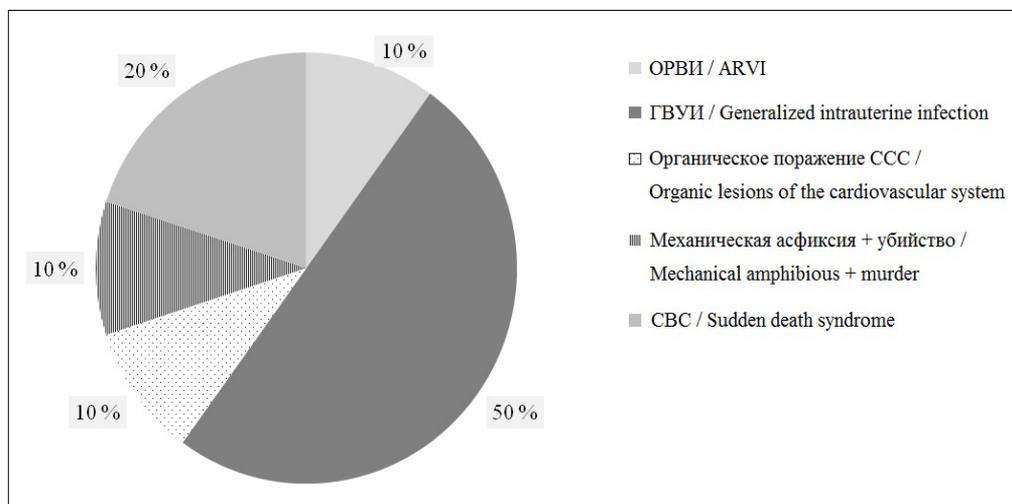
на дому. Структура умерших по возрасту распределилась следующим образом: дети первых 4 мес. жизни – 72 %, на 5–6 мес. – 14 % и старше 6 мес. – 14 %. При направлении на аутопсию диагноз «СВС» был выставлен в 50 % случаев. Структура диагнозов МС на дому после проведения аутопсии представлена на рис. 4.

СВС младенцев после проведения аутопсии составил 20 %, а другие



случаи были расценены как генерализованная внутриутробная инфекция (ГВУИ) (50 %) и острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) (10 %). Подробный анализ документации случаев смерти от инфекционных причин (ГВУИ+ОРВИ) выявил, что в 36 % случаев вообще не было проведено изучение обстоятельств смерти (кем, где именно, в каком положении был найден ребенок, что предшествовало этому событию, принимались ли какие-либо лекарства и т. д.). Кроме того, в 43 % имелись факторы «небезопасного сна младенца»: сон в одной кровати с родителями или родственниками, сон в коляске или другом месте, небезопас-

ном для младенца, сон в положении на животе. Было выявлено, что 93 % детей находились на искусственном или смешанном вскармливании, 79 % матерей курили, а 21 % употребляли алкоголь. Данные об остром заболевании за 1 неделю до смерти подтвердились у 14 %. Также 86 % детей по антропометрическим показателям соответствовали понятию «нормотрофия», в 14 % была выявлена гипотрофия 1 степени. Недоношенными родились 21 % детей. Таким образом, даже в группе умерших от управляемых причин (инфекционной патологии) значительна доля медико-социальных факторов, которые составляют резерв для профилактики.

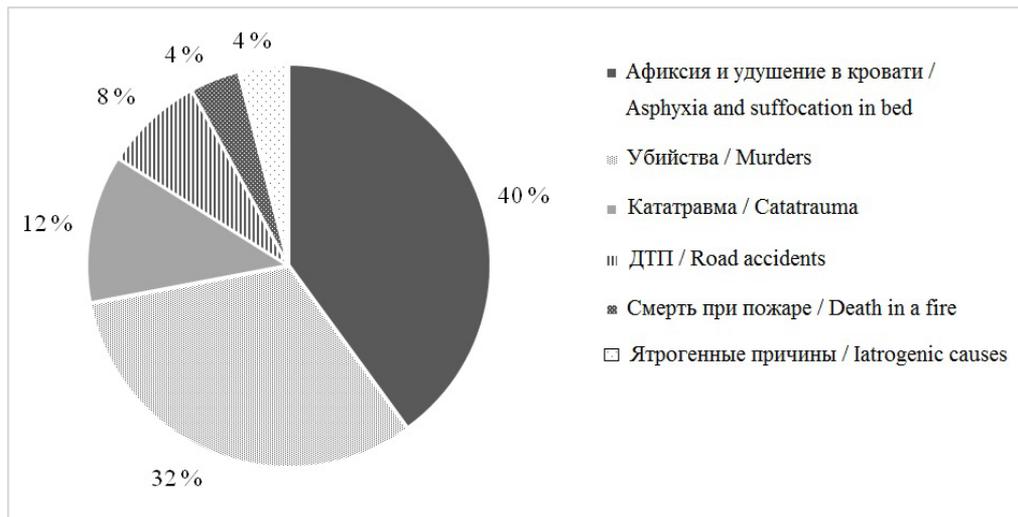


Р и с. 4. Структура диагнозов смертности на дому детей первого года жизни после проведения аутопсии (РК, 2011 г.)

F i g. 4. Structure of mortality diagnoses in infants at home after autopsy (Republic of Komi, 2011)

Случайное удушение и сдавление в кровати (МКБ-10 W75) традиционно не выделяется отдельно в нозологической структуре МС, а включается в группу «Внешние причины заболеваемости и смертности (V01-Y98)». При проведении анализа структуры смертности младенцев от внешних причин

в РК за 2010–2015 гг. (рис. 5) было выявлено, что практически 2/3 занимают случайная асфиксия и удушение в кровати и убийства. При этом 70 % случаев асфиксии и удушения в кровати связаны с нарушением организации безопасного пространства сна ребенка первого года жизни.



Р и с. 5. Структура младенческой смертности от внешних причин в РК за период 2010–2015 гг.
 F i g. 5. Structure of infant mortality from external causes in the Republic of Komi from 2010 to 2015

Анализ медицинской документации детей, умерших от внешних причин, выявил преобладание следующих факторов: несвоевременная постановка беременной на учет – 52,4 %, нарушения стандарта диспансеризации беременной в скрининговые сроки – 57,1 %, неполная семья/отсутствие регистрации брака – 57,1 %, безработная мать – 42,9 %; наличие вредных привычек у матери: табакокурение – 19,1 %, злоупотребление алкоголем – 33,3 %, нерегулярность медицинского наблюдения за младенцем на амбулаторно-поликлиническом этапе – 42,9 %, дефекты ухода, жестокое обращение (исключая убийства) – 47,6 %, небезопасный сон младенца – 47,6 %. Учитывая, что популяционная представленность данных факторов в РК значительно ниже (своевременность постановки беременной на учет в среднем за 2010–2015 гг. – 85,5 %, доля женщин вне брака в 2015 г. – 34,2 %, безработица среди женщин трудоспособного возраста за 2010–2014 гг. – 6,7 %), их можно трактовать как медико-социальные причины с вероятным

влиянием на исход и маркеры риска МС от внешних причин.

На наш взгляд, наступил момент для переосмысления интерпретации патологоанатомических данных. Отсутствие клиники инфекционного заболевания, сопровождающегося лихорадкой, интоксикацией, изменением характера стула, изменением аппетита, снижением веса, патологическими отклонениями в физическом и нервном психическом развитии при наличии на вскрытии (при проведении гистологического исследования органов и тканей) признаков вирусной инфекции, а также иммуногистохимическое подтверждение наличия антигенов вирусов в тканях требуют неопровержимых доказательств роли инфекционного агента в танатогенезе. Кроме того, при смерти на дому ребенка первого года жизни следует уделить внимание внедрению алгоритма изучения обстоятельств смерти ребенка. Без учета (или при отсутствии возможности) изучения данных обстоятельств смерть младенца необходимо трактовать как ВНСМ по неизвестной или неуточ-



ненной причине (R99 по МКБ-10). Подробный анализ карт изучения младенческой смертности, данных медицинской документации и протоколов патологоанатомических исследований выявил, что в 61,3 % случаев отсутствует подробное описание обстоятельств события, детальный разбор местоположения, позы ребенка, предшествующего кормления, приема лекарств, не акцентировано внимание на организации пространства сна младенца. При этом в тех случаях, где проведена оценка места и позы во время сна констатировано нарушение безопасной организации в 100 % случаев (!): 58,3 % – совместный сон с родителями или родственниками в одной кровати, 25,0% – сон на животе, 16,7 % – использование для сна непригодных мест (коляска, диван, кресло). В 68,8 % случаев прослеживается связь с кормлением – от 30 мин до 2 ч до предполагаемого времени смерти.

Обсуждение и заключения

СВС детей грудного возраста и случайная асфиксия и удушение в кровати вносят весомый вклад в МС и являют-

ся одной из значимых медико-социальных проблем. Необходима активизация мероприятий по профилактике случаев МС, ассоциированной со сном. Прежде всего, разъяснительная работа на этапе планирования беременности, направленная на отказ женщин и их окружения от вредных привычек (курение, употребление алкоголя, наркотиков), соблюдение принципов рационального питания, здорового образа жизни. Необходимо также внедрение национальной программы по оптимизации условий безопасного сна младенцев, поддержка и сохранение грудного вскармливания. Возможной мерой профилактики является внедрение угрозометрии (таблицы для определения степени риска развития СВС, показавшей свою высокую чувствительность). Разработка и внедрение единого алгоритма оценки обстоятельств смерти младенца на догоспитальном этапе позволит унифицировать подходы к диагностике и позволит оптимизировать мероприятия, направленные на снижение младенческих смертей, ассоциированных со сном.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. The sudden unexpected infant death case registry: a method to improve surveillance / C. K. Shapiro-Mendoza [et al.] // *Pediatrics*. 2012. Vol. 129, no. 2. P. 486–493. DOI: 10.1542/peds.2011-0854
2. Sudden unexpected infant death and sudden infant death syndrome. centers for disease control and prevention [Электронный ресурс]. URL: <http://www.cdc.gov/sids/aboutsuidandsids.htm> (дата обращения – 19.05.2017 г.)
3. SIDS and other sleep-related infant deaths: Expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment / R. Y. Moon [et al.] // *Pediatrics*. 2011. Vol. 128, no. 5. P. 1341–1367. DOI: 10.1542/peds.2011-2285
4. Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome / P. J. Schwartz [et al.] // *Lancet*. 2001. Vol. 358, no. 9290. P. 1342–1343. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06450-9
5. **Wilders R.** Cardiac ion channelopathies and the sudden infant death syndrome // *ISRN Cardiology*. 2012. DOI: 10.5402/2012/846171
6. **Krous H. F.** Sudden unexpected death in infancy and the dilemma of defining the sudden infant death syndrome // *Current Pediatric Reviews*. 2010. Vol. 6, no. 1. P. 5–12. DOI: 10.2174/157339610791317205
7. US infant mortality trends attributable to accidental suffocation and strangulation in bed from 1984 through 2004: are rates increasing? / C. K. Shapiro-Mendoza [et al.] // *Pediatrics*. 2009. Vol. 123, no. 2. P. 533. DOI: 10.1542/peds.2007-3746
8. Sudden unexpected infant death in Auckland : a retrospective case review / B. L. Hutchison [et al.] // *Acta Paediatr*. 2011. Vol. 100, no. 8. P. 1108–1112. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02221.x

9. **Beckwith J. B.** Defining the sudden infant death syndrome // *Arc. Pediatr. Adolesc. Med.* 2003. Vol. 157, no. 3. P. 286–290. DOI: 10.1001/archpedi.157.3.286
10. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach / F. Henry [et al.] // *Pediatrics.* 2004. Vol. 114. P. 234–238. DOI: 10.1542/peds.114.1.234
11. Task force on sudden infant death syndrome. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment // *Pediatrics.* 2011. Vol. 128. P. 1341–1367. DOI: 10.1542/peds.2011-2284
12. Canadian bureau of reproductive and child health : Laboratory Centre for disease Control / Canadian Perinatal Surveillance System (CPSS).
13. **Hauck F. R., Tanabe K. O.** International trends in sudden infant death syndrome: stabilization of rates requires further action // *Pediatrics.* 2008. Vol. 122. P. 660–666. DOI: 10.1542/peds.2007-0135
14. **Moon R. Y., Horne R. S., Hauck F. R.** Sudden infant death syndrome // *Lancet.* 2007. Vol. 370. P. 1578–1587. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61662-6
15. The sudden infant death syndrome / H. C. Kinney [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 795–805. DOI: 10.1056/NEJMra0803836
16. **Кравцова Л. А.** Современные аспекты синдрома внезапной смерти детей грудного возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2010. № 2. С. 60–67. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15264811>
17. **Horne R. S.** Effects of prematurity on heart rate control: implications for sudden infant death syndrome // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2006. Vol. 4. P. 335–343. DOI: 10.1586/14779072.4.3.335
18. **Pasquale-Styles M. A., Tackitt P. L., Schmidt C. J.** Infant death scene investigation and the assessment of potential risk factors for asphyxia: a review of 209 sudden unexpected infant deaths // *Journal of Forensic Sciences.* 2007. Vol. 52. P. 924–929. DOI: 10.1111/j.1556-4029.2007.00477.x
19. Subtle autonomic and respiratory dysfunction in sudden infant death syndrome associated with serotonergic brainstem abnormalities : a case report / H. C. Kinney [et al.] // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005. Vol. 64. P. 689–694. DOI: 10.1097/01.jnen.0000174334.27708.43
20. **Thach B.** Tragic and sudden death: potential and proven mechanisms causing sudden infant death syndrome // *EMBO Rep.* 2008. Vol. 9. P. 114–118. DOI: 10.1038/sj.embor.7401163
21. **Thach B. T., Lijowska A.** Arousals in infants // *Sleep.* 1996. Vol. 19. P. 271–273. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9085529>
22. The prone sleeping position impairs arousability in term infants / R. S. Horne [et al.] // *J. Pediatr.* 2001. Vol. 138. P. 811–816. DOI: 10.1067/mpd.2001.114475
23. Sleep state organization in normal infants and victims of the sudden infant death syndrome / V. L. Schechtman [et al.] // *Pediatrics.* 1992. Vol. 89. P. 865–870. URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/89/5/865>
24. **Kinney H. C., Filiano J. J., White W. F.** Medullary serotonergic network deficiency in the sudden infant death syndrome: review of a 15-year study of a single dataset // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2001. Vol. 60. P. 228–247. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11245208>
25. Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome / D. S. Paterson [et al.] // *JAMA.* 2006. Vol. 296. P. 2124–2132. DOI: 10.1001/jama.296.17.2124
26. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome / P. J. Schwartz // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. P. 1709–1714. DOI: 10.1056/NEJM199806113382401
27. Causes and risk factors for infant mortality in Nunavut, Canada 1999–2011 / S. A. Collins [et al.] // *BMC Pediatr.* 2012. Vol. 12, no. 1. P. 190. DOI: 10.1186/1471-2431-12-190
28. Infant suffocation in place of sleep: New Zealand national data 2002–2009 / R. M. Hayman [et al.] // *Arch. Dis. Child.* 2014. Nov 25. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306961
29. Risk factors, diagnosis and prevention of sudden unexpected infant death / A. Takatsu [et al.] // *Leg. Med.* 2007. Vol. 9, no. 2. P. 76–82. DOI: 10.1016/j.legalmed.2006.11.015
30. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study / R. G. Carpenter [et al.] // *Lancet.* 2004. Vol. 363, no. 9404. P. 185–191. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15323-8
31. Hazardous cosleeping environments and risk factors amenable to change : case-control study of SIDS in south west England / P. Blair [et al.] // *BMJ.* 2009. Vol. 339 (b). P. 3666. DOI: 10.1136/bmj.b3666



32. **Price A. M. H., Wake M., Obioha C.** Ukoumunne and harriet hiscock. Five-year follow-up of harms and benefits of behavioral infant sleep intervention : randomized trial // *Pediatrics*. 2012. Vol. 130, no 4. P 643–651. DOI: 10.1542/peds.2011-3467
33. Bed sharing when parents do not smoke: is there a risk of SIDS? An individual level analysis of five major case–control studies / R. G. Carpenter [et al.] // *BMJ Open*. 2013. Vol. 3. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002299
34. Risk factor changes for sudden infant death syndrome after initiation of back-to-sleep campaign / F. L. Trachtenberg [et al.] // *Pediatrics*. 2012. Vol. 129. P. 630–638. DOI: 10.1542/peds.2011-1419
35. **Blabey M. H., Gessner B. D.** Infant bed-sharing practices and associated risk factors among births and infant deaths in Alaska // *Public Health Rep*. 2009. Vol. 124. P. 527–534. DOI: 10.1177/003335490912400409
36. **Ball H. L., Volpe L. E.** Sudden infant death syndrome (SIDS) risk reduction and infant sleep location – moving the discussion forward // *Soc. Sci. Med*. 2013. Vol. 79. P. 84–91. DOI: 10.1016/j.socscimed.2012.03.025
37. To improve safe-sleep practices, more emphasis should be placed on removing unsafe items from the crib / C. R. Ahlers-Schmidt [et al.] // *Clin. Pediatr*. 2014. Vol. 13. DOI: 10.1177/0009922813518964
38. **Carroll-Pankhurst C., Mortimer E. A.** Sudden infant death syndrome, bed-sharing, parental weight, and age at death // *Pediatrics*. 2001. Vol. 107, no. 3. P. 530–536. DOI: 10.1542/peds.107.3.530
39. Hypoxic and hypercapnic events in young infants during bed-sharing / S. Baddock [et al.] // *Pediatrics*. 2012. Vol. 130, no. 2. P. 237. DOI: 10.1542/peds.2011-3390
40. **McKenna J., McDade T.** Why babies should never sleep alone : a review of the co-sleeping controversy in relation to SIDS, bedsharing and breast feeding // *Paediatr. Respir. Rev*. 2005. Vol. 6, no. 2. P. 134–152. DOI: 10.1016/j.prrv.2005.03.006
41. **McKenna J., Ball H., Gettler L.** Mother-infant cosleeping, breastfeeding and sudden infant death syndrome: what biological anthropology has discovered about normal infant sleep and pediatric sleep medicine // *Yearb. Phys. Anthropol*. 2007. Vol. 134. P. 133. DOI: 10.1002/ajpa.20736
42. Relationship between bed sharing and breastfeeding: longitudinal, population-based analysis / P. S. Blair [et al.] // *Pediatrics*. 2010. Vol. 126, no. 5. P. 1119–1126. DOI: 10.1542/peds.2010-1277
43. **Abel S., Tipene-Leach D.** SUDI prevention : a review of Māori safe sleep innovations for infants // *N. Z. Med J*. 2013. Vol. 126, no. 1379. P. 86–89. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24045355>
44. Differences in infant and parent behaviors during routine bed sharing compared with cot sleeping in the home setting / S. A. Baddock [et al.] // *Pediatrics*. 2006. Vol. 117, no. 5. P. 1599–1607. DOI: 10.1542/peds.2005-1636
45. Methodology and recruitment for a randomised controlled trial to evaluate the safety of wahakura for infant bedsharing / D. Tipene-Leach [et al.] // *BMC Pediatr*. 2014. Vol. 28, no. 14. P. 240. DOI: 10.1186/1471-2431-14-240
46. **Schnitzer P. G., Covington T. M., Dykstra H. K.** Sudden unexpected infant deaths: sleep environment and circumstances // *Am. J. Public Health*. 2012. Vol. 102, no. 6. P. 1204–1212. DOI: 10.2105/AJPH.2011.300613
47. AAP task force on sudden infant death syndrome. SIDS and other sleep-related infant deaths : updated 2016 recommendations for a safe infant sleeping environment // *Pediatrics*. 2016. Vol. 138, no. 5. P. 2016–2938. DOI: 10.1542/peds.2016-2938

Поступила 12.06.2017; принята к публикации 07.07.2017; опубликована онлайн 29.09.2017

Об авторах:

Кораблева Наталья Николаевна, директор медицинского института, ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина» (167001, Россия, г. Сыктывкар, Октябрьский пр., д. 55), кандидат медицинских наук, доцент, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8195-8111>**, kemcard@yandex.ru

Котова Евгения Григорьевна, первый заместитель министра здравоохранения Республики Коми, Министерство здравоохранения Республики Коми (167018, Россия, г. Сыктывкар, ул. Ленина, д. 73), кандидат медицинских наук, e.g.kotova@minzdrav.rkomi.ru
Pediatrics

Кораблев Андрей Вадимович, главный внештатный неонатолог Министерства здравоохранения Республики Коми (167018, Россия, г. Сыктывкар, ул. Ленина, д. 73), заведующий отделением недоношенных и новорожденных ГУ «Республиканская детская клиническая больница» (167004, Россия, г. Сыктывкар, ул. Пушкина, д. 116/6), доцент кафедры терапии ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина» (167001, Россия, г. Сыктывкар, Октябрьский пр., д. 55), кандидат медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0819-2591>**, kuvez@yandex.ru

Вклад соавторов:

Н. Н. Кораблева: научное руководство, подготовка начального варианта текста с последующей доработкой, анализ литературных данных. Е. Г. Котова: анализ и доработка текста. А. В. Кораблев: подготовка и первичный анализ литературных данных, верстка и редактирование текста.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

REFERENCES

1. Shapiro-Mendoza C. K., Camperlengo L. T., Kim S. Y., Covington T. The sudden unexpected infant death case registry: A method to improve surveillance. *Pediatrics*. 2012; 129(2):486–493. DOI: 10.1542/peds.2011-0854
2. Sudden unexpected infant death and sudden infant death syndrome. Centers for disease control and prevention. Available at: <http://www.cdc.gov/sids/aboutsuidandsids.htm>
3. Moon R. Y., et al. SIDS and other sleep-related infant deaths: Expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics*. 2011; 128(5):1341–1367. DOI: 10.1542/peds.2011-2285
4. Schwartz P. J., Priori S. G., Bloise R., Napolitano C., Ronchetti E., Piccinini A., et al. Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet*. 2001; 358(9290):1342–1343. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06450-9
5. Wilders R. Cardiac ion channelopathies and the sudden infant death syndrome. *ISRN Cardiology*. 2012. Article ID 846171. DOI: 10.5402/2012/846171
6. Krous H. F. Sudden unexpected death in infancy and the dilemma of defining the sudden infant death syndrome. *Current Pediatric Reviews*. 2010; 6(1):5–12. DOI: 10.2174/157339610791317205
7. Shapiro-Mendoza C. K., Kimball M., Tomashek K. M., Anderson R. N., Blanding S. US infant mortality trends attributable to accidental suffocation and strangulation in bed from 1984 through 2004: Are rates increasing? *Pediatrics*. 2009; 123(2):533. DOI: 10.1542/peds.2007-3746
8. Hutchison B. L., Rea C., Stewart A. W., Koelmeyer T. D., Tipene-Leach D. C., Mitchell E. A. Sudden unexpected infant death in Auckland: A retrospective case review. *Acta Paediatr*. 2011; 100(8):1108–1112. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02221.x
9. Beckwith J. B. Defining the sudden infant death syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157(3):286–290. DOI: 10.1001/archpedi.157.3.286
10. Krous H. F., Beckwith B., Byard R. W., Rognu T. O., Bajanowski T., Corey T., Cutz E., et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics*. 2004; 114:234–238. DOI: 10.1542/peds.114.1.234
11. Task force on sudden infant death syndrome. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics*. 2011; 128:1341–1367. DOI: 10.1542/peds.2011-2284
12. Canadian bureau of reproductive and child health: Laboratory Centre for disease Control. Canadian Perinatal Surveillance System (CPSS).
13. Hauck F. R., Tanabe K. O. International trends in sudden infant death syndrome: stabilization of rates requires further action. *Pediatrics*. 2008; 122:660–666. DOI: 10.1542/peds.2007-0135
14. Moon R. Y., Horne R. S., Hauck F. R. Sudden infant death syndrome. *Lancet*. 2007; 370:1578–1587. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61662-6
15. Kinney H. C., Thach B. T. The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med*. 2009; 361:795–805. DOI: 10.1056/NEJMra0803836



16. Kravtsova L. A. Sudden infant death syndrome: Current aspects. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2010; 2:60–67. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15264811> (In Russ.)
17. Horne R. S. Effects of prematurity on heart rate control: Implications for sudden infant death syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006; 4:335–343. DOI: 10.1586/14779072.4.3.335
18. Pasgual-Styles M. A., Tackitt P. L., Schmidt C. J. Infant death scene investigation and the assessment of potential risk factors for asphyxia: A review of 209 sudden unexpected infant deaths // *Journal of Forensic Sciences.* 2007; 52:924–929. DOI: 10.1111/j.1556-4029.2007.00477.x
19. Kinney H. C., Myers M. M., Belliveau R. A., Randall L. L., Trachtenberg F. L., Fingers S. T., et al. Subtle autonomic and respiratory dysfunction in sudden infant death syndrome associated with serotonergic brainstem abnormalities: A case report. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005; 64:689–694. DOI: 10.1097/01.jnen.0000174334.27708.43
20. Thach B. Tragic and sudden death: potential and proven mechanisms causing sudden infant death syndrome. *EMBO Rep.* 2008; 9:114–118. DOI: 10.1038/sj.embor.7401163
21. Thach B. T., Lijowska A. Arousals in infants. *Sleep.* 1996; 19:271–273. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9085529>
22. Horne R. S., Ferens D., Watts A. M., Vitkovic J., Lacey B., Andrew S. The prone sleeping position impairs arousability in term infants. *J Pediatr.* 2001; 138:811–816. DOI: 10.1067/mpd.2001.114475
23. Schechtman V. L., Harper R. M., Wilson A. J., Southall D. P. Sleep state organization in normal infants and victims of the sudden infant death syndrome? *Pediatrics.* 1992; 89:865–870. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/content/89/5/865>
24. Kinney H. C., Filiano J. J., White W. F. Medullary serotonergic network deficiency in the sudden infant death syndrome: Review of a 15-year study of a single dataset. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001; 60:228–247. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11245208>
25. Paterson D. S., Trachtenberg F. L., Thompson E. G., Belliveau R. A., Beggs A. H., Darnall R., et al. Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome. *JAMA.* 2006; 296:2124–2132. DOI: 10.1001/jama.296.17.2124
26. Schwartz P. J. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 338:1709–1714. DOI: 10.1056/NEJM199806113382401
27. Collins S. A., Surmala P., Osborne G., Greenberg C., Williamson Bathory L., Edmunds-Potvin S., et al. Causes and risk factors for infant mortality in Nunavut, Canada 1999–2011. *BMC Pediatr.* 2012; 12(1):190. DOI: 10.1186/1471-2431-12-190.
28. Hayman R. M., McDonald G., Baker N. J., Mitchell E. A., Dalziel S. R. Infant suffocation in place of sleep: New Zealand national data 2002–2009. *Arch Dis Child.* 2015 Jul; 100(7):610–614. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306961
29. Takatsu A., Shigeta A., Sakai K., Abe S. Risk factors, diagnosis and prevention of sudden unexpected infant death. *Leg Med.* 2007; 9(2):76–82. DOI: 10.1016/j.legalmed.2006.11.015
30. Carpenter R. G., Irgens L. M., Blair P. S., England P. D., Fleming P. J., Huber J., et al. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: Case control study. *Lancet.* 2004 Jan 19; 363(9404):185–191. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15323-8.
31. Blair P. S., Sidebotham P., Evason-Coombe C., Edmonds M., Heckstall-Smith E., Fleming P. Hazardous cosleeping environments and risk factors amenable to change: Case-control study of SIDS in south west England. *BMJ.* 2009; 339(b):3666. DOI: 10.1136/bmj.b3666.
32. Price A. M. H., Wake M., Ukoumunne O. C., Hiscock H. Five-year follow-up of harms and benefits of behavioral infant sleep intervention: Randomized trial. *Pediatrics.* 2012; 130(4):643–651. DOI: 10.1542/peds.2011-3467
33. Carpenter R., McGarvey C., Mitchell E. A., Tappin D. M., Vennemann M. M., Smuk M. Bed sharing when parents do not smoke: is there a risk of SIDS? An individual level analysis of five major case-control studies. *BMJ Open.* 2013; 3. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002299
34. Trachtenberg F. L., Haas E. A., Kinney H. C., Stanley C., Krous H. F. Risk factor changes for sudden infant death syndrome after initiation of back-to-sleep campaign. *Pediatrics.* 2012; 129:630–638. DOI: 10.1542/peds.2011-1419

35. Blabey M. H., Gessner B. D. Infant bed-sharing practices and associated risk factors among births and infant deaths in Alaska. *Public Health Rep.* 2009; 124:527–534. DOI: 10.1177/003335490912400409
36. Ball H. L., Volpe L. E. Sudden infant death syndrome (SIDS) risk reduction and infant sleep location – moving the discussion forward. *Soc Sci Med.* 2013; 79:84–91. DOI: 10.1016/j.socscimed.2012.03.025
37. Ahlers-Schmidt C. R., Kuhlmann S., Kuhlmann Z., Schunn C., Rosell J. To improve safe-sleep practices, more emphasis should be placed on removing unsafe items from the crib. *Clin Pediatr.* 2014; 13. DOI: 10.1177/0009922813518964
38. Carroll-Pankhurst C., Mortimer E. A. Sudden infant death syndrome, bed-sharing, parental weight, and age at death. *Pediatrics.* 2001; 107(3):530–536. DOI: 10.1542/peds.107.3.530
39. Baddock S. A., Galland B. C., Bolton D. P., Williams S. M., Taylor B. J. Hypoxic and hypercapnic events in young infants during bed-sharing. *Pediatrics.* 2012; 130(2):237. DOI: 10.1542/peds.2011-3390
40. McKenna J., McDade T. Why babies should never sleep alone : a review of the co-sleeping controversy in relation to SIDS, bedsharing and breast feeding. *Paediatr. Respir. Rev.* 2005; 6(2):134–152. DOI: 10.1016/j.prrv.2005.03.006
41. McKenna J., Ball H., Gettler L. Mother-infant cosleeping, breastfeeding and sudden infant death syndrome: what biological anthropology has discovered about normal infant sleep and pediatric sleep medicine. *Yearb Phys Anthropol.* 2007; 134:133. DOI: 10.1002/ajpa.20736
42. Blair P. S., Heron J., Fleming P. J. Relationship between bed sharing and breastfeeding: longitudinal, population-based analysis. *Pediatrics.* 2010; 126(5):1119–1126. DOI: 10.1542/peds.2010-1277
43. Abel S., Tipene-Leach D. SUDI prevention: A review of Māori safe sleep innovations for infants. *N Z Med J.* 2013; 126(1379):86–89. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24045355>
44. Differences in infant and parent behaviors during routine bed sharing compared with cot sleeping in the home setting / S. A. Baddock [et al.] // *Pediatrics.* 2006. Vol. 117, no. 5. P. 1599–1607. DOI: 10.1542/peds.2005-1636
45. Tipene-Leach D., Baddock S., Williams S., Jones R., Tangiora A., Abel S., et al. Methodology and recruitment for a randomised controlled trial to evaluate the safety of wahakura for infant bedsharing. *BMC Pediatr.* 2014; 28(14):240. DOI: 10.1186/1471-2431-14-240
46. Schnitzer P. G., Covington T. M., Dykstra H. K. Sudden unexpected infant deaths: sleep environment and circumstances. *Am J Public Health.* 2012; 102(6):1204–1212. DOI: 10.2105/AJPH.2011.300613
47. AAP task force on sudden infant death syndrome. SIDS and other sleep-related infant deaths: Updated 2016 recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics.* 2016; 138(5):2016–2938. DOI: 10.1542/peds.2016-2938

Submitted 12.06.2017; revised 07.07.2017; published online 29.09.2017

About the authors:

Natalya N. Korableva, Director of Medical Institute, Pitirim Sorokin Syktyvkar State University (55 Oktyabrskiy Rd., Syktyvkar 167001, Russia), Ph.D. (Medicine), Associated Professor, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8195-8111>**, kemcard@yandex.ru

Yevgeniya G. Kotova, First Deputy of Minister, Ministry of Health of the Republic of Komi (73 Lenin St., Syktyvkar 167018, Russia), Ph.D. (Medicine), e.g.kotova@minzdrav.rkomi.ru

Andrey V. Korablev, Chief Remote Neonatologist, Ministry of Health of the Republic of Komi (73 Lenin St., Syktyvkar 167018, Russia), Head of Department of Premature and Newborn Children, General Children Clinical Hospital (116/6 Pushkin St., Syktyvkar 167001, Russia), Associated Professor of Medical Institute, Pitirim Sorokin Syktyvkar State University (55 Oktyabrskiy Rd., Syktyvkar 167001, Russia), Ph.D. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0819-2591>**, kuvez@yandex.ru

Contribution of the co-authors:

N. N. Korableva: scientific guidance, review and analysis of the relevant literature, writing the draft and revision of the final article; E. G. Kotova: analysis and revision of the final article; A. V. Korablev: collection and analysis of data, editing the final text.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.



Особенности дебюта сахарного диабета у детей в Республике Мордовия

Е. С. Самошкина^{1-2*}, Л. Ю. Мухина¹⁻², К. Н. Чигинева¹,
Н. В. Ахтиманова¹, А. В. Оськина¹

¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (г. Саранск, Россия)

²ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница»
(г. Саранск, Россия)

*esamoshkina@yandex.ru

Введение. Сахарный диабет 1 типа (СД1), дебютируя в раннем возрасте, является причиной ранней инвалидизации и высокой смертности людей трудоспособного возраста. Отмечается повышение уровня заболеваемости СД1 во всем мире, с увеличением численности больных в направлении с юга на север и с востока на запад, с максимальным количеством больных в Скандинавских странах. Однако выявленные исключения (например, о. Сардиния) обосновывают необходимость продолжения эпидемиологических исследований, в т. ч. в Российской Федерации, где подробные сведения стали появляться лишь в последние годы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 134 историй болезни детей, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница» в 2005–2014 гг. с впервые выявленным СД. Всем детям было проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование, включавшее суточный мониторинг гликемии, определение ионного состава, концентрацию С-пептида, АТ к GAD, уровень инсулина, гликированного гемоглобина, глюкозурии и кетонурии.

Результаты исследования. Установлено, что длительность течения СД с момента появления первых симптомов до верификации диагноза составила более 3-х недель. Характерно наличие классической клинической картины с преобладанием симптомов дегидратации и энергетической недостаточности, гипергликемии, гипoinsулинемии и повышения уровня антител к компонентам бета-клеток.

Обсуждение и заключения. У детей с СД отмечается позднее обращение за медицинской помощью, несмотря на наличие яркой и специфической клинической картины, что способствует высокой частоте декомпенсированного кетоацидоза у детей в дебюте заболевания. Необходимо повышение информированности медицинских работников и населения для своевременной диагностики СД у детей.

Ключевые слова: сахарный диабет, дети, гликемия, гликозилированный гемоглобин, инсулин, С-пептид, антитела к глутаматдекарбоксилазе

Для цитирования: Особенности дебюта сахарного диабета у детей в Республике Мордовия / Е. С. Самошкина [и др.] // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27, № 3. С. 373–381. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.373-381

Onset of diabetes mellitus in children population in the Republic of Mordovia

Ye. S. Samoshkina^{a-b*}, L. Yu. Mukhina^{a-b}, K. N. Chigineva^b,
N. V. Akhtimanova^a, A. V. Oskina^a

^aNational Research Mordovia State University (Saransk, Russia)

^bChildren's Republican Clinical Hospital (Saransk, Russia)

*esamoshkina@yandex.ru

Introduction. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) in children is a cause of early disability and high mortality in people of working age. There was an increase in incidence of type 1 diabetes worldwide while increasing the number of patients from South to North and from East to West. The maximum number of patients is in the Nordic countries. However, identified exceptions (e.g. Sardinia) justify the need for continuing epidemiological studies in the Russian Federation, where the detailed information has begun to emerge only in recent years.

Materials and Methods. A retrospective analysis of 134 case histories of children with newly diagnosed diabetes in Endocrinological Department of Children's Republican Clinical Hospital during the period from 2005 to 2014 was carried out. All children underwent a comprehensive laboratory and instrumental examination with daily monitoring of blood glucose, determination of ionic composition, concentration of C-peptide, antibody to GAD, insulin levels, glycosylated hemoglobin, and glycosuria ketonuria.

Results. According to the study the duration of diabetes from the onset of the first symptoms to the verification of the diagnosis was more than 3 weeks. A classic clinical picture is characterized with a predominance of symptoms of dehydration and energy deficiency, hyperglycemia, hypoinsulinemia and increase the level of antibodies to components of the beta cells.

Discussion and Conclusions. Despite the presence of a clear and peculiar clinical picture, a late appeal for medical help in children with diabetes mellitus demonstrates that it contributes to the high frequency of decompensated ketoacidosis in children at disease onset. It is necessary to raise the awareness of health professionals and the public for timely diagnosis of diabetes in children.

Keywords: diabetes mellitus, children, glycemia, glycosylated hemoglobin, insulin, C-peptide, glutamic acid decarboxylase antibodies

For citation: Samoshkina Ye. S., Mukhina L. Yu., Chigineva K. N., Akhtimanova N. V., Oskina A. V. Onset of diabetes mellitus in children population in the Republic of Mordovia. *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2017; 27(3):373–381. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.373-381

Введение

Сахарный диабет (СД), дебютируя в раннем возрасте, является причиной ранней инвалидизации и высокой смертности людей трудоспособного возраста [1–3]. Заболеваемость СД типа 1 (СД1) увеличивается во всем мире, при этом распространенность данного заболевания широко варьируется в различных регионах: известно увеличение численности больных в направлении с юга на север и с востока на запад, с максимальным количеством в Скандинавских странах.

Однако выявленные исключения (например, о. Сардиния), обосновывают необходимость продолжения эпидемиологических исследований, в т. ч. в Российской Федерации, где подробные сведения стали появляться лишь в последние годы [4]. Вопрос о предикторах развития осложнений СД у детей остается открытым, выдвигается гипотеза о возможном влиянии характера дебюта диабета на его дальнейшее течение, изучение которой проводится в различных отечественных и зарубежных учреждениях [3; 5].



Исследование региональных особенностей дебюта СД у детей является актуальной научной задачей.

Обзор литературы

Течение СД в детском и подростковом возрасте отличается наибольшей нестабильностью показателей углеводного обмена, что требует разработки и применения у данной категории пациентов наиболее совершенных методов терапии [6–7]. Развитие острых и хронических осложнений СД связано с декомпенсацией углеводного обмена. Как показали российские и зарубежные эпидемиологические исследования, в детском и подростковом возрасте распространенность хронических осложнений СД достаточно высока и составляет в зависимости от степени компенсации метаболических процессов и длительности СД от 5–10 до 40–50 % [4; 8]. Смертность среди детей, больных СД1 колеблется для разных стран от 0 до 0,2 человек на 100 тыс. нас. [8–9]. Причиной смерти 82 % детей явился диабетический кетоацидоз, 8 % – гипогликемия¹⁻². Кетоацидоз чаще всего диагностируется у детей в дебюте СД1, наибольший риск неблагоприятного исхода имеют пациенты в возрасте 1–4 лет³⁻⁴.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 134 историй болезни детей, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница» в период с 2005 до 2014 гг. с впервые выявленным СД. Всем детям было проведено комплексное лабора-

торно-инструментальное обследование, включавшее суточный мониторинг гликемии, определение ионного состава, концентрацию С-пептида, АТ к GAD, уровень инсулина, гликированного гемоглобина, глюкозурии и кетонурии.

Результаты исследования

При оценке данных анамнеза было обнаружено, что первые симптомы СД пациенты или их родители фиксировали в среднем ($M \pm m$) за $3,8 \pm 0,3$ недель до обращения в медицинское учреждение. Одиннадцать пациентов обратились за медицинской помощью позже, чем через 10 недель, а один пациент обратился к врачу через 24 недели от появления первых симптомов.

При анализе жалоб было выявлено, что чаще всего в дебюте СД отмечалось наличие 4 и 6 симптомов (43 % и 18 % соответственно). Отсутствие симптоматики было выявлено у 4 детей; у них повышение уровня гликемии было выявлено случайно, при проведении профилактических осмотров (рис. 1).

У большинства пациентов отмечались классические симптомы СД – полиурия и полидипсия (90,3 % и 91 %), несколько реже регистрировалось снижение аппетита и слабость (85 % и 78,3 %).

В состоянии декомпенсированного кетоацидоза поступило 84,3 % детей; 5 пациентов были доставлены в состоянии гипергликемической кетоацидотической комы I стадии, у 12 % больных при поступлении кетоз не был зарегистрирован.

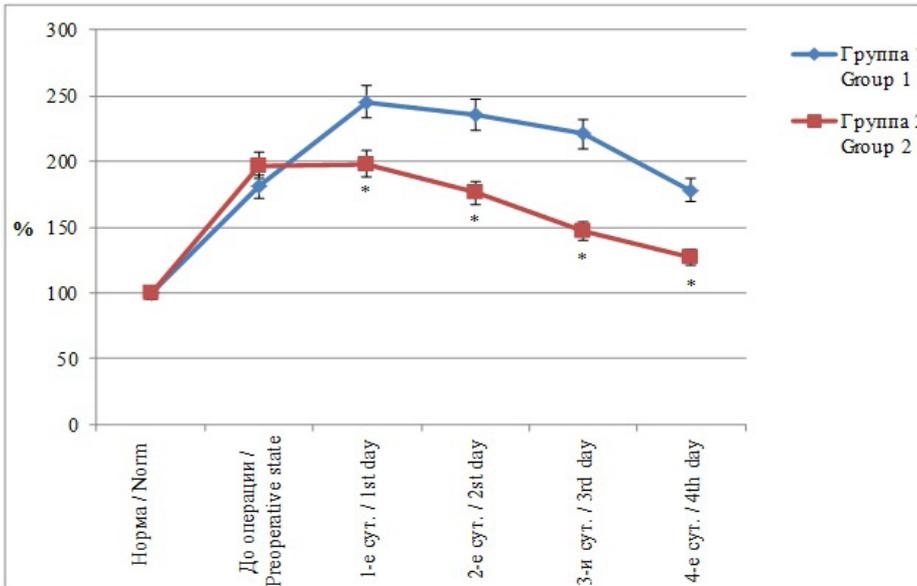
В большинстве случаев отмечался умеренно выраженный (43 %) и выраженный (39 %) кетоацидоз; у 7 детей (5,2 %) кетоацидоз был слабым.

¹ Прогнозирование и профилактика сахарного диабета в детском возрасте : метод. рекомендации / Под ред. И. И. Дедова [и др.]. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 53 с.

² Дедов И. И., Шестакова М. В. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». М., 2012. 144 с.

³ Дедов И. И., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 160.

⁴ Сахарный диабет у детей и подростков : консенсус ISPAD по клинической практике : 2014 год / Пер. с англ. ; под ред. В. А. Петерковой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 656 с.

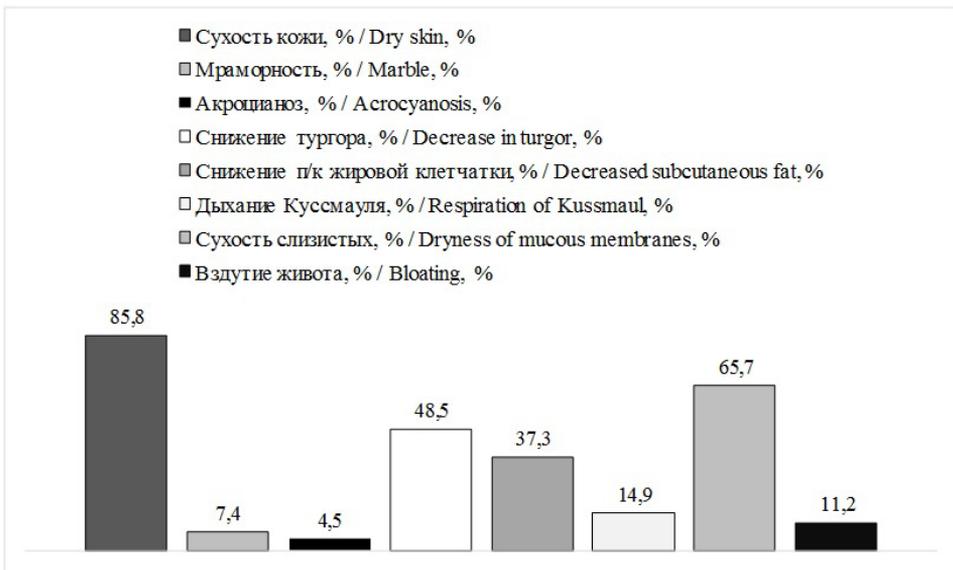


Р и с. 1. Жалобы при поступлении в стационар
F i g. 1. Complaints at admission to hospital

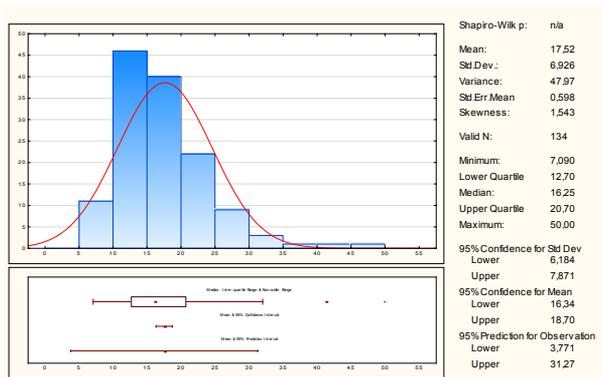
При поступлении чаще всего выявлялись признаки дегидратации и энергетического дефицита (рис. 2).

На момент выявления сахарного диабета уровень гликемии составил

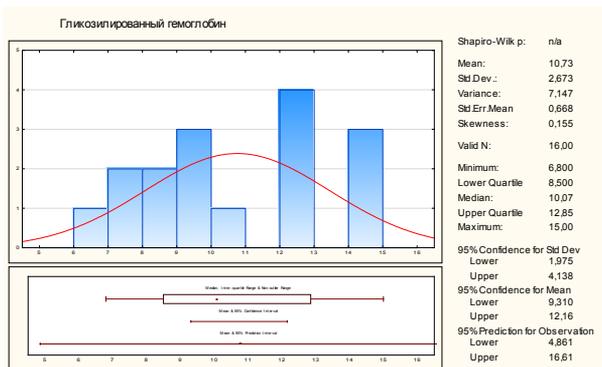
$17,3 \pm 0,6$ ммоль/л (от 7,1 ммоль/л до 50 ммоль/л). Уровень гликозилированного гемоглобина составил $10,71 \pm 0,66$ %, что свидетельствует о длительном течении доклинической стадии СД (рис. 3).



Р и с. 2. Характеристика симптоматики при поступлении в стационар
F i g. 2. Characteristic of symptoms at admission to hospital



A



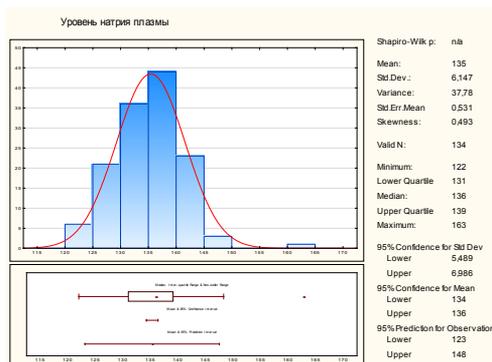
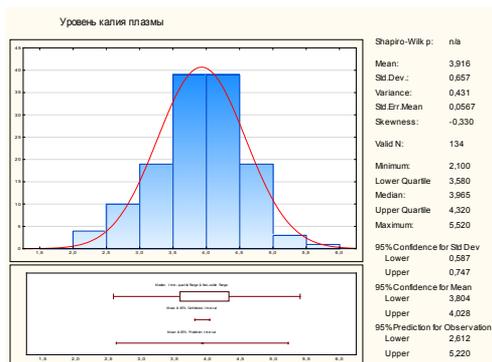
Б

Р и с. 3. Гликемия (А) и уровень гликозилированного гемоглобина (Б) на момент установления диагноза

Fig. 3. Blood glucose (A) and glycated hemoglobin (B) at the time of diagnosis

Изменения электролитного состава часто наблюдаются при СД. Чаше всего это выражается в наличии гипонатриемии. У обследованных пациентов средние значения калия плазмы

крови составили $3,9 \pm 0,06$ ммоль/л (от 2,1 ммоль/л до 5,5 ммоль/л). Натрий плазмы в среднем составил $135 \pm 0,05$ ммоль/л (от 122 ммоль/л до 163 ммоль/л) (рис. 4).

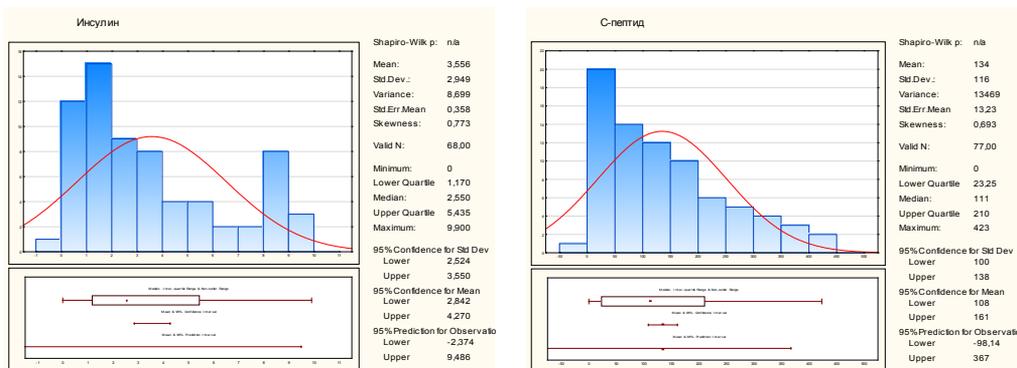


Р и с. 4. Уровень электролитов плазмы при поступлении в стационар

Fig. 4. The level of plasma electrolytes at admission to the hospital

Уровень инсулина в плазме крови в среднем составил 3,56 мкЕД/мл (от 0 мкЕД/мл до 25,4 мкЕД/мл, при нижней границе нормы 2 мкЕД/мл). Наличие у половины пациентов уровня инсулина выше минимальных референсных значений объясняется наличи-

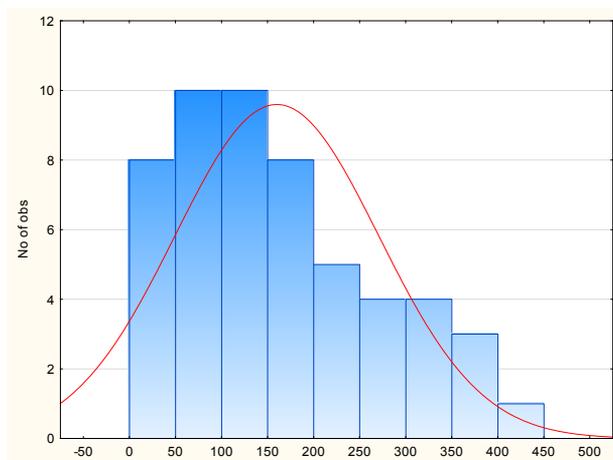
ем остаточной секреции инсулина сохранившимися β-клетками. Уровень С-пептида был снижен практически у всех пациентов, в среднем он составил $134,5 \pm 7,5$ мкЕД/мл, при нижней границе референсного интервала 320 мкЕД/мл (рис. 5).



Р и с. 5. Уровень инсулина и С-пептида на момент постановки диагноза
 F i g. 5. The level of insulin and C-peptide at the time of diagnosis

Также было проведено исследование уровня антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), которая расположена в мембране бета-клеток. Увеличение

количества антител является подтверждением иммунного генеза СД1. У всех детей отмечалось повышение уровня антител к GAD (рис. 6).



Р и с. 6. Уровень антител к GAD у детей в дебюте сахарного диабета
 F i g. 6. The level of antibodies to GAD in children at the onset of diabetes



Все дети с момента установления диагноза получали инсулинотерапию препаратами аналогов инсулина ультракороткого действия. Среднесуточная доза инсулина составила $0,9 \pm 0,03$ ЕД/кг. Инфузионную терапию в режиме регидратации получали 91 % пациентов, препараты калия хлорида назначались 89 % детей, 73 % пациентов получали антиацидотическую терапию. Средняя продолжительность госпитализации составила $26,3 \pm 0,23$ сут.

Обсуждение и заключения

У детей с СД отмечается позднее обращение за медицинской помощью (в среднем через 3,8 недель от появления первых симптомов диабета),

несмотря на наличие яркой и специфической клинической картины (дегидратация и признаки энергетической недостаточности), что способствует высокой частоте декомпенсированного кетоацидоза в дебюте заболевания. Повышение гликозилированного гемоглобина свидетельствует о длительном нарушении углеводного обмена. Наличие серьезных нарушений метаболических процессов и отложенное обращение за специализированной помощью потребовало длительного пребывания в стационаре. Необходима разработка комплекса мероприятий для повышения информированности медицинских работников и населения в целях своевременной диагностики СД у детей.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации / Ю. И. Сунцов [и др.] // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 15–18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/epidemiologiya-saharnogo-diabeta-i-prognoz-ego-rasprostranennosti-v-rossiyskoj-federatsii>
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. 2015. № 3. С. 5–23. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/gosudarstvennyy-registr-saharnogo-diabeta-v-rossiyskoj-federatsii-status-2014-g-i-perspektivy-razvitiya>
3. Ширяева Т. Ю., Андрианова Е. В., Сунцов Ю. И. Динамика основных эпидемиологических показателей сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2013. № 3. С. 21–29. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20365827>
4. Дедов И. И., Петеркова В. А., Кураева Т. Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // Фарматека. 2010. № 3 (197). С. 7–14. URL: <https://www.pharmateca.ru/ru/archive/edition/1187>
5. Margeisdottir H. D., Larsen J. R., Kummernes S. J. The establishment of a new national network leads to quality improvement in childhood diabetes: implementation of the ISPAD Guidelines // *Pediatr. Diabetes*. 2010. Vol. 11. P. 88–89. DOI:10.1111/j.1399-5448.2009.00542
6. Direct costs of care in germany for children and adolescents with diabetes mellitus in the early course after onset / A. Icks [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2004. Vol. 17, № 11. P. 1551–1559.
7. Characteristics of California children with single versus multiple diabetic ketoacidosis hospitalizations (1998–2000) / A. Smaldone [et al.] // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. P. 2082–2084.
8. Клинический полиморфизм сахарного диабета 1-го типа в детском возрасте – первое исследование в России / И. А. Еремина [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2015. Т. 61, № 6. С. 10–16. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25505815>
9. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, № 1. С. 13–41. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29116828>
10. Прогнозирование и профилактика сахарного диабета в детском возрасте : метод. рекомендации / Под ред. И. И. Дедова [и др.]. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 53 с.

11. Дедов И. И., Шестакова М. В. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». М., 2012. 144 с.
12. Ширяева Т. Ю., Андрианова Е. А., Сунцов Ю. И. Динамика основных эпидемиологических показателей сахарного диабета 1 типа у детей в российской федерации // Сахарный диабет. 2013. № 3. С. 21–29.
13. Дедов И. И., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 160.
14. Сахарный диабет у детей и подростков : консенсус ISPAD по клинической практике : 2014 год / Пер. с англ. ; под ред. В. А. Петерковой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 656 с.

Поступила 21.06.2017; принята к публикации 14.07.2017; опубликована онлайн 29.09.2017

Об авторах:

Самошкина Елена Семеновна, доцент кафедры педиатрии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8192-7902>**, esamoshkina@yandex.ru

Мухина Лариса Юрьевна, доцент кафедры педиатрии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2033-6869>**, aOk@list.ru

Чигинева Кира Николаевна, аспирантка кафедры педиатрии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8723-8390>**, kira.chigineva@gmail.com

Ахтиманова Наталья Вячеславовна, студентка Медицинского института, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7230-1596>**, akhتمانova.nata@mail.ru

Оськина Анастасия Валерьевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3135-3960>**, chairped@yandex.ru

Вклад соавторов:

Е. С. Самошкина: научное руководство, определение замысла и методологии статьи, критический анализ и доработка текста; Л. Ю. Мухина: определение замысла и методологии статьи; К. Н. Чигинева: сбор литературных данных и доказательств и их формализованный анализ, курирование данных; Н. В. Ахтиманова: сбор литературных данных на иностранных языках и их анализ, курирование данных; А. В. Оськина: сбор литературных данных, подготовка первоначального варианта текста статьи, компьютерная работа с текстом.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

REFERENCES

1. Suntsov Yu. I., Bolotskaya L. L., Maslova O. V., Kazakov I. V. Epidemiology of diabetes mellitus and prognosis of its prevalence in the Russian Federation. *Sakharnyy diabet = Diabetes*. 2011; 1:15–18. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/epidemiologiya-saharnogo-diabeta-i-prognoz-ego-rasprostranennosti-v-rossiyskoy-federatsii> (In Russ.)
2. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. State register of diabetes mellitus in the Russian Federation: status 2014 and prospects. *Sakharnyy diabet = Diabetes*. 2015; 18(3):5–22. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25101478> (In Russ.)



3. Shiryayeva T. Yu., Andrianova E. A., Suntsov Y. I. Dynamics of the main epidemiological indicators of diabetes type 1 in children in the Russian Federation. *Sakharnyy diabet = Diabetes*. 2013; 3:21–29. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20365827> (In Russ.)

4. Dedov I. I., Peterkova V. A., Kuraeva T. L. Russian consensus on treatment of diabetes in children and adolescents. *Farmateka = Pharmacy*. 2010. 3(197):7–14. Available at: <https://www.pharmateca.ru/ru/archive/edition/1187> (In Russ.)

5. Margeirsdottir H. D., Larsen J. R., Kummernes S. J. The establishment of a new national network leads to quality improvement in childhood diabetes: implementation of the ISPAD Guidelines. *Pediatr Diabetes*. 2010; 11:88–95. DOI:10.1111/j.1399-5448.2009.00542

6. Icks A., Rosenbauer J., Rathmann W., Haastert B., Gandjour A., Giani G. Direct costs of care in Germany for children and adolescents with diabetes mellitus in the early course after onset. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004; 17(11):1551–1559. PMID:15570993

7. Smaldone A., Honig J., Stone P. W., Arons R., Weinger K. Characteristics of California children with single versus multiple diabetic ketoacidosis hospitalizations (1998–2000). *Diabetes Care*. 2005; 28:2082–2084.

8. Eremina I. A., Kuraeva T. L., Zilberman L. I., Mayorov A. Yu., Clinical polymorphism type 1 diabetes in children – the first study in Russia. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2015; 61(6):10–16. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25505815> (In Russ.)

9. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: the clinical-statistical analysis according to the Federal diabetes registry. *Sakharnyy diabet = Diabetes*. 2017; 20(1):13–41. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29116828> (In Russ.)

10. Shiryayeva T. Yu., Andrianova E. A., Suntsov Y. I. Dynamics of the main epidemiological indicators of diabetes type 1 in children in the Russian Federation. *Sakharnyy diabet = Diabetes*. 2013; 3:21–29 (In Russ.)

Submitted 21.06.2017; revised 14.07.2017; published online 29.09.2017

About the authors:

Yelena S. Samoshkina, Associate Professor of Chair of Pediatrics, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Ph.D. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8192-7902>**, esamoshkina@yandex.ru

Larisa Yu. Mukhina, Associate Professor of Chair of Pediatrics, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Ph.D. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2033-6869>**, aok@list.ru

Kira N. Chigineva, Clinical Resident of Chair of Pediatrics, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8723-8390>**, kira.chigineva@gmail.com

Natalia V. Ahtimanova, Student of the Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7230-1596>**, akhtimanova.nata@mail.ru

Anastasia V. Oskina, Clinical Resident of Chair of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3135-3960>**, chairped@yandex.ru

Contribution of the co-authors:

Ye. S. Samoshkina: scientific supervision, developing the concept and methods of the study, critical review and revision of the final text; L. Yu. Mukhina: developing the concept and methods of the study, collecting, reviewing and analyzing the relevant data; K. N. Chigineva: collecting, the relevant data, formal analysis and data processing; N. V. Ahtimanova: reviewing the relevant literature, data processing; A. V. Oskina: reviewing the relevant literature, writing the draft, computer text processing.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.



Дисфункции щитовидной железы, индуцированные приемом амиодарона, у детей

Л. А. Балыкова¹, Е. С. Самошкина^{1-2*}, С. А. Ивянский¹,
Е. Ю. Акашкина¹, Е. Ю. Максимова¹, Н. В. Чекнайкина¹,
А. С. Моторкина¹

¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (г. Саранск, Россия)

²ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница»
(г. Саранск, Россия)

*esamoshkina@yandex.ru

Введение. На протяжении ряда лет продолжает оставаться актуальной тема выбора эффективной и безопасной антиаритмической терапии у детей и подростков. Сложность выбора терапевтической тактики во многом обусловлена не только разнообразием механизмов формирования аритмий, но и широтой побочных эффектов препаратов.

Материалы и методы. Проанализировано состояние тиреоидной системы у 45 детей (20 девочек, 25 мальчиков), страдающих нарушениями ритма на фоне или в течении года после окончания лечения амиодароном. Средний возраст обследуемых составил $8,26 \pm 0,9$ лет. Всем детям проводилось комплексное клиничко-инструментальное обследование, включавшее оценку гормонального профиля (тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3), тиреотропный гормон (ТТГ), антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину (АТ к ТПО и ТГ)), ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, стандартную электрокардиографию покоя (ЭКГ) и холтеровское мониторирование (ХМ) до начала, через 3, 6 и 12 мес. терапии.

Результаты исследования. Установлено, что назначение амиодарона сопровождалось изменением уровня тиреоидных гормонов, но в большинстве случаев в пределах нормальных значений. Тиреопатии (чаще субклинические) были диагностированы у 3 пациентов. В 4,4 % случаев выявлен гипотиреоз; в 2,2 % – тиреотоксикоз. *Обсуждение и заключения.* Было показано, что прием препарата приводил к изменениям размеров щитовидной железы, однако достаточно редко сопровождался нарушением ее функции.

Ключевые слова: амиодарон, гипотиреоз, тиреотоксикоз, дети, дисфункция щитовидной железы

Для цитирования: Балыкова Л. А., Самошкина Е. С., Ивянский С. А., Акашкина Е. Ю., Максимова Е. Ю., Чекнайкина Н. В., Моторкина А. С. Дисфункции щитовидной железы, индуцированные приемом амиодарона, у детей // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27, № 3. С. 382–396. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.382-396



Amiodarone-induced secondary thyroid dysfunctions in children

L. A. Balykova^a, Ye. S. Samoshkina^{a-b*}, S. A. Ivyanskiy^a,
Ye. Yu. Akashkina^a, Ye. Yu. Maksimova^a, N. V. Cheknaykina^a,
A. S. Motorkina^a

^aNational Research Mordovia State University (Saransk, Russia)

^bChildren's Republican Clinical Hospital (Saransk, Russia)

*esamoshkina@yandex.ru

Introduction. The choice of effective and safe antiarrhythmic therapy for children and adolescents is relevant issue for public health. The difficulty in choosing therapeutic tactics is caused by the variety of formation of arrhythmias and the side effects of drugs.

Materials and Methods. The condition of thyroid system in 45 children (20 girls, 25 boys) suffering from disturbances of a rhythm within a year after the end of treatment by Amiodaronum is analyzed. The average age of the surveyed patients was $8,26 \pm 0,9$ years. A comprehensive examination including an assessment of a hormonal profile (a thyroxin (T4), triiodothyronine (T3), thyrotrophic hormone (TTG), antibodies to a thyroid peroxidase and a thyreoglobulin (AT to TPO and TG)), ultrasound examination (US) of a thyroid gland, a standard electrocardiography at rest (ECG) and the Holter monitoring (HM) before, in 3, 6 and 12 months of therapy was conducted.

Results. It has been established that prescription of Amiodarone was followed by changes in the level the thyroid's hormones, but in most cases within normal values. Thyroidopathy (subclinical) are more often were diagnosed for three patients. In 4.4 % of cases the hypothyroid and in 2.2 % of cases the thyrotoxicosis were detected.

Discussion and Conclusions. It was shown that reception of medicine resulted in changes the sizes of a thyroid gland, but rarely followed by violations of functions.

Keywords: amiodarone, hypothyrosis, thyrotoxicosis, children, thyroid dysfunction

For citation: Balykova L. A., Samoshkina Ye. S., Ivyanskiy S. A., Akashkina Ye. Yu., Maksimova Ye. Yu., Cheknaykina N. V., Motorkina A. S. Amiodarone-induced secondary thyroid dysfunctions in children. *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2017; 27(3):382–396. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.382-396

Введение

Нарушения ритма сердца продолжают оставаться одной из наиболее актуальных проблем детской кардиологии. Это объясняется многообразием клинических форм аритмий, отсутствием единого понимания механизмов их возникновения и, следовательно, общепринятых методов лечения [1–3]. Ранний дебют заболевания (вследствие генетически обусловленных причин), склонность к хроническому прогрессирующему течению и нередкое развитие жизнеугрожаемых осложнений диктуют необходимость разработки максимально эффективных и безопасных для педиатрических пациентов методов

лечения, которые, несмотря на сходство многих подходов, отличаются от постулатов, принятых в терапевтической практике [4–6].

Одним из антиаритмических препаратов, наиболее востребованных в детской кардиологии, является амиодарон, который зарекомендовал себя препаратом первой линии для лечения различных вариантов острых и хронических тахиаритмий как у детей, так и у взрослых ввиду высокой эффективности и умеренно выраженных побочных реакций [4–8]. Большинство из них (фотосенсибилизация, изменение цвета кожи, повышение активности трансаминаз, периферические нейропатии,

мышечная слабость, тремор, атаксия, нарушения зрения, интерстициальные пневмонии, тромбофлебиты) обратимы и исчезают при уменьшении дозы или после отмены препарата [9–10]. Реальную клиническую проблему представляют амиодарон-индуцированные изменения тиреоидной системы (обусловленные в основном содержанием в препарате органического йода, оказывающего выраженное влияние на баланс тиреоидных гормонов), которые, по данным разных авторов, выявляются у 14–45 % больных [11–13]. Причем, учитывая длительный период полувыведения амиодарона и его активного метаболита – дизэтиламиодарона (от 2 нед. до 3 мес.), побочные эффекты могут развиваться в отдаленные сроки после лечения [14].

Амиодарон уменьшает конверсию тироксина в трийодтиронин путем подавления активности 5-дейодиназы [15]. Амиодарон и его активный метаболит ДЭА вследствие схожести строения с молекулой трийодтиронина нарушают транспорт тиреоидных гормонов через плазматическую мембрану и связывание с рецепторами, причем действие ДЭА зависит от его концентрации в различных тканях: при низкой концентрации он выступает как агонист трийодтиронина, при высоких – как антагонист [16]. Кроме вышеописанных эффектов, амиодарон и особенно его метаболит ДЭА оказывают цитотоксическое действие на щитовидную железу, вызывая лизис тиреоцитов, а также нетиреоидной ткани, усиливаемый содержанием йода в молекуле [17–18].

Обзор литературы

Вопрос о влиянии амиодарона на течение аутоиммунных процессов в щитовидной железе является дискуссионным [19]. Выделяют следующие клинические формы тиреопатий, ассоциированных с приемом амиодарона: амиодарон-индуцированный гипотиреоз и амиодарон-индуцированный ти-

реотоксикоз. Поступление йода, содержащегося в амиодароне, вызывает подавление образования гормонов щитовидной железы (эффект Wolff-Chaikoff) и развитие гипотиреоза [20] с типичными клиническими проявлениями. Частота зоба у пациентов с амиодарон-индуцированным гипотиреозом составляет около 20 % при отсутствии дефицита йода в регионе [21–22].

Однако большую клиническую значимость, безусловно, имеет амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз [23]. Выделяют 2 типа заболевания [24]:

1. Амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз I типа, который, как правило, развивается у лиц с исходной патологией щитовидной железы. Йод, высвобождаемый из препарата (при средней дозе амиодарона ежедневно высвобождается количество йода, превышающее суточную потребность в данном микроэлементе в десятки-сотни раз) приводит к повышению синтеза тиреоидных гормонов в существующих зонах автономии в железе.

2. Амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз II типа, описанный у пациентов без предшествующих/сопутствующих заболеваний щитовидной железы и связанный с развитием деструктивных процессов в железе с выходом ранее синтезированных гормонов в кровоток, под действием самого амиодарона, а не только йода.

Вопрос о влиянии амиодарона на щитовидную железу у детей в медицинской литературе обсуждается крайне редко, несмотря на довольно длительный опыт применения данного антиаритмика в детской кардиологии.

Цель исследования – оценка состояния щитовидной железы и вероятности развития вторичных тиреопатий на фоне лечения амиодароном у детей.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница» (г. Саранск) с одобрения Локального этичес-



ского комитета при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» за период с 2015 по 2017 гг. Было получено информированное согласие пациентов и/или их родителей. Проанализирован тиреоидный статус 45 детей (20 девочек, 25 мальчиков; средний возраст – $8,26 \pm 0,9$ лет) с нарушениями ритма сердца, на фоне или в течение 1 года после окончания лечения амиодароном. Препарат назначали в нагрузочной дозе 10–15 (детям раннего возраста – до 20) мг/кг/сут. в 3 приема в течение 5–10 дней с последующим снижением дозы и переходом на поддерживающую – 5–7 мг/кг/сут. в 2 приема 5 дней в неделю.

Критерии включения в исследование: возраст от 1 до 18 лет, наличие нарушений ритма сердца, требующих антиаритмической терапии амиодароном, продолжительность лечения амиодароном не менее 3 недель. Критерии невключения: клинически значимая патология щитовидной железы, требующая лечения тироксином или тиреостатиками до назначения амиодарона, нежелание родителей и/или детей выполнять процедуры исследования, прием дополнительно антиаритмических средств, сердечных гликозидов, противосудорожных и других препаратов, влияющих на кинетику амиодарона.

Из исследования исключались пациенты с клинически значимыми побочными эффектами (нарушениями АВ проводимости, дисфункцией синусового узла, нарушением функции печени, неврологическими и другими расстройствами), вынудившими прекратить дальнейшую терапию амиодароном. Всем детям проводилось комплексное клиничко-инструментальное обследование, включавшее оценку гормонального профиля (свободный тироксин (Т₄св), общий трийодтиронин (Т₃), тиреотропный гормон (ТТГ), антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину (АТ к ТПО и ТГ)), ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, стандартную

электрокардиографию покоя (ЭКГ) и холтеровское мониторирование (ХМ) до начала, через 3, 6 и 12 мес. терапии.

Наиболее часто показанием к назначению амиодарона в исследуемой группе пациентов была желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Lown (46,7 %), реже – частая политопная, полиморфная, а также парная и групповая наджелудочковая экстрасистолия (11,1 %), WPW синдром с нарушением ритма типа пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (6,7 %), непароксизмальная наджелудочковая тахикардия (20 %), трепетание/фибрилляция предсердий (6,7 %) и желудочковая тахикардия (8,8 %). У каждого третьего ребенка нарушения ритма приводили к развитию дисфункции миокарда, потребовавшей назначения антиаритмической терапии.

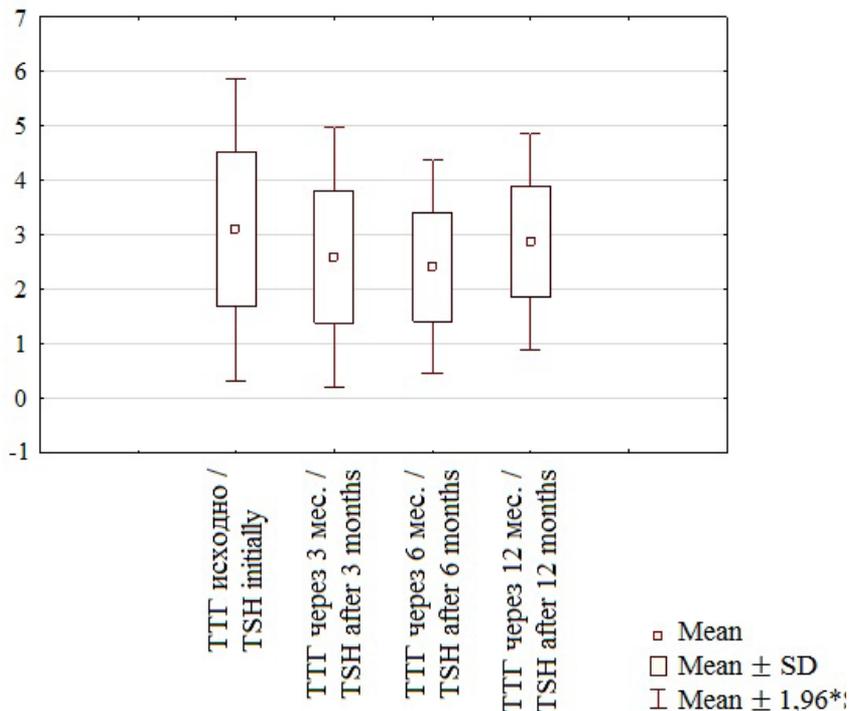
Статистическая обработка результатов проводилась общепринятыми методами вариационной статистики (оценивали средние значения и ошибку средней, количественные величины сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок, качественные показатели – с помощью критерия χ^2). Вероятность различий полученных результатов определяли на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Средняя длительность приема амиодарона составила $7,4 \pm 2,72$ месяцев, средняя суточная доза в период поддерживающей терапии варьировалась от 150 до 337,5 мг (в среднем – $283 \pm 27,3$ мг). Эффективность антиаритмика достигала 57–83 % в зависимости от варианта аритмии. К 3 мес. лечение амиодароном продолжили 37 детей, к 6 мес. – 30 детей, а к 1 году – 14 из 45 (31,1 %). Препарат был отменен либо по причине достижения полного антиаритмического эффекта (33,3 %), либо вследствие неэффективности (20 %), либо пациентом (родителями) самостоятельно (11,1 %), либо вследствие развития побочных эффектов (4,4 %).

При анализе уровня ТТГ в среднем по группе в процессе терапии амиодароном было выявлено снижение на

0,5 мкМЕ/мл от исходного уровня к 3 мес. ($p < 0,001$) и на 0,68 мкМЕ/мл – к 6 мес. терапии ($p < 0,001$).



Р и с. 1. Уровень ТТГ на разных сроках лечения

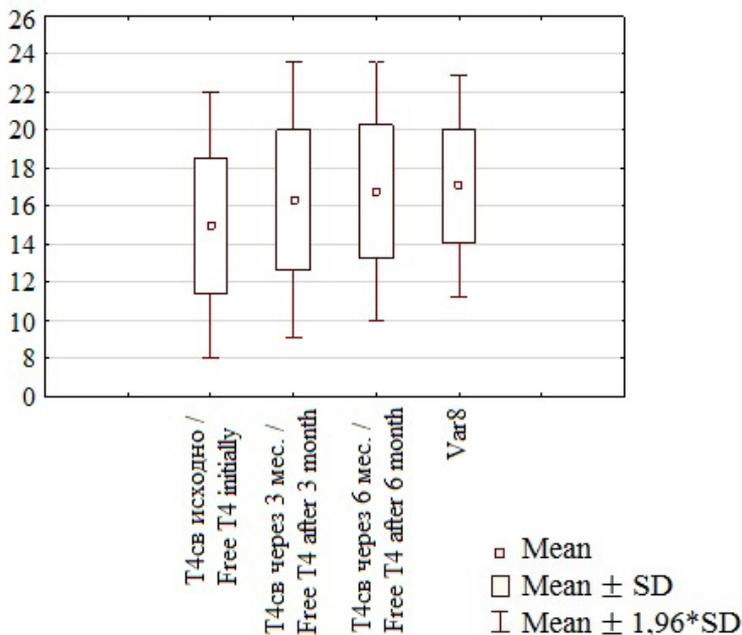
F i g. 1 TTG level on different terms of treatment

К концу года содержание ТТГ мало отличалось от исходного уровня. Важно, что к этому времени терапию продолжили лишь 11 пациентов. Однако несмотря на то, что у основной массы больных происходило снижение содержания ТТГ, у 7 детей (15,6 %) на 3–6 мес. лечения отмечено повышение уровня гормона относительно исходных значений, причем у 3 – значительное (на 2,3–3,1 мкМЕ/мл). Следует отметить, что концентрация ТТГ превышала пределы референсных значений у 2 детей и была на нижней границе нормы у 1 ребенка.

В процессе исследования уровня свободного тироксина было выявлено

повышение показателя в общей группе на 1,33 пмоль/л через 3 мес. ($p = 0,013$), 1,8 пмоль/л через 6 мес. ($p = 0,002$) и на 2,1 пмоль/л – к 1 году ($p = 0,06$), но только у 1 пациента содержание гормона на фоне лечения амиодароном выходило за пределы референсных значений (рис. 1).

У 8 детей (17,7 %), при индивидуальном анализе, напротив, отмечено снижение этого показателя в течение наблюдения (у 2 – значительное), что может свидетельствовать о снижении сывороточного депо тиреоидных гормонов и вероятном нарушении реакции на стрессовые факторы в виде нарушения механизма отрицательной обратной связи (рис. 2).



Р и с. 2. Уровень свободного тироксина в процессе лечения
 Fig. 2. Level of a free thyroxine in the course of treatment

При анализе уровня общего трийодтиронина (Т3) выявлено незначительное снижение показателя в общей группе на 0,08–0,10 нмоль/л ($p > 0,05$) в течение года от начала лечения амиодароном. У 4 детей отмечено повышение этого показателя, но только у одного – существенное. При исследовании динамики свободного Т3 в процессе терапии амиодароном в среднем по группе было отмечено повышение его уровня на 0,18 нмоль/л к 3 мес., на 0,21 нмоль/л – к 6 мес. и 0,2 нмоль/л – к 1 году наблюдения ($p < 0,05$), хотя все изменения происходили в рамках допустимых колебаний. У 4 детей было выявлено некоторое снижение этого показателя относительно исходных значений в пределах возрастной нормы в первые полгода от начала терапии амиодароном. Незначительно снижение (пограничный уровень) общего Т3 и/или свободного Т4 в сочетании

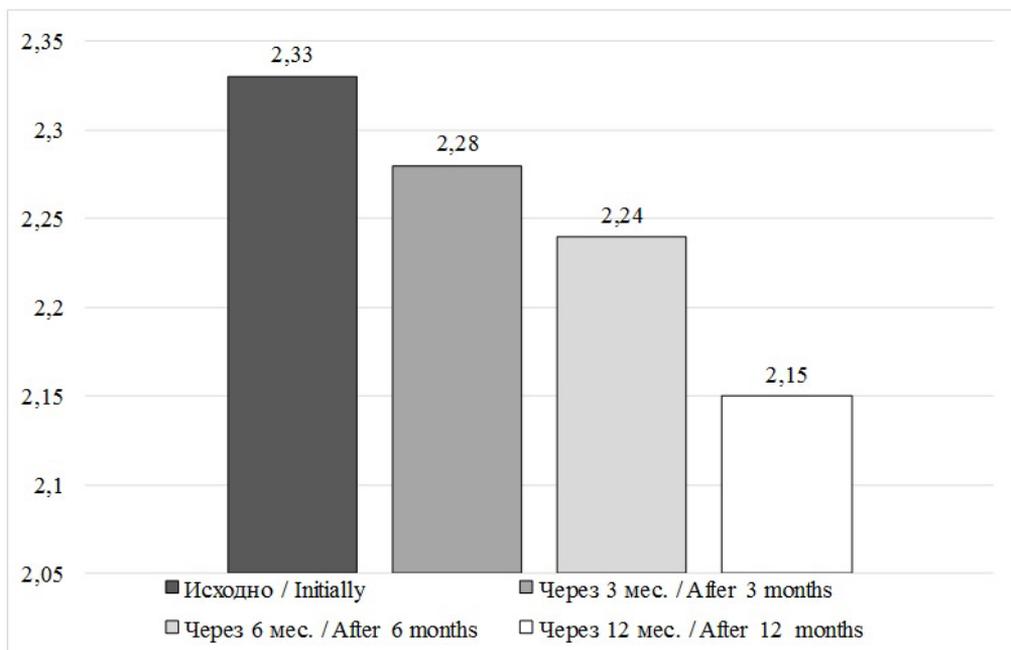
с повышением содержания ТТГ у 2 детей говорит о развитии у них гипотиреоза. Напротив, повышение концентрации тиреоидных гормонов у 1 ребенка дало основание заподозрить у него амиодарон-индуцированную гиперфункцию щитовидной железы (рис. 3).

Поскольку амиодароновая тиреопатия может выступать в качестве триггера аутоиммунного тиреоидита, нами были проанализированы показатели, характеризующие аутоиммунные процессы в щитовидной железе. Так, в процессе наблюдения было отмечено повышение уровня АТ к ТГ в среднем по группе на 0,12 ЕД/мл, в пределах референсных значений. При анализе уровня АТ к ТПО в целом по группе было выявлено их снижение на 0,36 ЕД/мл; у 3 детей отмечено повышение, у 1 ребенка данный показатель был несколько выше нормальных значений (с параллельным повышением уровня Т3

и Т4), что дало основание заподозрить у ребенка тиреотоксикоз II типа.

При изучении влияния длительности приема и дозы амиодарона на уро-

вень гормонов тиреоидной системы и антител к структурным элементам щитовидной железы корреляционных связей не выявлено.



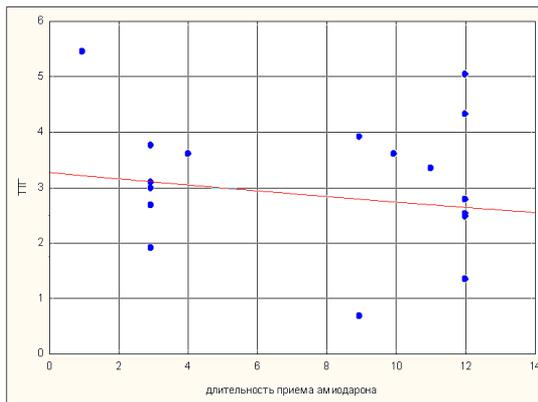
Р и с. 3. Уровень общего Т3 в процессе лечения
F i g. 3. Level of the general T3 in the course of treatment

По данным УЗИ щитовидной железы в обследуемой группе установлено, что спустя год от начала терапии у 83,3 % детей объем щитовидной железы увеличился на 1,33 мл ($p = 0,04$), а у 16,7 % детей отмечалось его снижение. При этом средние размеры щитовидной железы на фоне и после лечения амиодароном превышали верхнюю границу нормы на 22,5 %.

Таким образом, несмотря на индивидуальные колебания уровня гормонов и увеличение объема щитовидной железы у большинства пациентов, принявших участие в исследовании, клинически значимые тиреопатии развились у 3 из 45 детей: у 2 детей (4,4 %) – гипотиреоз; у 1 – аутоиммунный тиреотоксикоз (2,2 %).

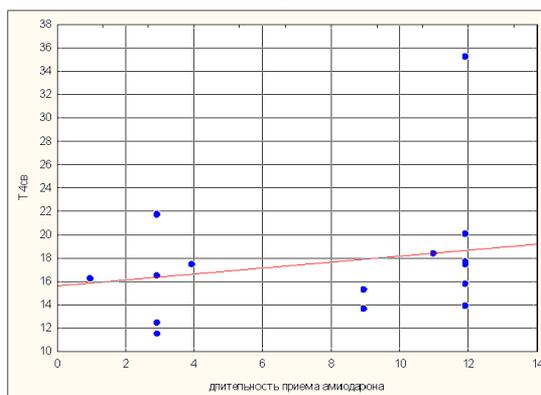
Обсуждение и заключения

Синтезированный как потенциальное антиангинальное средство, амиодарон в настоящее время является одним из самых эффективных и востребованных антиаритмиков, в т. ч. в педиатрии. В современном мире при необходимости назначения антиаритмической терапии свой выбор в пользу амиодарона делают 24,1 % врачей в США, 34,5 % – в Европе и 73,8 % – в Латинской Америке. В отличие от других антиаритмических препаратов, реальную проблему при использовании амиодарона представляют не кардиальные, а экстракардиальные побочные явления, в частности тиреопатии [26].



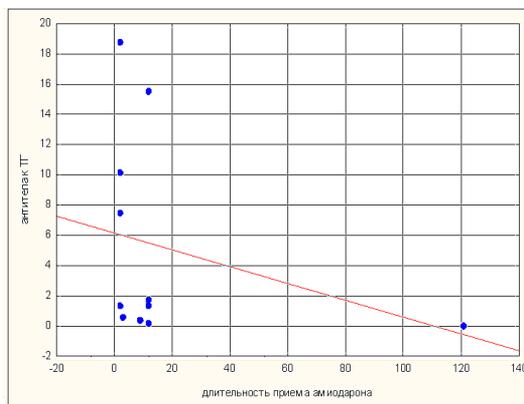
$p = 0,206$

A



$p = 0,224$

B

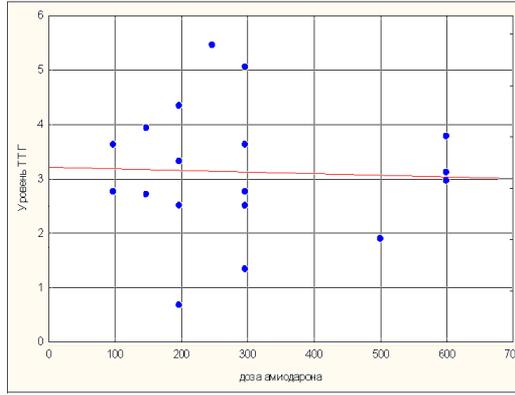


$p = 0,228$

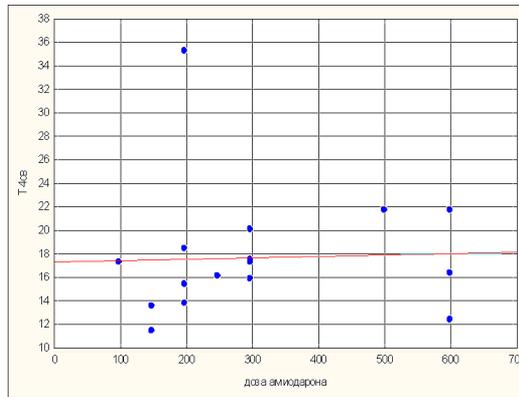
C

Р и с. 4. Корреляционные связи между длительностью приема амиодарона и уровнем ТТГ (А), уровнем Т4св (В) и уровнем антител к ТГ (С)

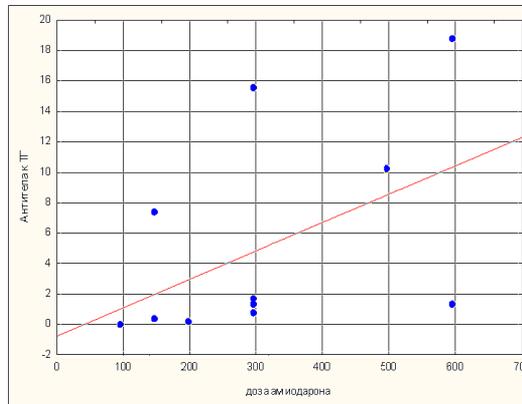
F i g. 4. Correlations between duration an amiodarone intake and the TTG (A) level, the T4sv level (B) and level of antibodies to TG (C)

 $p = -0,035$

А

 $p = -0,263$

В

 $p = -0,247$

С

Р и с. 5. Корреляционные связи между дозой амиодарона и уровнем ТТГ (А), уровнем Т4св (Б) и уровнем антител к ТГ (В)

F i g. 5. Correlations between a dose of an amiodaron and the TТG (A) level, the T4sv level (B) and level of antibodies to TG (C)



При достаточной концентрации в организме за счет содержания йода амиодарон действует как конкурентный ингибитор трийодтиронина, способствуя, как правило, в первые 18 мес. лечения развитию гипотиреоза [4–6]. Частота встречаемости последнего зависит от географического региона, распространенности дефицита йода в популяции, особенностей выборки пациентов и других факторов. Так, частота амиодарон-индуцированного гипотиреоза составляет около 6 % в странах, характеризующихся низким потреблением йода, и около 18 % – при его достаточном потреблении [2]. Риск развития гипотиреоза выше у пожилых людей и женщин, что, вероятно, связано с более высокой распространенностью заболеваний щитовидной железы в этих выборках пациентов [14].

В нашем небольшом исследовании гипотиреоз, индуцированный приемом амиодарона, был диагностирован у 2 девочек (причем у одной – субклинический с пограничным уровнем тиреоидных гормонов), что составило 4,4 % и согласуется с данными научной литературы о невысокой распространенности данного осложнения в регионах, эндемичных по йододефициту [19]. Увеличение объема щитовидной железы на фоне приема амиодарона («зобогенный эффект») у большинства детей не сопровождалось изменением уровня гормонов и не требовало коррекции терапии.

Частота индуцированного амиодароном тиреотоксикоза составляет 2–20 %, причем он может развиваться в любые сроки после начала лечения и даже после прекращения антиаритмической терапии. В отличие от гипотиреоза, он чаще встречается при дефиците йода в популяции (в частности, в Центральной Европе) [2–8]. В нашей работе амиодарон-индуцированный субклини-

ческий тиреотоксикоз (снижение содержания ТТГ и пограничные значения Т4 без глазных симптомов и тахикардии) был выявлен у одного ребенка после прекращения терапии (2,2 %) и сочетался с повышением уровня антитиреоидных антител.

У части пациентов избыток йода, высвобождаемый из амиодарона (до 6 мг свободного йода ежедневно), а также прямой цитотоксический эффект препарата может приводить к индукции или манифестации аутоиммунных изменений в щитовидной железе, хотя у большинства лиц, получающих амиодарон, не отмечается увеличение частоты встречаемости тиреоидных антител [27]. В нашей работе повышенные уровни АТ к ТПО были выявлены у 1 ребенка с пограничным уровнем Т4. По мнению L. Tomisti и соавт., наличие антитиреоидных антител не исключает амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза II типа и требует комплексного подхода к диагностике [28].

В ходе исследования не было выявлено взаимосвязи между дозой, длительностью приема амиодарона и вероятностью развития тиреопатий, что в целом подтверждает факт достаточно высокой толерантности к тиреотоксическому действию амиодарона в детском возрасте.

Таким образом, сделаем следующие основные выводы.

1. У большинства детей, получающих лечение амиодароном, обнаруживается увеличение размеров щитовидной железы, в 6,6 % сочетающееся с нарушением ее функции по типу как гипо- так и гипертиреоза, чаще субклинического характера.

2. Вероятность развития амиодарон-индуцированных тиреопатий у детей не зависит от дозы и длительности приема антиаритмика.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment / S. Benjamins [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* 2017. Vol. 177, no. 1. P. 9–14. DOI: 10.1530/EJE-17-0018
2. **Zosin I, Balaş M.** Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data // *Endokrynol. Pol.* 2012. Vol. 63, no. 1. P. 2–9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22378090>
3. Amiodarone and the thyroid / A. Hybel-Jarobcka [et al.] // *Endokrynol. Pol.* 2015. Vol. 66, no. 2. P. 176–186. DOI: 10.5603/EP.2015.0025
4. **Danzi S., Klein I.** Amiodarone-induced thyroid dysfunction // *J. Intensive Care Med.* 2015. Vol. 30, no. 4. P. 179–185. DOI: 10.1177/0885066613503278
5. Dysfunction of the thyroid gland during amiodarone therapy: a study of 297 cases / A. Czarnywojtek [et al.] // *The Clin. Risk. Manag.* 2016. Vol. 12. P. 505–513. DOI: 10.2147/TCRM.S96606
6. Amiodarone and the thyroid function / T. Jukić [et al.] // *Lijec Vjesn.* 2015. Vol. 137, no. 5-6. P. 181–188. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26380478>
7. Incidence, clinical course, and risk factors of amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japanese adults with congenital heart disease / D. Takeuchi [et al.] // *Circ. J.* 2015. Vol. 79, no. 8. P. 1828-1834. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0042
8. **Barvalia U., Amlani B., Pathak R.** Amiodarone-induced thyrotoxic thyroiditis: a diagnostic and therapeutic challenge // *Case Rep. Med.* 2014. DOI: 10.1155/2014/231651
9. **Балыкова Л. А., Назарова И. С., Тишина А. Н.** Лечение аритмий сердца у детей : лекции для врачей общей практики // *Педиатрия. Практическая медицина.* 2011. Т. 5, № 53. С. 30–37. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-aritmiy-serdtsa-u-detey>
10. Examining the safety of amiodarone / P. Santangeli [et al.] // *Expert. Opin. Drug. Saf.* 2012. Vol. 11. P. 191–214. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22324910>
11. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling / B. Gereben [et al.] // *Endocr. Rev.* 2008. Vol. 29. P. 898–938. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gereben+B%2C+Zavacki+AM%2C+Ribich+S+et+al.+Cellular+and+molecular+basis+of+deiodinase-regulated+thyroid+hormone+signaling.+Endocr+Rev+2008%3B+29%3A+898-938>
12. Desethylamiodarone antagonizes the effect of thyroid hormone at the molecular level / F. Bogazzi [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* 2001. Vol. 145. P. 59–64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11415853>
13. **Eskes S. A., Wiersinga W. M.** Amiodaron eand thyroid // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 23. P. 735–751. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942150>
14. Incidence and pattern of thyroid dysfunction in patients on chronic amiodarone therapy: experience at a Tertiary Care Centre in Oman / H. Farhan [et al.] // *Cardiovascular Medicine Journal.* 2013. Vol. 7. P. 122–126. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Farhan+H.%2C+A.+Albulushi%2C+A.+Taqi%2C+A.+Al-Hashim%2C+K.+Al-Saidi%2C+K.+Al-Rasadi%2C+A.+Al-Mazroui+and+I.+Al-Zakwani>
15. **Piccini J. P., Berger J. S., O'Connor C. M.** Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur. Heart. J.* 2009. Vol. 30, no. 10. P. 1245–1253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Piccini+JP%2C+Berger+JS%2C+O%27Connor+CM>
16. Amiodarone versus lidocaine for pediatric cardiac arrest due to ventricular arrhythmias : a systematic review / M. E. McBride [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 18, no. 2. P. 183–189. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
17. **El-Shmaa N. S., El-Amrousy D., Feky W.** The efficacy of pre-emptive dexmedetomidine versus amiodarone in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia in pediatric cardiac surgery // *Ann. Card. Anaesth.* 2016. Vol. 19, no. 4. P. 614–620. DOI: 10.4103/0971-9784.191564
18. **Kakavand B., Di Sessa T. G.** Unusual amiodarone toxicity in a child // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 13, no. 2. P. 93–95. DOI: 10.5863/1551-6776-13.2.93



19. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases / E. Martino [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1987. Vol. 26, no. 2. P. 227–37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3665117>
20. **Moffett B. S., Salvini J. W., Kim J. J.** Pediatric cardiac intensive care society 2014 consensus statement: pharmacotherapies in cardiac critical care antiarrhythmics // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2016. Vol. 17, no. 3. Suppl 1. P. 49–58. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000620
21. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society / R. L. Page [et al.] // *Circulation.* 2016. Vol. 133, no. 14. P. 506–574. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000311
22. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) / S. G. Priori [et al.] // *Eur. Heart. J.* 2015. Vol. 36, no. 41. P. 2793–2867. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26318695>
23. **Макаров Л. М.** Фармакотерапия нарушений ритма сердца у детей // *Лечащий врач (The Practitioner).* 2000. № 10. С. 48–51. <https://www.lvrach.ru/2000/10/4526400>
24. **Mazzanti A. L., Maragna R., Priori S. G.** Genetic causes of sudden cardiac death in the young // *Curr. Opin. Cardiol.* 2017. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000391
25. **Cardenas G. A., Cabral J. M., Leslie C. A.** Amiodarone-induced thyrotoxicosis: diagnostic and therapeutic strategies // *Clev. Clin. J. Med.* 2003. Vol. 70. P. 624–631. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cardenas+GA%2C+Cabral+J+M%2C+Leslie+C+A>
26. **Голицын С. П.** Амиодарон десятилетия спустя // *Терапевтический архив.* 2011. Т. 83, № 8. С. 25–33. URL: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=245466>
27. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction / S. Ahmed [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2011. Vol. 75, no. 3. P. 388–394. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04087.x
28. The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis / L. Tomisti [et al.] // *J. Endocrinol. Investigation.* 2016. Vol. 39, no. 5. P. 585–591. DOI: 10.1007/s40618-015-0426-0

Поступила 28.06.2017; принята к публикации 24.04.2017; опубликована онлайн 29.09.2017

Об авторах:

Балькова Лариса Александровна, директор Медицинского института, заведующая кафедрой педиатрии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2290-0013>**, larisabalykova@yandex.ru

Самошкина Елена Семёновна, доцент кафедры педиатрии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8192-7902>**, esamoshkina@yandex.ru

Ивянский Станислав Александрович, доцент кафедры педиатрии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0087-4421>**, stivdoctor@yandex.ru

Акашкина Екатерина Юрьевна, ассистентка кафедры педиатрии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5365-5655>**, chairped@yandex.ru

Максимова Елена Юрьевна, клинический ординатор, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6486-1921>**, elena_maksimova_1993@mail.ru



Чекнайкина Наталья Викторовна, клинический ординатор, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5819-3763>**, chairped@yandex.ru

Моторкина Анна Сергеевна, студентка, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5882-3884>**, chairped@yandex.ru

Вклад соавторов:

Л. А. Балыкова: изучение концепции, научное руководство критический анализ и доработка текста; Е. С. Самошкина: формализованный анализ данных подготовка начального текста с последующей доработкой, анализ литературных данных, анализ клинической части работы работы; С. А. Ивянский: верстка, анализ литературных данных, редактирование; Е. Ю. Акашкина, Е. Ю. Максимова, Н. В. Чекнайкина, Моторкина А. С.: верстка, анализ литературных данных.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

REFERENCES

1. Benjamins S., Dullaart R. P. F., Sluiter W. J., Rienstra M., van Gelder I. C., Links T. P. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *Eur J Endocrinol.* 2017 Jul; 177(1):9–14. DOI: 10.1530/EJE-17-0018
2. Zosin I., Balaş M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data. *Endokrynol Pol.* 2012; 63(1):2–9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22378090>
3. Jabrocka-Hybel A., Bednarczuk T., Bartalena L., Pach D., Ruchala M., Kamiński G., et al. Amiodarone and the thyroid. *J Intensive Care Med.* 2015; 66(2):176–186. DOI: 10.5603/EP.2015.0025
4. Danzi S., Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *J Intensive Care Med.* 2015 May; 30(4):179–185. DOI: 10.1177/0885066613503278
5. Czarnywojtek A., Płazińska M. T., Zgorzalewicz-Stachowiak M., Woliński K., Stangierski A., Miechowicz I., et al. Dysfunction of the thyroid gland during amiodarone therapy: a study of 297 cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12:505–513. DOI: 10.2147/TCRM.S96606
6. Jukić T., Punda M., Franceschi M., Staničić J., Granić R., Kusić Z. Amiodarone and the thyroid function. *Lijec Vjesn.* 2015; 137(5-6):181–188. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26380478>
7. Takeuchi D., Honda K., Shinohara T., Inai K., Toyohara K., Nakanishi T. Incidence, clinical course, and risk factors of Amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japanese adults with congenital heart disease. *Circ J.* 2015; 79(8):1828–1834. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0042
8. Barvalia U., Amlani B., Pathak R. Amiodarone-induced thyrotoxic thyroiditis: A diagnostic and therapeutic challenge. *Case Rep Med.* 2014: ID 231651. DOI: 10.1155/2014/231651
9. Balykova L. A., Nazarova I. S., Tishina A. N. Treatment of cardiac arrhythmias in children. *Pediatriya. Prakticheskaya meditsina = Pediatrics. Applied Medicine* 2011; 5(53):30–37. <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-aritmiy-serdtsa-u-detey> (In Russ.)
10. Santangeli P., Di Biase L., Burkhardt J. D., Bai R., Mohanty P., Pump A., et al. Examining the safety of amiodarone. *Expert Opin Drug Saf.* 2012; 11:191–214. DOI: 10.1517/14740338.2012.660915
11. Gereben B., Zavacki A. M., Ribich S., Kim B. W., Huang S. A., Simonides W. S. et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev* 2008; 29(7):898–938. DOI: 10.1210/er.2008-0019
12. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S et al. Desethylamiodarone antagonizes the effect of thyroid hormone at the molecular level. *Eur J Endocrinol.* 2001 Jul; 145(1):59–64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11415853>



13. Eskes S. A., Wiersinga W. M. Amiodaron eand thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec; 23(6):735–751. DOI: 10.1016/j.beem.2009.07.001
14. Farhan H. A., Albulushi A., Taqi A., Al-Hashim K., Al-Saidi K., Al-Rasadi A., et al. Incidence and pattern of thyroid dysfunction in patients on chronic amiodarone therapy: Experience at a tertiary care centre in Oman. *Open Cardiovasc Med J.* 2013; 7:122–126. DOI: 10.2174/1874192401307010122
15. Piccini J. P., Berger J. S., O'Connor C. M. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2009 May; 30(10):1245–1253. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp100
16. McBride M. E., Marino B. S., Webster G., Lopez-Herce J., Ziegler C. P., De Cen A. R., et al. Amiodarone versus Lidocaine for pediatric cardiac arrest due to ventricular arrhythmias: A systematic review. *Pediatr Crit Care Med.* 2017 Feb; 18(2):183–189. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001026
17. El-Shmaa N. S., El-Amrousy D., Feky W. The efficacy of pre-emptive dexmedetomidine versus amiodarone in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia in pediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2016; 19(4):614–620. DOI: 10.4103/0971-9784.191564
18. Kakavand B., Di Sessa T. G. Unusual amiodarone toxicity in a child. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2008; 13(2):93–95. DOI: 10.5863/1551-6776-13.2.93
19. Martino E., Aghini-Lombardi F., Mariotti S., Bartalena L., Lenziardi M., Ceccarelli C., et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987 Feb; 26(2):227–237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3665117>
20. Moffett B. S., Salvin J. W., Kim J. J. Pediatric cardiac intensive Care Society 2014 consensus statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Antiarrhythmics. *Pediatr Crit Care Med.* 2016 Mar; 17(3 Suppl. 1):49–58. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000620
21. Page R. L., Joglar J. A., Caldwell M. A., Calkins H., Conti J. B., Deal B. J. et al. Evidence Review Committee Chair. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2016 Apr 5; 133(14):506–574. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000311
22. Priori S. G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015 Nov; 36(41):2793–2867. DOI: 10.1093/europace/euv319
23. Makarov L. M. [Pharmacotherapy of violations of the heart rhythm in children]. *Lechashchiy vrach = Practitioner.* 2000; 10:48–51. Available at: <https://www.lvrach.ru/2000/10/4526400> (In Russ.)
24. Mazzanti A., Maragna R., Priori S. G. Genetic causes of sudden cardiac death in the young. *Curr Opin Cardiol.* 2017 Mar 6. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000391
25. Cardenas G. A., Cabral J. M., Leslie C. A. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Diagnostic and therapeutic strategies. *Clev Clin J Med.* 2003; 70:624–631. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12882384>
26. Golitsyn S. P. [Amiodaron a decade later]. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2011; 83(8):25–33. Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=245466> (In Russ.)
27. Ahmed S., VanGelder I., Wiesfeld A., Van Veldhuisen D. J., Links T. P. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75(3):388–394. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04087.x
28. Tomisti L., Urbani C., Rossi G., Latrofa F., Sardella C., Manetti L. The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. 2016 May; 39(5):585–591. DOI: 10.1007/s40618-015-0426-0

Submitted 28.06.2017; revised 24.07.2017; published online 29.09.2017

*About the authors:*

Larisa A. Balykova, Director of the Medical Institute, Head of Chair of National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Dr.Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of RAS, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2290-0013>**, larisabalykova@yandex.ru

Elena S. Samoshkina, Associate Professor of Chair of Pediatrics, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Ph.D. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8192-7902>**, esamoshkina@yandex.ru

Stanislav A. Ivyanskiy, Associate Professor of Chair of Pediatrics, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Ph.D. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0087-4421>**, stivdoctor@yandex.ru

Yekaterina Yu. Akashkina, Assistant of Chair of Pediatrics, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5365-5655>**, chairped@yandex.ru

Yelena Yu. Maksimova, Clinical Resident, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6486-1921>**, elena_maksimova_1993@mail.ru

Natalya V. Cheknaykina, Clinical Resident, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5819-3763>**, chairped@yandex.ru

Anna S. Motorkina, Student, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5882-3884>**, chairped@yandex.ru

Contribution of the co-authors:

L. A. Balykova: concept development, scientific supervision, critical analysis and revision of the final text; E. S. Samoshkina: formalized data analysis, writing the draft, revision of the final text, reviewing the relevant literature, analysis of the clinical part of the work; S. A. Ivyanskiy: reviewing the relevant literature, formatting the final text of the article, editing; Ye. Yu. Akashkina, Ye. Yu. Maksimova, N. V. Cheknaykina, A. S. Motorkina: reviewing the relevant literature, formatting the final text of the article.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.



Показатели сердечно-сосудистой системы и кардиоритма у юношей г. Магадана с различными типами конституции

И. В. Аверьянова*, А. Л. Максимов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки научно-исследовательский центр «Арктика»

Дальневосточного отделения Российской академии наук (г. Магадан, Россия)

**inessa1382@mail.ru*

Введение. Целью данного исследования является изучение взаимосвязи и сопряженности соматометрических характеристик с показателями variability сердечного ритма у юношей-студентов, проживающих на территории Магаданской обл-ти.

Материалы и методы. Было проведено изучение основных соматометрических показателей, характеристик сердечно-сосудистой системы и variability сердечного ритма у 558 юношей, относящихся к различным соматотипам: астеническому, нормостеническому и гиперстеническому.

Результаты исследования. У представителей трех типов конституции показатели кардиоритма находятся в диапазоне, характерном для состояния нормотонии (с незначительным преобладанием парасимпатического звена в регуляции сердечного ритма). Однако у гиперстеников отмечалась большая выраженность преобладания парасимпатического звена в регуляции кардиоритма, у астеников – симпатического отдела. При этом было установлено, что у обследуемых гиперстеников уровень систолического артериального давления превышает границы нормы, характерные для нормального уровня артериального давления, а у астеников отмечены статистически значимо более высокие показатели частоты сердечных сокращений, что указывает на менее эффективный уровень функционирования сердечно-сосудистой системы у представителей данных соматотипов. Анализ процентного соотношения обследуемых юношей с учетом исходного вегетативного тонуса в каждой конституциональной группе показал, что распределение с учетом вегетативного баланса в пределах каждого соматотипа не отличается от распределения в общей выборке. *Обсуждение и заключения.* Типы вегетативной регуляции не имеют прямой зависимости от соматометрических характеристик и, в частности, от принадлежности к тому или иному типу конституции.

Ключевые слова: юноши, антропометрические характеристики, показатели сердечно-сосудистой системы, variability кардиоритма, тип конституции, исходный тип вегетативного баланса

Для цитирования: Аверьянова И. В., Максимов А. Л. Показатели сердечно-сосудистой системы и кардиоритма у юношей г. Магадана с различными типами конституции // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27, № 3. С. 397–409. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.397-409

Cardiovascular system indexes and heart rate in Magadan young male residents with different body constitution types

I. V. Averyanova*, A. L. Maksimov
*Far Eastern Branch of the Russian Academy
of Sciences (Magadan, Russia)*

*inessa1382@mail.ru

Introduction. The aim of the study is to explore interrelation and contingency between somatometric characteristics and heart rate variability in male students having resided in Magadan region area.

Materials and Methods. Pursuing from the study aim we examined basic somatometric, cardiovascular and heart rate variability parameters in 558 young males of different somatotypes: asthenia, normosthenia and hypersthenia.

Results. Main results testify that the values of the heart rate were within the range of normotonia through the three examined groups (with small prevailing of parasympathetic link in the heart rate regulation). The hypersthenic subjects demonstrated a sounder parasympathetic link in their heart rate regulation, while asthenic subjects – sympathetic one. The asthenic subjects demonstrated reliably higher heart beats values being thus considered as having less efficient cardiovascular system functioning. The analysis of the percent ratio of the examined subjects accounting for initial autonomic tone in each body constitution group has shown that no difference had been found between the percentage in each somatotype group and the percentage in the whole sample.

Discussion and Conclusions. The autonomic regulation types do not directly depend on somatometric characteristics and, particularly, on any type of the body constitution.

Keywords: young males, anthropometric characteristics, cardiovascular system indices, heart rate variability, body constitution type, initial type of autonomic balance

For citation: Averyanova I. V., Maksimov A. L. Cardiovascular system indexes and heart rate in Magadan young male residents with different body constitution types. *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2017; 27(3):397–409. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.397-409

Введение

Среди современных методологических подходов к оценке состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и организма в целом существенное место принадлежит анализу variability сердечного ритма (ВСР). По изменению кардиоритма судят о процессах регуляции всего организма [1]. Соотношение морфологического и функционального аспектов биологического статуса человека является одним из центральных вопросов конституциологии, поскольку сама конституцио-

нальная концепция основана на единстве формы и функции¹. Учитывая, что ССС и показатели ВСР являются связующим звеном между всеми органами и системами организма, в данном исследовании рассматриваются особенности характеристик кардиоритма и ССС в зависимости от типа конституции обследуемых нами юношей.

Обзор литературы

Вариабельность – это свойство всех биологических процессов организма, связанное с необходимостью процессов приспособления к изменяющимся

¹ Хрисанфова Е. Н., Перевозчиков И. В. Антропология. М. : Изд-во МГУ, 1999. 318 с. URL: <http://www.studfiles.ru/preview/4347061>



условиям окружающей среды [2]. Вариабельность, или изменчивость тех или иных показателей, в т. ч. кардиоритма, отражает воздействие сигналов управления, перенастраивающих системы для сохранения гомеостаза или для формирования адаптационных перестроек организма к новым условиям [3]. ВСР имеет сложную структуру, которую часто называют «хаотичной», обусловленную участием различных наложенных частот колебания, нелинейно связанных друг с другом [2–3]. Этот метод позволяет регистрировать изменение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатических либо парасимпатических влияний на ССС, а также прогнозировать и оценивать степень его адаптационных возможностей² [4–5].

В этом контексте ВСР является неинвазивным способом оценки вегетативной регуляции ССС путем анализа различий между последовательными сердцебиениями, связанными с влиянием вегетативной нервной системы (ВНС) на синусовый узел [6]. Высокий уровень состояния ВСР в состоянии покоя является показателем хорошей адаптации как у спортсменов, так и у людей с обычным режимом двигательной активности, в то время как снижение ВСР может указывать на поражение сердца [7–8]. В настоящее время ВСР является определенным индикатором функции парасимпатической нервной системы, и снижение ее активации связано с нарушениями физиологической, эмоциональной, когнитивной и поведенческой регуляции, многочисленными факторами риска для неблагоприятных исходов здоровья, а также снижением самооценки [8].

Важным интегральным показателем, отражающим состояние вегетатив-

ного симпатически-парасимпатического гомеостаза, является исходный вегетативный тонус (баланс)² [5]. Известно, что исходный вегетативный тонус ССС в состоянии покоя определяет ее функциональное состояние [Там же].

Нарушение вегетативной регуляции ССС системы служит ранним признаком срыва адаптации организма, что, в свою очередь, ведет к снижению работоспособности [Там же]. Вегетативная неустойчивость, которая проявляется в преобладании тонаса симпатического или парасимпатического отделов ВНС, свойственна большинству современных детей и подростков [9], относящихся к группе условно здоровых, но имеющих исчерпанный лимит адаптации, а также риск развития вегето-сосудистых дистоний [10].

По мнению ряда авторов, при выраженной активации симпатического звена ВНС организм работает в условиях внутреннего стрессорного напряжения. Длительное и непрерывное функционирование организма в таком состоянии может через какое-то время привести к формированию органических нарушений, сначала обратимых, а затем малообратимых [11]. В то же время смещение равновесия ВНС в сторону влияния парасимпатического отдела обеспечивает оптимальное снабжение организма кислородом в покое, отражает экономизацию деятельности ССС и в целом характеризует функциональный резерв организма для адаптации к экстремальным условиям северо-востока Российской Федерации [12].

Несомненно, состояние ВНС у практически здоровых молодых людей в последние годы нередко является предметом исследования, однако при этом, на наш взгляд, недостаточно уде-

² Шлык Н. И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск : Изд-во Удмурт. ун-та, 2009. 255 с. URL: http://fpbswimming.ru/file/Ритм_сердца_у_детей_подростков_и_спортсменов.pdf

ляется внимания изучению показателей вегетативного баланса организма в зависимости от конституциональных, габаритных параметров организма. Известно, что ведущими критериями здоровья являются физическое развитие и адаптационные возможности организма [13]. При этом необходимо отметить, что для оценки морфофункциональных характеристик организма в различные периоды онтогенеза целесообразным является конституционально-типологический подход [14]. Соматотипологические характеристики организма представляют собой форму проявления естественного биологического популяционного разнообразия, без которого не могут быть устойчивы ни одна популяция, ни один вид. При этом популяционное разнообразие дискретно, что определяет естественно складывающую типологию вариантов конституции (соматотипов)¹ [Там же].

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 558 юношей, которые на момент исследования являлись студентами ФГБОУ ВО «Северо-Восточный государственный университет» (г. Магадан). Обследование было выполнено на занятиях физической культуры до проведения нагрузок, что подразумевает наличие медицинского допуска и отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения и жалоб на состояние здоровья, что и являлось непосредственным критерием включения в исследования. У испытуемых определяли основные соматометрические показатели: рост, массу тела и окружность грудной клетки, на основе которых были произведены расчеты индекса Пинье (ИП, усл. ед.) и индекса массы тела (ИМТ, кг/м²) как основных антропометрических индексов [13] Для выявления типологических особенностей

морфофункциональных показателей все юноши были разделены на 3 соматотипа: астенический ($26 < ИП < 35$ и более), нормостенический ($10 < ИП < 25$) и гиперстенический ($ИП < 10$)³.

Анализ характеристик ССС в состоянии покоя производился путем измерения показателей систолического (САД, мм рт.ст.), диастолического (ДАД, мм рт.ст.) артериального давления, а также частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин) с использованием автоматического тонометра «Nessei DS-1862» (Япония).

Кардиоритм записывался с помощью прибора «Варикард» (программное обеспечение VARICARD-KARDi, РФ) в положении сидя с учетом методических рекомендаций группы российских экспертов [15]. Общая суммарная мощность спектра кардиоритма (TP) рассчитывалась без учета ультранизкочастотной составляющей (ULF) исходя из требований корректности применения анализа коротких временных рядов с использованием метода Фурье преобразования. В дальнейшем анализировались следующие показатели ВСП: мода (Mo, мс) – наиболее часто встречающееся значение R-R интервала; разность между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов (MxDMn, мс); число пар кардиоинтервалов с разницей более 50 мс в % к общему числу кардиоинтервалов (pNN50, мс); стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов (SDNN, мс); амплитуда моды при ширине класса 50 мс (AMo 50 %, мс); индекс напряжения регуляторных систем (SI, усл. ед.); суммарная мощность спектра сердечного ритма (TP, мс²), мощность спектра высокочастотного компонента variability сердечного ритма в диапазоне 0,40–0,15 гц (дыхательные волны) (HF, мс²);

³ Шедрина А. Г. Онтогенез и теория здоровья: методологические аспекты. Новосибирск : СО РАМН, 2003. 164 с. URL: <http://search.rsl.ru/en/record/01001492638>



мощность спектра низкочастотного компонента variability сердечного ритма в диапазоне 0,15–0,04 гц (LF, мс^2); мощность спектра очень низкочастотного компонента variability ритма сердца в диапазоне 0,040–0,015 гц (VLF, мс^2).

Тип исходного вегетативного тонуса определяли в состоянии покоя на основании значений следующих показателей: MxDMn, SI, TP, где диапазон (нормотонии для MxDMn мы учитывали равным от 200 до 300 мс, для SI – от 70 до 140 усл. ед., для TP – от 1 000 до 2 000 мс^2 . Если исследуемые показатели MxDMn и TP находились ниже данных диапазонов, то вегетативный уровень был оценен как симпатотонический, при повышении величин данного коридора – как ваготонический. Напротив, относительно показателей SI, при повышении его значений до > 140 усл. ед. (с учетом 2 других показателей) вегетативный баланс оценивался как имеющий симпатикотоническую направленность, а при понижении до < 70 усл. ед. – ваготонической [16–17]. На основании значений кардиоритма все испытуемые были разделены на 3 группы: симпатотоники ($n = 70$), нормотоники ($n = 175$) и ваготоники ($n = 313$).

Обследования проводились в помещении с комфортной температурой 19–21°C, в первой половине дня. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом медико-биологических исследований при СВНЦ ДВО РАН (№ 004/013 от 10.12.2013). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты были подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ «Statistica 7.0» Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро-Уилка. Результаты непараметрических методов обработки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 процентилей, а параметрических – как среднее значение и его ошибка ($M \pm m$).

Статистическая значимость различий определялась с помощью дисперсионного анализа с последующим попарным сравнением на основе критерия Штеффе для выборок с параметрическим распределением и непараметрического критерия Манна-Уитни для выборок с распределением, отличающимся от нормального. Для изучения зависимостей между распределением по исходному вегетативному типу и типу конституции был проведен анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05⁴.

Результаты исследования

Поиск взаимосвязей между системами признаков является одним из центральных вопросов конституциональной антропологии¹. В табл. 1 представлены показатели основных характеристик ССС в зависимости от типа конституции. Из представленных данных видно, что по мере повышения крепости телосложения, отмечается статистически значимое увеличение показателей САД и ДАД. При этом в группе юношей-гипертоников уровень САД превышает границы нормы, характерные для нормального уровня артериального давления, что отражает наличие высокого нормального артериально-

⁴ Боровиков В. Statistica: искусство анализа данных на компьютере : для профессионалов. СПб. : Питер, 2003. 688 с. URL: <http://bookre.org/reader?file=1333875>

го давления (ВНАД) [18], и в целом может свидетельствовать о предрасположенности к формированию предгипертензивного состояния у представителей данного соматотипа [16]. В группе астеников отмечены статистически значимо более высокие показатели ЧСС относительно группы нормостеников и гиперстеников. Учи-

тывая тот факт, что урежение сердцебиения дает возможность сохранять хронотропный резерв сердца, что, в свою очередь, расширяет диапазон ответных реакций ССС и способствует снижению энергетических трат сердцем [8], предположим менее эффективный уровень функционирования ССС у юношей-астеников.

Таблица 1

Table 1

Показатели сердечно-сосудистой системы у юношей с различным типом конституции
Indices of cardiovascular system in young males with different types of constitution

Наименование показателя / Index	Тип конституции / Type of constitution			Уровень значимости различий между группами / Level of significance of differences between groups		
	Астеники / Astenics (1)	Нормостеники / Normostenics (2)	Гиперстеники / Hyperstenics (3)	1-2	2-3	1-3
САД, мм рт.ст. / Systolic pressure, mmHg	126,2 ± 0,6	128,2 ± 0,7	134,7 ± 0,9	p = 0,08	p < 0,001	p < 0,001
ДАД, мм рт.ст. / Diastolic pressure, mmHg.	75,2 ± 0,6	76,2 ± 0,6	79,2 ± 1,4	p = 0,25	p < 0,05	p < 0,001
ЧСС, уд./мин / Heart rate, bpm	75,9 ± 0,8	72,9 ± 0,8	73,6 ± 1,2	p < 0,001	p = 0,18	p < 0,05
ИП, усл. ед. / IP, units	35,7 ± 1,0	19,2 ± 0,4	-3,5 ± 1,2	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

В настоящее время определение ВСР признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма. ВСР отражает жизненно важные показатели управления физиологическими функциями организма – вегетативный баланс и функциональные резервы механизмов его управления [15]. Анализ характеристик ВСР в зависимости от исходного типа конституции (табл. 2) показал, что для астеников характерны статистически зна-

чительно более низкие показатели MxDMn и RMSSD, отражающие степень вариативности значений кардиоинтервалов, обусловленную физиологической дыхательной аритмией, что свидетельствует о снижении активности автономного регуляторного контура относительно нормостеников и гиперстеников. Величина RMSSD у гиперстеников превосходили аналогичную характеристику у представителей остальных соматотипов, что является отражением повышения активности механизмов саморегуляции.



Показатели вариабельности сердечного ритма в зависимости от типа конституции
Indices of heart rate variability in dependence on types of constitution

Наименование показателя / Index	Тип конституции / Type of constitution			Уровень значимости различий между группами / Level of significance of differences between groups		
	Астеники / Astenics (1)	Нормостеники / Normostenics (2)	Гиперстеники / Hyperstenics (3)	1–2	2–3	1–3
n	205	232	121			
MxDMn, мс	329,0 (243,0; 429,0)	346,0 (265,9; 458,2)	344,0 (259,6; 450,5)	p < 0,05	p = 0,86	p = 0,26
RMSSD, мс	39,5 (28,3; 59,9)	43,8 (31,8; 63,7)	48,6 (34,2; 67,1)	p < 0,05	p = 0,39	p < 0,05
pNN50, %	15,5 (6,7; 32,0)	18,5 (7,0; 36,3)	26,4 (11,0; 39,7)	p = 0,10	p = 0,26	p < 0,05
SDNN, мс	60,1 (43,9; 75,8)	61,5 (47,5; 77,6)	62,0 (49,0; 82,6)	p = 0,18	p = 0,62	p = 0,43
Mo, мс	780,1 (721,6; 878,4)	821,1 (725,3; 923,3)	804,8 (726,3; 880,8)	p < 0,05	p = 0,79	p < 0,05
AMo, мс	36,9 (28,3; 45,7)	33,7 (26,6; 43,2)	33,1 (26,0; 41,4)	p < 0,05	p = 0,62	p < 0,05
SI, усл. ед.	71,5 (35,1; 114,7)	53,8 (33,5; 98,3)	50,8 (33,2; 91,1)	p < 0,05	p = 0,77	p < 0,05
TP, мс ²	2487,3 (1377,5; 4181,5)	2784,0 (1728,6; 4338,7)	2748,8 (1748,3; 4515,1)	p = 0,33	p = 0,98	p = 0,41
HF, мс ²	687,2 (317,6; 1711,6)	774,6 (378,6; 1558,4)	927,2 (473,9; 1615,1)	p = 0,45	p = 0,26	p < 0,05
LF, мс ²	1132,1 (648,3; 1778,8)	1189,2 (706,0; 1948,5)	1012,2 (603,1; 1722,0)	p = 0,36	p = 0,31	p = 0,76
VLF, мс ²	459,2 (241,5; 778,7)	496,7 (287,0; 805,0)	464,8 (255,6; 792,6)	p = 0,27	p = 0,67	p = 0,68
Мощность HF, % / Power of HF, %	29,1 (20,6; 41,1)	30,4 (20,2; 45,0)	34,5 (25,1; 48,2)	p = 0,91	p = 0,06	p < 0,05
Мощность LF, % / Power of LF, %	46,1 (37,8; 58,3)	46,7 (35,5; 58,7)	43,6 (33,1; 52,6)	p = 0,61	p = 0,08	p < 0,05
Мощность VLF, % / Power of VLF, %	18,5 (12,4; 25,9)	18,9 (12,5; 25,9)	17,5 (12,2; 26,1)	p = 0,84	p = 0,59	p = 0,76
LF/HF, усл. ед. / LF/HF units	1,7 (0,9; 2,7)	1,6 (0,8; 2,9)	1,3 (0,7; 1,9)	p = 0,87	p < 0,05	p < 0,01
IC, усл. ед. / IC units	2,4 (1,3; 3,8)	2,3 (1,3; 3,8)	1,9 (1,1; 3,1)	p = 0,91	p < 0,05	p < 0,05
ПАРС, усл. ед. / PARS units	4,0 (3,0; 6,0)	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 5,0)	p = 0,65	p = 0,31	p = 0,61

Одним из важнейших показателей ВСП является показатель моды M_0 , который указывает на доминирующий уровень функционирования синусового узла: при симпатикотонии значения M_0 минимальны, при ваготонии, напротив, — максимальны [19]. Полученные результаты указывают на снижение данного показателя у астеников. Необходимо отметить, что показатель $pNN50$, отражающий относительную степень преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим, возрастает в ряду от астеников к гиперстеникам, что указывает на смещение симпато-вагусного баланса в сторону активности парасимпатических влияний на регуляцию сердечного ритма с повышением крепости телосложения. На это же указывают и более низкие значения стресс-индекса и AM_0 у юношей-гиперстеников. В то же время анализ спектральных характеристик кардиоритма показал, что общая мощность спектра (TP) не имела статистически значимых различий у представителей различных соматотипов. Тогда как наивысшие значения показателей HF ms^2 были выявлены у гиперстеников с увеличением данной составляющей в % от общей мощности спектра, что является отражением увеличения активности автономного контура регуляции, связанного с дыхательными волнами и состоянием парасимпатического отдела ВНС.

В работе Н. И. Шлык делается акцент на том, что умеренное преобладание дыхательных волн (HF) в структуре спектра ВСП согласуется с представлениями об адаптационно-трофическом защитном действии блуждающих нервов на сердце и может рассматриваться как определенная физиологическая норма, отражающая высокие адаптационные возможности организма². Необходимо отметить высокие значения мощности спектра низкочастотного компонента в % суммарной мощности колебаний (LF, %) у обследуемых групп, что с позиции

физиологической интерпретации может быть расценено как повышенная активность симпатического сосудистого центра [15]. Анализируя особенности регуляции кардиоритма у обследуемых из группы с астеническим типом конституции, мы отметили достаточно высокие значения (LF/HF) и индекса централизации (IC), превышающие аналогичные показатели у представителей других соматотипов, но все же находящиеся в пределах нормативных значений (IC 0,3–2,5; LF/HF 1,5–2,0)².

Отсутствие межгрупповых различий вклада очень низкочастотной составляющей (VLF) в общей мощности спектра и соответствие их нормативным величинам свидетельствует об оптимальном уровне участия центрального контура регуляции в обеспечении вегетативного баланса и в целом может расцениваться как оптимальный режим функционирования [15]. Известно, что вмешательство центральных механизмов управления в деятельность автономных функций происходит только в тех случаях, когда последние перестают адекватно выполнять свои задачи, что происходит в процессе адаптации к новым условиям с целью сохранения гомеостаза [20]. Учитывая тот факт, что ПАРС позволяет выделить различные степени напряжения регуляторных систем и оценивать адаптационные возможности организма [15], мы провели оценку данного показателя у представителей 3 соматотипов. Полученные результаты выявили отсутствие межгрупповых различий, при этом числовая величина данного показателя (4 усл. ед.) рассматривалась как наличие определенного физиологического (рабочего) напряжения, но с достаточными уровнями функциональных резервов организма [Там же].

Резюмируя вышесказанное, отметим, что полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют, что отличительной чертой в обеспечении вегетативного баланса у гиперстеников



являются высокие показатели RMSSD, HF в абсолютных и относительных значениях на фоне самых низких нормированных величин LF и показателей вагосимпатического баланса (LF/HF) с наименьшей степенью централизации в управлении сердечным ритмом. Тогда как для астенического соматотипа в деятельности кардиоритма характерно снижение показателей, отражающих активность механизмов саморегуляции сердечного ритма (MxDm_n, pNN50, RMSSD), что сопровождается более высокими показателями LF/HF и IC, превышающими аналогичные характеристики в остальных группах. Несмотря на то, что данные величины кардиоритма находятся в пределах нормативного коридора, необходимо отметить, что они вплотную приближаются к верхней границе.

Важно отметить, что большинство вышеописанных показателей у пред-

ставителей 3 групп конституции находятся в диапазоне, характерном для состояния нормотонии (с незначительным преобладанием парасимпатической активности), однако большая степень выраженности преобладающая парасимпатического звена в регуляции кардиоритма отмечается в группе гиперстеников, а симпатического – у астеников. В группе обследуемых нормотоников изученные показатели ВСР занимали промежуточное положение в обеспечении вегетативного баланса.

Ввиду наличия статистически значимых различий ВСР с учетом конституционно-типологической дифференциации лишь в пределах коридора, описывающего состояние нормотонии, нам представилось интересным провести анализ распределения обследуемых юношей с учетом исходного вегетативного тонуса в каждой конституциональной группе (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

Частота встречаемости исходного вегетативного тонуса от типа конституции

Frequency of initial autonomic tone in dependence on types of constitution

Исходный вегетативный тонус / Initial vegetative tone	Тип конституции / Type of constitution		
	Астеники / Asthenics	Нормотонники / Normosthenics	Гиперстеники / Hypersthenics
Симпатотоники / Sympathotonics	13 ± 2 %	11 ± 2 %	15 ± 3 %
Нормотоники / Normotonics	38 ± 3 %	30 ± 3%	24 ± 4 %
Ваготоники / Vagotonics	49 ± 3 %	59 ± 3 %	61 ± 4 %

Анализ полученных результатов показал, что наименьший процент встречаемости симпатотоников был характерен для представителей всех типов конституции, тогда как преобладающим исходным вегетативным типом как для астеников, так и для нормотоников и гиперстеников оказался ваготонический исходный тонус. В целом констатируем аналогичное распределение в каждой конституциональной группе, как и в общей выборке, что может свидетельствовать об отсутствии

взаимосвязи между типом исходного вегетативного тонуса и соматотипом при анализе выборки с ИМТ в пределах от 19,5 до 26,2 кг/м².

Для подтверждения данного предположения был проведен анализ зависимости между исходным типом вегетативного баланса и типом конституции. Для этого был использован анализ таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Значение данного критерия составило 5,3 (при пороговом значении – 9,4 при $p < 0,05$), что

свидетельствует об отсутствии влияния соматотипа на тип вегетативного баланса в регуляции кардиоритма.

Обсуждение и заключения

Таким образом, типы вегетативной регуляции напрямую не имеют зависимости от соматометрических характеристик и, в частности, от принадлежности к тому или иному типу конституции. При этом наиболее эффективный тип функционирования кардиогемодинамики характерен для нормостеников, что проявляется оптимальными показателями САД и ДАД, нормокардией с одновременным сохранением баланса между симпатическим и парасимпатическим звеньями вегетативной регуляции. Тогда как у астеников в регуляции кардиоритма отмечается незначительное смещение баланса к симпатическому звену активации с проявлением признаков тахикардии. В группе ги-

перстеников отмечается более выраженное преобладание парасимпатического звена в регуляции ВНС, что, по мнению исследователей², является отражением более экономичного и эффективного режима функционирования организма и адаптационных процессов в целом и может рассматриваться как оптимальные функциональные возможности ССС. Но в данном случае мы должны подчеркнуть наличие более высоких цифровых величин САД и ДАД у представителей этого соматотипа. Данный факт дает нам основание расценить повышение показателей артериального давления как компенсаторно-приспособительный механизм и определенную цену адаптации системы кровообращения, направленную на достижение определенного уровня функционального состояния в ответ на воздействие экстремальных природно-климатических факторов Магаданской обл-ти.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Natali J., Starzynski P., Chaui-Berlinck J.** Oscillatory patterns in heart rate variability and complexity: A meta-analysis original research article // *Biomedical Signal Processing and Control*. 2017. Vol. 33. P. 66–71. DOI: 10.1016/j.bspc.2016.11.012
2. Multifractality in human heartbeat dynamics / P. C. Ivanov [et al.] // *Nature*. 1999. Vol. 399. P. 461–465. DOI: 10.1038/20924
3. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence : comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory / S. M. Pikkujamsa [et al.] // *Circulation*. 1999. Vol. 100. P. 393–399. DOI: 10.1161/01.CIR.100.4.393
4. **Billman G. E.** Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009. Vol. 297. P. 1171–1193. DOI: 10.1152/ajpheart.00534.2009
5. **Шайхелисламова М. В., Ситдиков Ф. Г.** Гормональный статус и вегетативный тонус у детей 7–15 лет. Казань : Изд-во ТГТУ, 2008. 148 с. URL: <http://search.rsl.ru/record/01003405428>
6. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *European Heart Journal*. 1996. Vol. 17. P. 354–381. URL: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/Scientific-Statements/guidelines-Heart-Rate-Variability-FT-1996.pdf
7. **Abreu L. C.** Heart variability as a functional marker of development // *J. Hum. Growth Dev.* 2012. Vol. 22. P. 279–281. URL: <http://www.journals.usp.br/jhgd/article/download/46712/50473>
8. Reduced heart rate variability in social anxiety disorder: associations with gender and symptom severity / G. A. Alvares [et al.] // *PloS One*. 2013. Vol. 8, no. 7. DOI: 10.1371/journal.pone.0070468
9. **Учакина Р. В., Кузнецова С. В.** Этнические особенности сезонной вариабельности гормонального статуса у девочек-подростков // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2006. № 3. С. 15–17. URL: <http://elibrary.ru/item.asp?id=21152112>



10. **Спивак Е. М., Нежкина Н. Н.** Синдром вегетативной дистонии у детей. Ярославль : Александр Рутман, 2009. 220 с. URL: <http://search.rsl.ru/ru/record/01004323740>
11. **Попов В. В., Фрицше Л. Н.** Вариабельность сердечного ритма: возможности применения в физиологии и клинической медицине // Украинский медицинский часопис. 2006. № 2. С. 24–31. URL: <http://nmc.in.ua/assets/publications/publication51bb10913f6ee.pdf>
12. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health / J. F. Thayer [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012. Vol. 36, no. 2. P. 747–756. DOI: 10.1016/j.neubiore.2011.11.009
13. Waist circumference, body mass index and waist to hip ratio for prediction of the metabolic syndrome in Chinese / F. Wang [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009. Vol. 19. P. 542. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.11.006
14. **Клиорин А. И.** Учение о конституциях и индивидуальные особенности ребенка // *Педиатрия*. 1985. № 12. С. 60–63.
15. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р. М. Баевский [и др.] // *Вестник аритмологии*. 2001. №. 24. С. 65–83 <http://www.vestar.ru/article.jsp?id=1267>
16. **Аверьянова И. В., Максимов А. Л.** Перестройка гемодинамики и морфофункциональных показателей на протяжении 10 лет у юношей Магаданской области // *Экология человека*. 2016. № 8. С. 8–14. URL: <http://elibrary.ru/item.asp?id=26511310>
17. **Максимов А. Л., Аверьянова И. В.** Информативность показателей кардиогемодинамики и вариабельности сердечного ритма у юношей с различным уровнем гипоксически-гиперкапнической устойчивостью // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2014. № 2. С. 90–95. URL: <http://elibrary.ru/item.asp?id=22368901>
18. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии : российские рекомендации (второй пересмотр) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение)*. 2004. 20 с. URL: <http://www.studfiles.ru/preview/1563361>
19. **Вейн А. М.** Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М. : Медицинское информационное агентство, 2003. 752 с. URL: <http://www.twirpx.com/file/1224295>
20. **Фролов А. В.** Вариабельность и устойчивость – важнейшие свойства сердечно-сосудистой системы // *Клиническая информатика и телемедицина*. 2005. № 1. С. 32–36. URL: http://uacm.kharkoVol.ua/kinf/publishers/2005/KIT_2005_1.pdf

Поступила 07.07.2017; принята к публикации 24.07.2017; опубликована онлайн 29.09.2017

Об авторах:

Аверьянова Инесса Владиславовна, старший научный сотрудник Лаборатории физиологии экстремальных состояний, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук (685000, Россия, г. Магадан, пр. Карла Маркса, д. 24), кандидат биологических наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4511-6782>**, inessa1382@mail.ru

Максимов Аркадий Леонидович, главный научный сотрудник Лаборатории физиологии экстремальных состояний Федеральное государственное бюджетное учреждение науки научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук (685000, Россия, г. Магадан, пр. Карла Маркса, д. 24), профессор, член-корреспондент РАН, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1089-4266>**, arkmax@mail.ru

Вклад соавторов:

И. В. Аверьянова: определение замысла и методологии статьи, сбор литературных данных и их анализ, сбор и обработка материала, подготовка первоначального варианта текста статьи; А. Л. Максимов: научное руководство, определение замысла и методологии статьи, критический анализ и доработка текста.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

REFERENCES

1. Natali J., Starzynski P., Chaui-Berlinck J. Oscillatory patterns in heart rate variability and complexity: A meta-analysis of original research article. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2017; 33:66–71. DOI: 10.1016/j.bspc.2016.11.012
2. Ivanov P. C., Amaral L. A., Goldberger A. L., Havlin S., Rosenblum M. G., Struzik Z. R., et al. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*. 1999; 399:461–465. DOI: 10.1038/20924
3. Pikkujämsä S. M., Mäkikallio T. H., Sourander L. B., Räihä I. J., Puukka P., Skyttä J., et al. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence: Comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation*. 1999; 100:393–399. DOI: 10.1161/01.CIR.100.4.393
4. Billman G. E. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297:1171–1193. DOI: 10.1152/ajpheart.00534.2009
5. Shaykhelislamova M. V., Sitdikov F. G. [Hormonal status and vegetative tone in children 7–15 years]. Kazan: TGGPU Publ.; 2008. (In Russ.)
6. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *European Heart Journal*. 1996; 17:354–381. Available at: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/Scientific-Statements/guidelines-Heart-Rate-Variability-FT-1996.pdf
7. Abreu L. C. Heart variability as a functional marker of development. *J Hum Growth Dev*. 2012; 22:279–281. Available at: <http://www.journals.usp.br/jhgd/article/download/46712/50473>
8. Alvares G. A., Quintana D. S., Kemp A. H., Van Zwieten A., Balleine B. W., Hickie I. B., et al. Reduced heart rate variability in social anxiety disorder: Associations with gender and symptom severity. *PLoS One*. 2013; 8(7). DOI: 10.1371/journal.pone.0070468
9. Uchakina R. V., Kuznetsova S. V. The ethnic peculiarities of seasonal hormonal status variability of girls adolescents. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2006; 3:15–17. Available at: <http://elibrary.ru/item.asp?id=21152112> (In Russ.)
10. Spivak Ye. M., Nezhkina N. N. Syndrome of vegetative dystonia in children. Yaroslavl: Aleksandr Rutman Publ.; 2009. (In Russ.)
11. Popov V. V., Fritshe L. N. Heart rate variability – potential of application in physiology and clinical medicine. *Ukrainskiy meditsinskiy chasopis = Ukrainian Medical Journal*. 2006; 2:24–31. Available at: <http://nmc.in.ua/assets/publications/publication51bb10913f6ee.pdf> (In Russ.)
12. Thayer J. F., Ahs F., Fredrikson M., Sollers J. J., Wager T. D. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012; 36(2):747–756. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.11.009
13. Wang F., Wu S., Song Y., Tang X., Marshall R., Liang M., et al. Waist circumference, body mass index and waist to hip ratio for prediction of the metabolic syndrome in Chinese. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009; 19:542. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.11.006
14. Kliorin A. I. [Teaching about the constitutions and the individual characteristics of the child]. *Pediatrics = Pедиатрия*. 1985; 12:60–63. (In Russ.)
15. Baevskiy R. M., Ivanov G. G., Chireykin L. V., Gavrilushkin A. P., Dovgalevskiy P. Ya., Kuku-shkin Yu. A., et al. Analysis of heart rate variability when using various electrocardiographic systems (methodological recommendations). *Vestnik aritmologii = Arrhythmology Bulletin*. 2001; 24:65–83. Available at: <http://www.veststar.ru/article.jsp?id=1267> (In Russ.)
16. Averyanova I. V., Maksimov A. L. Hemodynamic and morphofunctional alterations observed for ten years in young males of Magadan region. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2016; 8:8–14. Available at: <http://elibrary.ru/item.asp?id=26511310> (In Russ.)
17. Maksimov A. L., Averyanova I. V. [Informativeness of cardihaemodynamics and heart rate variability in young men with different levels of hypoxic-hypercapnic resistance]. *Ulyanovskiy mediko-biolog-*



icheskiy zhurnal = Ulyanovsk Medical and Biological Journal. 2014; 2:90–95. Available at: <http://elibrary.ru/item.asp?id=22368901> (In Russ.)

18. [Prevention, diagnosis and treatment of hypertension: Russian recommendations (second revision)]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika (Prilozheniye)* = Cardiovascular Therapy and Prevention (Appendix). 2004. Available at: <http://www.studfiles.ru/preview/1563361> (In Russ.)

19. Veyn A. M. [Vegetative disorders: clinic, diagnosis, treatment]. Moscow: Medical News Agency Publ.; 2003. Available at: <http://www.twirpx.com/file/1224295> (In Russ.)

20. Frolov A. V. [Variability and stability are the most important properties of the cardiovascular system]. *Klinicheskaya informatika i telemeditsina* = Clinical Informatics and Telemedicine. 2005; 1:32–36. Available at: http://uacm.kharkoVol.ua/kinf/publishers/2005/KIT_2005_1.pdf (In Russ.)

Submitted 07.07.2017; revised 24.07.2017; published online 29.09.2017

About the authors:

Inessa V. Averyanova, Senior Researcher of Laboratory for Extreme Physiology, Arktika Scientific Research Center, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (24 Karl Marx St., Magadan 685000, Russia), Ph.D. (Biology), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4511-6782>**, inessa1382@mail.ru

Arkadiy L. Maksimov, Chief Researcher of Laboratory for Extreme Physiology, Arktika Scientific Research Center, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (24 Karl Marx St., Magadan 685000, Russia), Dr.Sci. (Medicine), Professor, Member-Correspondent of RAS **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1089-4266>**, arkmax@mail.ru

Contribution of the co-authors:

I. V. Averyanova: concept development and elaboration of methodology, reviewing and analyzing the relevant literature, collection and processing the data; writing the draft; A. L. Maksimov: scientific supervision; concept development and elaboration of methodology, critical reviewing the final text.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.



**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА /
PATHOPHYSIOLOGY
AND EXPERIMENTAL MEDICINE**

УДК 617-089

DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.410-427

**Патогенетические основы эффективности
миниинвазивных вмешательств
в неотложной хирургии**

**А. П. Власов^{1*}, В. А. Болотских², Е. К. Салахов³,
П. А. Власов¹, Н. С. Шейранов¹, П. П. Зайцев¹,
Т. И. Власова¹, С. В. Абрамова¹**

¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (г. Саранск, Россия)

²ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» (г. Воронеж,
Россия)

³ГАУЗ «Менделеевская ЦРБ» (г. Менделеевск, Россия)

*var.61@yandex.ru

Введение. Целью работы является изучение ряда проявлений ответной метаболической реакции организма на хирургическое лечение острого деструктивного холецистита и перитонита при различной травматизации брюшной стенки («открытая» лапаротомная рана или миниинвазивный доступ).

Материалы и методы. Проведен клинико-лабораторный анализ больных острым холециститом и острым перитонитом. Все больные были оперированы с выполнением необходимого объема хирургического вмешательства. Пациенты были разделены на 2 группы: контрольную (1) и основную (2). В контрольной группе выполняли лапаротомный оперативный доступ, в основной использовали миниинвазивную лапароскопическую технологию. Обследование больных обеих групп выполнялось при поступлении и в динамике послеоперационного периода (1, 2, 4, 6-е сут. после операции). Наряду с рутинными биохимическими анализами крови у пациентов оценивали выраженность эндотоксемии (в плазме крови определяли уровень молекул средней массы, общую и эффективную концентрацию альбумина), интенсивность перекисного окисления мембранных липидов, активность супероксиддисмутазы и фосфолипазы A₂.

Результаты исследования. В раннем послеоперационном периоде было выявлено уменьшение индекса токсичности по альбумину относительно контроля: при холецистите – на 25,1–37,7 % (p < 0,05), при остром перитоните – на 25,5–39,3 % (p < 0,05); уменьшение гидрофильного компонента эндотоксикоза при перитоните на 12,7–37,8 % (p < 0,05), при холецистите – на 14,4–36,4 % (p < 0,05). Показатель ТБК-активных продуктов у пациентов 2-й группы при холецистите был ниже контроля на 16,2–27,9 % (p < 0,05), при перитоните – на 19,3–33,5 % (p < 0,05).

Обсуждение и заключения. При применении миниинвазивных вмешательств вне зависимости от патологии в раннем послеоперационном периоде отмечаются существенно меньшие расстройства гомеостаза, в частности сравнительно низкая выраженность эндотоксемии, проявляющаяся в уменьшении накопления биологически активных токсических компонентов. Преимущество малотравматичных операций заключается так-

© Власов А. П., Болотских В. А., Салахов Е. К., Власов П. А.,
Шейранов Н. С., Зайцев П. П., Власова Т. И., Абрамова С. В., 2017



же в сравнительно невысоком росте в раннем послеоперационном периоде процесса перекисного окисления мембранных липидов и уменьшения активности фосфолипаз.

Ключевые слова: хирургическая агрессия, миниинвазивные хирургические технологии, эндогенная интоксикация, мембранодеструктивный процесс, холецистит, перитонит

Для цитирования: Патогенетические основы эффективности миниинвазивных вмешательств в неотложной хирургии / А. П. Власов [и др.] // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27, № 3. С. 410–427. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.410-427

Pathogenetical grounds for effectiveness of mini-invasive interventions in emergency surgery

A. P. Vlasov^{1*}, V. A. Bolotskikh², E. K. Salakhov³,
P. A. Vlasov¹, N. S. Sheyranov¹, P. P. Zaytsev¹,
T. I. Vlasova¹, S. V. Abramova¹

¹National Research Mordovia State University (Saransk, Russia)

²Burdenko Voronezh State Medical Academy (Voronezh, Russia)

³Mendeleevsk State Hospital (Mendeleevsk, Russia)

*vap.61@yandex.ru

Introduction. The article deals with manifestations of the metabolic response to surgical treatment of acute destructive cholecystitis and peritonitis with various traumatization of the abdominal wall ("open" laparotomy wound or minimally invasive approach).

Materials and Methods. The clinico-laboratory analysis of patients with acute cholecystitis volume and acute peritonitis was performed. All patients were operated with the necessary surgical intervention. The patients in the control groups were operated with a laparatomic operative approach, in the main groups, mini-invasive laparoscopic technology was used. The examination of patients of both groups was performed at admission and in the dynamics of the postoperative period (1st, 2nd, 4th, 6th day after the operation). In addition to routine biochemical blood tests in the patients, the intensity of endotoxemia (the plasma level was determined by the molecules of medium mass, total and effective albumin concentration), the peroxide oxidation of membrane lipids and the activity of superoxide dismutase and phospholipase A₂ were assessed.

Results. The decrease in the albumin toxicity index was observed with respect to control (in cholecystitis – by 25.1–37.7 % (p < 0.05), in acute peritonitis – by 25.5–39.3 % (p < 0.05), a decrease in the hydrophilic component of endotoxemia was also recorded (for peritonitis – by 12.7 – 37.8 % (p < 0.05), with cholecystitis – 14.4–36.4 % (p < 0.05) in the early postoperative period. The index of TBA-active products in patients of the main group with cholecystitis was below the control by 16.2–27.9% (p < 0.05), with peritonitis – by 19.3–33.5% (p < 0.05).

Discussion and Conclusions. In the early postoperative period the much less homeostatic disorders are noted when using minimally invasive interventions, regardless of the pathology. In particular, it is the comparatively low endotoxemia, manifested by a decrease in the accumulation of biologically active toxic components.

The advantage of low-traumatic operations is also in the relatively low intensity of the process of peroxide oxidation of membrane lipids and a decrease in the activity of phospholipases in the early postoperative period.

Keywords: surgical trauma, minimally invasive surgical technologies, endogenous intoxication, membrane-destructive process, cholecystitis, peritonitis

For citation: Vlasov A. P., Bolotskikh V. A., Salakhov E. K., Vlasov P. A., Sheyranov N. S., Zaytsev P.P., Vlasova T. I., Abramova S. V. Pathogenetical grounds for effectiveness of mini-invasive interventions in emergency surgery. *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2017; 27(3):410–427. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.410-427

Введение

Бесспорным достижением современной хирургии является разработка новых операций, базирующихся на малотравматичных технологиях. Благодаря такому роду оперативных подходов получены обнадеживающие результаты в различных областях хирургии и, прежде всего, абдоминальной. Подчеркнем, что сам объем оперативного миниинвазивного вмешательства на органе (органах) поражения существенно не изменился. Различия касаются только операционной травмы брюшной стенки, которая при новых подходах минимальна и зачастую проявляется в виде одного или нескольких проколов брюшной стенки диаметром до 12 мм. При таком щадящем травмировании брюшной стенки ранний послеоперационный период у больных протекает заметно более благоприятно, чем при традиционных (лапаротомных) вмешательствах. Проявления хирургической агрессии минимизируются. Что кроется за этим феноменом? Получить исчерпывающий ответ на данный вопрос чрезвычайно сложно, поскольку в патогенезе проявлений этих расстройств задействованы многие системы.

Целью работы является изучение ряда проявлений ответной метаболической реакции организма на хирургическое вмешательство при различной травматизации брюшной стенки. В качестве объекта исследований выбран ряд показателей, по которым представляется возможным судить о состоянии важнейших компонентов гомеостаза, в частности эндотоксемии и липопероксидации.

Обзор литературы

Лапароскопия стала обычной процедурой в лечении острой ургентной патологии органов брюшной полости и может рассматриваться как отличный

терапевтический и дополнительный диагностический инструмент в отдельных случаях. Однако для проведения такого рода манипуляций требуется высокий уровень опыта в лапароскопической и неотложной хирургии [1–3]. С одной стороны, ряд рандомизированных контролируемых испытаний доказали, что при остром холецистите, панкреатите и перфоративных осложнениях язвенной болезни лапароскопический подход настолько же безопасен и эффективен, как открытая хирургия, с меньшим количеством осложнений и более быстрым послеоперационным восстановлением¹ [4–8].

С другой, принятие лапароскопической хирургии в качестве новой методики лечения ургентной патологии привело к появлению нового спектра осложнений, связанных с увеличением времени хирургического вмешательства, особенностями течения воспалительного процесса (формирование спаек) и т. д. [9]. Непреднамеренная энтеротомия инструментарием, в т. ч. троакаром, приводит к конверсии от лапароскопии к открытой лапаротомии почти в 100 % случаев. Отсроченное послеоперационное выявление энтеротомии является особенностью лапароскопии и способствует высокому уровню летальности [10]. Кроме того, ряд клинических состояний (таких как гемодинамическая нестабильность, вздутие живота, фекальный перитонит и рак кишки с перфорацией) являются относительными противопоказаниями для лапароскопического подхода [11]. Неоднозначным остается также экономический аспект целесообразности применения лапароскопических технологий [12]. Проведение лапароскопических операций в хирургических и гинекологических стационарах требует больших ресурсов относительно традиционного под-

¹ Кукош М. В., Власов А. П. Острый холецистит. М. : Наука, 2009. 308 с. URL: <http://elibrary.ru/item.asp?id=19547312>



хода [13]. Однако по данным литературы США и Великобритании, после лапароскопической хирургии пребывание больных в стационаре сократилось на 6–8 дней, причем было использовано меньше медикаментов, а продолжительность нетрудоспособности пациента была сокращена на 20–30 дней [14].

Принципиально важным и наиболее значимым остается изучение физиологических эффектов лапароскопической и открытой хирургии [15]. Лапароскопическая малоинвазивная техника уменьшала травму ткани, гомеостаз организма был менее поврежден, поэтому патологические метаболические и воспалительные реакции были менее выражены, а газовый состав крови – ближе к норме, чем при лапаротомии. Кроме того, болевой синдром при лапароскопической хирургии менее выражен, а послеоперационный период по сравнению с обычной хирургией, как правило, более короток² [16–18].

Использование традиционных хирургических технологий часто отличается формированием синдрома ранней системной воспалительной реакции, характеризующейся высвобождением провоспалительных цитокинов, нарушением микроциркуляции и опосредуемой клетками иммунной дисфункцией. Данная реакция сопровождается синдромом компенсаторного противовоспалительного ответа, который предрасполагает пациента к оппортунистической инфекции. Указанные изменения в организме могут трансформироваться в синдром множественной органной дисфункции и привести к летальному исходу [12; 19]. Хирургическая травма вызывает глубокую иммунологическую дисфункцию, потенциально создавая условия для роста опухолевых клеток, снижение

в плазме уровня нативных и тотальных тиоловых групп, что предполагает нарушение антиоксидантной способности плазмы [20].

Таким образом, вопрос сравнительной эффективности миниинвазивных способов хирургического лечения и традиционной «открытой» операции до настоящего времени остается дискуссионным. Оба подхода являются выполнимыми, безопасными и в ряде ситуаций имеют относительно сопоставимые результаты [21–22]. Кроме того, уровень развития современной медицины таков, что экстренные абдоминальные патологии могут успешно корригироваться лапароскопически [23–27]. В то же время объем хирургической агрессии как дополнительного патологического фактора и условий изменения гомеостаза является неоспоримым аргументом в пользу выбора малотравматичных лапароскопических технологий.

Материалы и методы

Был проведен клинично-лабораторный анализ больных острым холециститом и острым перитонитом. Больные были разделены на 2 группы: контрольную (1) и основную (2). Рандомизированный подбор пациентов в группы осуществлялся по возрасту, гендерному составу, характеру патологий, общепринятым и специальным лабораторным показателям.

При остром холецистите группу сравнения (1) составили больные ($n = 46$) в возрасте от 31 до 63 лет ($48,3 \pm 5,2$), из них 6 (13,0 %) мужчин и 40 (87,0 %) женщин. Основная (2) группа включала пациентов ($n = 58$) в возрасте от 30 до 62 лет ($49,4 \pm 6,0$), из них 6 (10,3 %) мужчин и 52 (89,7 %) женщины.

У всех больных на уровне приемного отделения после анализа кли-

² Власов А. П., Трофимов В. А., Крылов В. Г. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии. М.: Наука, 2009. 224 с. URL: <http://elibrary.ru/item.asp?id=19546599>

нических, лабораторных и инструментальных данных (ультразвуковое исследование печени, желчных путей, поджелудочной железы и эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки) был диагностирован деструктивный холецистит. Основной причиной воспаления желчного пузыря явилась желчнокаменная болезнь: в 1-й группе острый холецистит на фоне желчнокаменной болезни возник у 39 (84,7 %), во 2-й группе – у 51 (87,9 %) больных. В группе сравнения холецистэктомия осуществлялась лапаротомным оперативным доступом, в основной группе – лапароскопическим.

У больных исследованных групп была диагностирована флегмонозная форма холецистита в 82,6 и 81,0 % случаев соответственно, гангренозная – в 17,4 и 19,0 %.

При остром перитоните группу сравнения составили больные ($n = 26$) в возрасте от 31 до 63 лет ($48,3 \pm 5,2$), из них 7 (26,9 %) мужчин и 19 (73,1 %) женщин. Основная группа включала пациентов ($n = 28$) в возрасте от 30 до 62 лет ($49,4 \pm 6,0$), из них 7 (25,0 %) мужчин и 21 (75,0 %) женщина.

Среди причин распространенного перитонита были выявлены острый деструктивный аппендицит (19,2 и 17,8 % соответственно), заболевания и травмы тонкой и толстой кишок (11,2 и 10,3 %), заболевания желудка (15,3 и 14,3 %), панкреонекроз (19,2 и 21,4 %), послеоперационный перитонит (19,2 и 21,4 %), другие заболевания органов брюшной полости (15,3 и 14,3 %).

Больные перитонитом были прооперированы. Им производилась ликвидация источника перитонита и санация брюшной полости. Пациентам 1-й

группы в раннем послеоперационном периоде выполнялись программированные лапаротомные санации, 2-й – программированные лапароскопические санации брюшной полости.

Степень тяжести перитонита оценивалась по Мангеймскому перитонеальному индексу (Mannheim Peritonitis Index). У больных по совокупности оценочных баллов первая степень тяжести диагностирована у 15,4 и 14,3 % соответственно, вторая – у 80,8 и 78,6 %, третья – у 3,8 и 7,1 %.

Пациентам проводилась периоперационная терапия (при остром холецистите в течение 4–18 ч, остром перитоните – 2–4 ч), которая включала инфузионную, дезинтоксикационную, антибактериальную, спазмолитическую и обезболивающую терапию. При необходимости назначалось лечение, направленное на стабилизацию гемодинамики и других витальных функций.

Обследование больных обеих групп выполнялось при поступлении и в динамике послеоперационного периода (1, 2, 4, 6-е сут. после операции). Наряду с рутинными биохимическими анализами крови оценивалась выраженность эндотоксемии (в плазме крови определяли уровень молекул средней массы [28], общую и эффективную концентрацию альбумина³ с расчетом индекса токсичности и резерва связывания альбумина по формулам, предложенным в методике), интенсивность перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипазную активность по уровню малонового диальдегида⁴, активность супероксиддисмутазы [29] и фосфолипазы A_2 ⁵.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ

³ Грызунов Ю. А., Добрецов Г. Е. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. М. : ГЭОТАР, 1998. Кн. 2. 440 с.

⁴ Егоров Д. Ю., Козлов А. В. Природа продуктов ПОЛ, определяемая в сыворотке крови по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. М., 1988. С. 3–13.

⁵ Трофимов В. А. Роль нарушений липидного обмена в патогенезе острого перитонита в эксперименте : автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1999. 32 с.



Statistica 6.0 на персональном компьютере. В процессе работы применялся метод вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и χ^2 ; корреляционная зависимость оценивалась с помощью критерия r . Различия показателей относили к статистически значимым при $p < 0,05$.

Научные разработки проводились при информированном согласии больного в соответствии с международными нравственными требованиями ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека (г. Женева, 1993). С целью получения данных, которые в дальнейшем были приняты за норму, соответствующие исследования проведены у 14 здоровых добровольцев обоего пола в возрасте от 25 до 65 лет ($44,9 \pm 4,7$).

Результаты исследования

В ходе клинических исследований было установлено, что у больных острым холециститом и острым перитонитом, перенесших малотравматичные операции, ранний послеоперационный период протекал более благоприятно. Подтверждением этого является не только сравнительно быстрое восстановление общего состояния, но и ряд других признаков: сравнительно меньшие температурная реакция, продукция экссудата брюшной полости, лейкоцитарная реакция, быстрое восстановление функций кишечника и др.

Отметим, что объем оперативных вмешательств на органах поражения в исследованных группах не отличался. Нами была предпринята попытка, как указано выше, установить некоторые основы такого рода реакции организма на травму при малотравматичных вмешательствах. Акцент был сделан на исследованиях одного из интегральных показателей гомеостаза – эндогенной интоксикации и одного из ключевых механизмов эндогенной интоксикации (кроме основного заболевания) – каталитических процессов, обусловленных

мембранодеструктивными явлениями. Данный спектр исследований позволяет установить причинно-следственную связь между указанными явлениями, что во многом определяет некоторые основы сравнительно благоприятного течения раннего послеоперационного периода.

При поступлении в клинику у больных острым холециститом регистрировался синдром эндогенной интоксикации (табл. 1).

После проведения холецистэктомии с использованием лапаротомного доступа в раннем послеоперационном периоде было зарегистрировано увеличение содержания токсических продуктов в плазме крови пациентов. В первые трое суток показатели средномолекулярных пептидов превышали таковые при поступлении и были выше нормы даже на 3-сут. исследования на 80,1 и 105,1 % ($p < 0,05$) соответственно для $\lambda = 280$ нм и $\lambda = 254$ нм. На конечном этапе наблюдения отмечалась положительная динамика гидрофильного компонента эндогенной интоксикации, данные показатели снижались относительно таковых при поступлении, но оставались выше нормы на 28,2 и 35,2 % ($p < 0,05$) соответственно. Аналогичная динамика была выявлена при изучении гидрофобного компонента эндогенной интоксикации по альбумину: положительные изменения показателей отмечены только на конечном этапе наблюдения.

Применение миниинвазивных технологий в лечении острого деструктивного холецистита выявило положительную динамику всех маркеров эндогенной интоксикации уже с первых сут. послеоперационного периода. Отметим, что через двое сут. все изучаемые показатели были ниже таковых при поступлении. На конечном этапе клинического наблюдения (5-е сут.) уровень молекул средней массы ($\lambda = 254$ нм) и общая концентрация альбумина достигли нормальных значений.



Таблица 1
Table 1

Показатели эндогенной интоксикации у больных острым деструктивным холециститом (M ± m)
Parameters of endogenous intoxication in the patients with acute destructive cholecystitis (M ± m)

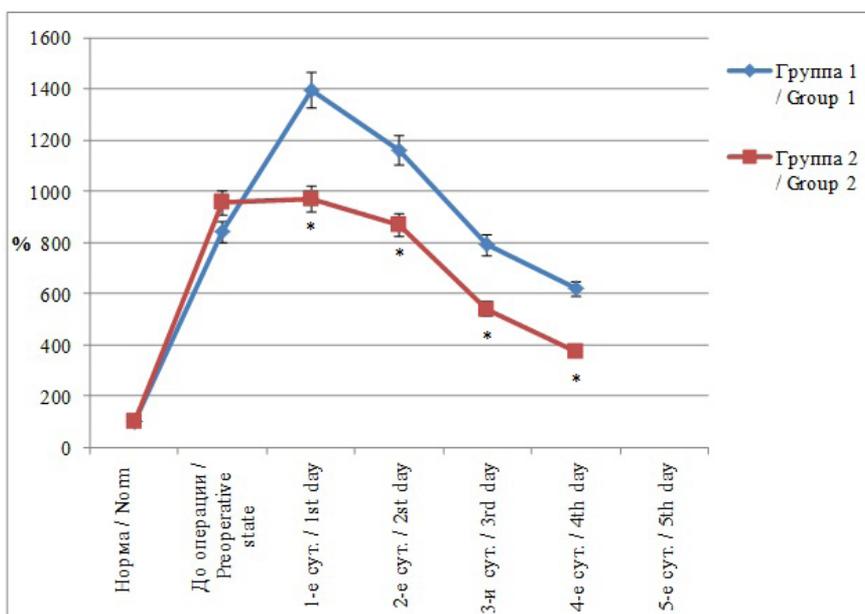
Показатель / Parameter	Группа / Group	Норма / Norm	До операции / Preoperative state	Этапы послеоперационного периода / Stages of the postoperative period				
				1-е сут. / 1 st day	2-е сут. / 2 nd day	3-и сут. / 3 rd day	5-е сут. / 5 th day	
Среднемолекулярные пептиды (λ = 280 нм), усл. ед. / Molecules of medium mass, standard units, s.u.	1	0,341 ± 0,011	0,553 ± 0,020*	0,654 ± 0,029*	0,614 ± 0,026*	0,437 ± 0,018*		
	2		0,562 ± 0,018*	0,416 ± 0,020*	0,392 ± 0,019*	0,374 ± 0,016*		
Среднемолекулярные пептиды (λ = 254 нм), усл. ед. / Molecules of medium mass, s.u.	1	0,253 ± 0,012	0,437 ± 0,018*	0,568 ± 0,018*	0,519 ± 0,020*	0,342 ± 0,017*		
	2		0,451 ± 0,015*	0,423 ± 0,023*	0,349 ± 0,027*	0,287 ± 0,021		
Общая концентрация альбумина, г/л / The total albumin concentration, g/l	1	51,75 ± 2,97	38,45 ± 1,88*	32,05 ± 1,97*	35,36 ± 1,74*	42,86 ± 1,03*		
	2		45,00 ± 1,05*	44,50 ± 2,04*	48,80 ± 2,98	50,05 ± 1,06		
Эффективная концентрация аль- бумина, г/л / The effective albumin concentration, g/l	1	46,08 ± 2,98	27,32 ± 1,11*	20,05 ± 0,97*	21,73 ± 0,90*	30,36 ± 0,98*		
	2		27,05 ± 0,92*	28,80 ± 0,91*	33,65 ± 0,93*	39,40 ± 1,87*		
Резерв связывания альбумина, усл. ед. / Reserve albumin binding, s.u.	1	0,891 ± 0,015	0,601 ± 0,014*	0,521 ± 0,012*	0,533 ± 0,015*	0,718 ± 0,016*		
	2		0,598 ± 0,028*	0,647 ± 0,016*	0,690 ± 0,027*	0,787 ± 0,023*		
Индекс токсичности, усл. ед. / Toxic- ity index, s.u.	1	0,123 ± 0,008	0,663 ± 0,038*	0,927 ± 0,034*	0,875 ± 0,041*	0,411 ± 0,025*		
	2		0,664 ± 0,022*	0,694 ± 0,024*	0,545 ± 0,020*	0,270 ± 0,014*		



В сравнительном аспекте было установлено, что после проведения холецистэктомии с использованием лапароскопических технологий (группа сравнения) индекс токсичности плазмы крови по альбумину был ниже, чем в контрольной группе, на 25,1 % ($p < 0,05$) на 1-е сут. исследования; на 37,7 % ($p < 0,05$) – на 2-е сут.; на 28,2 % ($p < 0,05$) – на 3-и сут.; на 34,3 % ($p < 0,05$) – к концу наблюдения. Достоверно ниже были также показатели гидрофобного компонента эндотоксикоза: уже на 1-е сут. показатель среднемолекулярных пептидов был ниже контроля на 15,3 и 20,1 % ($p < 0,05$) соответственно.

Изучение выраженности интоксикационного синдрома у пациентов с перитонитом при поступлении и в динамике раннего послеоперационного периода показало существенную выраженность патологического процесса (табл. 2).

Следует отметить, что применение миниинвазивных технологий лечения приводило к снижению выраженности интоксикационного синдрома уже на 2-е сут. послеоперационного периода. При использовании лапаротомного доступа уменьшение содержания токсических продуктов в плазме крови регистрировалось только к 3–5-м сут. наблюдения (рис. 1).



Р и с. 1. Индекс токсичности у больных перитонитом (* – достоверность отличия данных контрольной группы (1) от основной (2) при $p < 0,05$)

Fig. 1. The toxicity index in the patients with peritonitis (* – the reliability of the difference in the control group (1) from the main group (2) at $p < 0,05$)

Было выявлено, что содержание гидрофильных токсических продуктов в плазме крови у пациентов 2-й группы исследования было ниже контрольных данных на 12,7–37,8 % ($p < 0,05$) в динамике послеоперационного периода.

Изучение состояния универсальных молекулярных механизмов клеточного повреждения при различных способах терапии острой ургентной патологии как одного из важнейших источников эндогенных токсинов показало следующие результаты (табл. 3–4).

Таблица 2
Table 2

**Показатели эндогенной интоксикации у больных перитонитом (M ± m)
Parameters of endogenous intoxication in the patients with peritonitis (M ± m)**

Показатель / Parameter	Группа / Group	Норма / Norm	До операции / Preoperative state	Этапы послеоперационного периода / Stages of the postoperative period				
				1-е сут. / 1 st day	2-е сут. / 2 nd day	3-й сут. / 3 rd day	5-е сут. / 5 th day	
Среднемолекулярные пептиды (λ = 280 нм), усл. ед. / Molecules of medium mass, standard units, s.u.	1	0,341 ± 0,011	0,857 ± 0,081*	1,163 ± 0,055*	1,040 ± 0,086*	0,958 ± 0,092*	0,704 ± 0,039*	
	2		0,894 ± 0,068*	0,979 ± 0,045*	0,707 ± 0,068*	0,596 ± 0,050*	0,617 ± 0,022*	
Среднемолекулярные пептиды (λ = 254 нм), усл. ед. / Molecules of medium mass, s.u.	1	0,253 ± 0,012	0,669 ± 0,029*	0,969 ± 0,040*	0,954 ± 0,044*	0,825 ± 0,044*	0,513 ± 0,027*	
	2		0,704 ± 0,045*	0,750 ± 0,037*	0,685 ± 0,030*	0,576 ± 0,029*	0,448 ± 0,017*	
Общая концентрация альбумина, г/л / The total albumin concentration, g/l	1	51,75 ± 0,97	42,27 ± 3,51*	38,45 ± 2,15*	28,20 ± 1,45*	30,41 ± 2,01*	39,00 ± 1,77*	
	2		40,50 ± 3,32*	39,10 ± 2,17*	41,83 ± 2,47*	44,41 ± 2,44*	45,04 ± 2,98	
Эффективная концентрация альбумина, г/л / The effective albumin concentration, g/l	1	46,08 ± 0,98	20,76 ± 1,68*	14,23 ± 0,76*	11,62 ± 0,59*	17,17 ± 0,87*	22,16 ± 1,60*	
	2		17,04 ± 1,45*	16,89 ± 0,48*	19,30 ± 0,83*	23,80 ± 1,83*	27,97 ± 1,85*	
Резерв связывания альбумина, усл. ед. / Reserve albumin binding, s.u.	1	0,891 ± 0,015	0,491 ± 0,041*	0,368 ± 0,013*	0,412 ± 0,023*	0,485 ± 0,023*	0,568 ± 0,049*	
	2		0,481 ± 0,031*	0,431 ± 0,020*	0,491 ± 0,028*	0,586 ± 0,031*	0,637 ± 0,079*	
Индекс токсичности, усл. ед. / Toxicity index, s.u.	1	0,123 ± 0,008	1,036 ± 0,095*	1,714 ± 0,076*	1,427 ± 0,087*	0,971 ± 0,046*	0,760 ± 0,044*	
	2		1,177 ± 0,116*	1,194 ± 0,069*	1,068 ± 0,083*	0,666 ± 0,037*	0,461 ± 0,035*	

Примечание: * – достоверность отличия данных от нормы при $p < 0,05$; полужирный шрифт – достоверность отличия контрольной группы (1) от основной (2) при $p < 0,05$ / Note: * – the reliability of the difference in the data from the norm at $p < 0,05$; bold type – the reliability of the difference in the control group (1) from the main group (2) at $p < 0,05$

Таблица 3
Table 3

Показатели интенсивности перекисного окисления липидов в плазме крови у больных острым холециститом (M ± m)
Parameters of the intensity of lipid peroxidation in blood plasma in the patients with acute cholecystitis (M ± m)

Показатель / Parameter	Группа / Group	Норма / Norm	До операции / Preoperative state	Этапы послеоперационного периода / Stages of the postoperative period				
				1-е сут. / 1 st day	2-е сут. / 2 nd day	3-и сут. / 3 rd day	5-е сут. / 5 th day	
Диеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов / Diene conjugates, s.u./mg lipids	1	0,265 ± 0,016	0,329 ± 0,018*	0,448 ± 0,021*	0,359 ± 0,022*	0,301 ± 0,016*	0,301 ± 0,016*	
	2		0,322 ± 0,015*	0,315 ± 0,022*	0,269 ± 0,018	0,270 ± 0,017		
Триеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов / Triene conjugates, s.u./mg lipids	1	0,203 ± 0,012	0,274 ± 0,017*	0,336 ± 0,018*	0,313 ± 0,022*	0,225 ± 0,013	0,225 ± 0,013	
	2		0,306 ± 0,012*	0,285 ± 0,015*	0,232 ± 0,012*	0,202 ± 0,007		
ТБК-активные продукты, нмоль/г белка / TBA-active products, nmol/g protein	1	2,32 ± 0,19	3,37 ± 0,16*	3,93 ± 0,22*	3,59 ± 0,24*	3,11 ± 0,13*	3,11 ± 0,13*	
	2		3,52 ± 0,20*	3,16 ± 0,14*	2,59 ± 0,15	2,40 ± 0,13		
Фосфолипаза A ₂ , мкмоль/с/г белка / Phospholipase A ₂ , μmol/s/g protein	1	0,084 ± 0,004	0,251 ± 0,011*	0,328 ± 0,015*	0,308 ± 0,016*	0,204 ± 0,009*	0,204 ± 0,009*	
	2		0,258 ± 0,015*	0,244 ± 0,016*	0,193 ± 0,008*	0,158 ± 0,009*		
Супероксиддисмутатаза, усл.ед./мг белка / Superoxidisedismutase, s.u./mg protein	1	5,14 ± 0,14	4,18 ± 0,17*	3,20 ± 0,14*	3,42 ± 0,16*	4,15 ± 0,18*	4,15 ± 0,18*	
	2		4,08 ± 0,15*	4,13 ± 0,09*	4,58 ± 0,14*	5,00 ± 0,13		

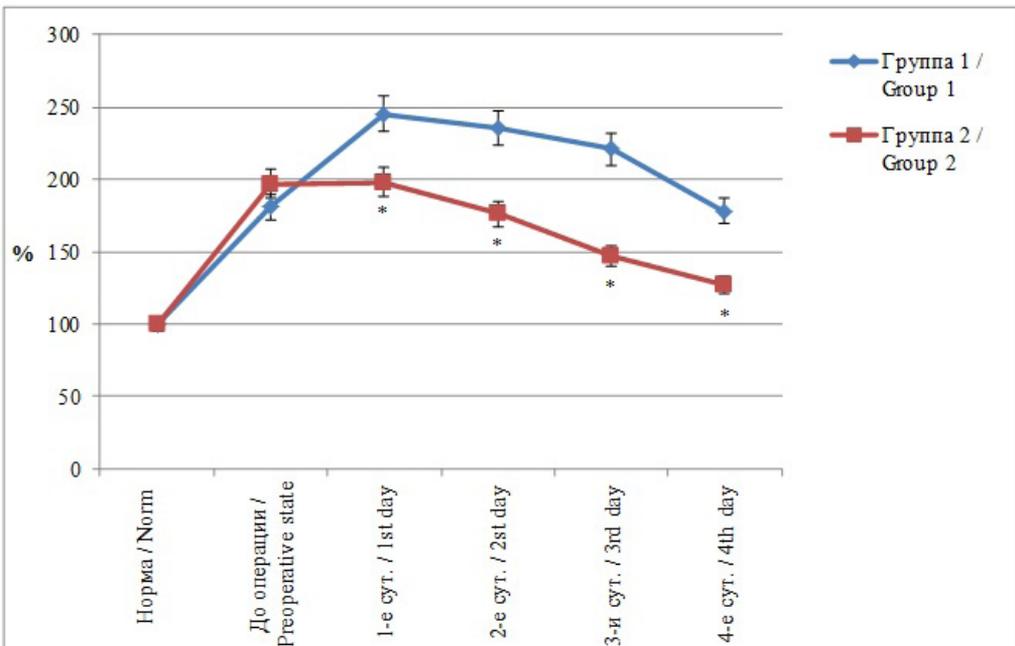
Примечание: * – достоверность отличия данных от нормы при $p < 0,05$; полужирный шрифт – достоверность отличия контрольной группы (1) от основной (2) при $p < 0,05$ / Note: * – the reliability of the difference in the data from the norm at $p < 0,05$; bold type – the reliability of the difference in the control group (1) from the main group (2) at $p < 0,05$

При остром холецистите на момент поступления регистрировали существенную активизацию процессов свободно-радикального окисления липидов и повышение активности фосфолипаз. Содержание первичных и вторичных продуктов липоперекисления возрастало относительно нормы на 21,5–50,7 и 45,3–51,7 % ($p < 0,05$) соответственно, активность фосфолипазы A_2 – на 198,8–207,1 % ($p < 0,05$). Активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутаза компенсаторно снижалась и была ниже нормы на 18,7–20,6 % ($p < 0,05$).

Использование миниинвазивных технологий способствовало более быстрому уменьшению выраженности данных мембранодеструктивных процессов, чем при выполнении лапаротомного доступа. Например, показатель ТБК-

активных продуктов у пациентов 2-й группы был ниже контроля на 16,2 % ($p < 0,05$) – на 1-е сут. терапии; на 19,6 % ($p < 0,05$) – на 2-е сут.; на 27,9 % ($p < 0,05$) – на 3-и сут.; на 22,8 % ($p < 0,05$) – на 5-е сут. Активность фосфолипазы A_2 в динамике наблюдения у пациентов 2-й группы была ниже контроля на 22,5–37,3 % ($p < 0,05$). Быстрее проходило восстановление активности супероксиддисмутаза.

Аналогичная динамика показателей мембранодеструктивных процессов в раннем послеоперационном периоде была выявлена у пациентов с перитонитом. Использование малотравматичных операций способствовало более быстрому восстановлению показателей перекисного окисления липидов и фосфолипазной активности относительно результатов контрольной группы (рис. 2).



Р и с. 2. Показатель ТБК-активных продуктов у больных перитонитом (* – достоверность отличия данных контрольной группы от основной при $p < 0,05$)

F i g. 2. The index of TBA-active products in the patients with peritonitis (* – the reliability of the difference in the control group from the main group at $p < 0,05$)

Таблица 4
Table 4

Показатели интенсивности перекисного окисления липидов в плазме крови у больных перитонитом
Parameters of intensity of lipid peroxidation in blood plasma in the patients with peritonitis (M ± m)

Диеновые коньюгаты, усл.ед./мг липидов / Diene conjugates, s.u./mg lipids	Группа / Group	Норма / Norm	До операции / Preoperative state	Этапы послеоперационного периода / Stages of the postoperative period				
				1-е сут. / 1 st day	2-е сут. / 2 nd day	3-й сут. / 3 rd day	5-е сут. / 5 th day	
Триеновые коньюгаты, усл.ед./мг липидов / Triene conjugates, s.u./mg lipids	1	0,265 ± 0,016	0,417 ± 0,019*	0,616 ± 0,024*	0,567 ± 0,021*	0,472 ± 0,018*	0,412 ± 0,023*	
	2		0,429 ± 0,022*	0,518 ± 0,027*	0,493 ± 0,024*	0,373 ± 0,021*	0,340 ± 0,019*	
ТБК-активные продукты, нмоль/г белка / TBA-active products, nmol/g protein	1	0,203 ± 0,012	0,375 ± 0,012*	0,487 ± 0,016*	0,442 ± 0,013*	0,407 ± 0,014*	0,312 ± 0,015*	
	2		0,387 ± 0,013*	0,387 ± 0,019*	0,378 ± 0,011*	0,305 ± 0,011*	0,214 ± 0,012	
Фосфолипаза A ₂ , мкМоль/с/г белка / Phospholipase A ₂ , μmol/s/g protein	1	2,32 ± 0,19	4,21 ± 0,31*	5,70 ± 0,26*	5,46 ± 0,23*	5,13 ± 0,29*	4,14 ± 0,12*	
	2		4,58 ± 0,16*	4,60 ± 0,13*	4,10 ± 0,16*	3,41 ± 0,11*	2,95 ± 0,14*	
Супероксиддисмутатаза, усл.ед./мг белка / Superoxidedismutase, s.u./mg protein	1	0,084 ± 0,004	0,318 ± 0,020*	0,512 ± 0,015*	0,456 ± 0,015*	0,405 ± 0,019*	0,292 ± 0,012*	
	2		0,339 ± 0,019*	0,378 ± 0,017*	0,330 ± 0,013*	0,275 ± 0,017*	0,197 ± 0,019*	
Диеновые коньюгаты, усл.ед./мг липидов / Diene conjugates, s.u./mg lipids	1	5,14 ± 0,14	3,14 ± 0,22*	2,46 ± 0,13*	2,57 ± 0,11*	2,79 ± 0,15*	3,32 ± 0,22*	
	2		3,02 ± 0,16*	2,97 ± 0,17*	3,12 ± 0,16*	3,48 ± 0,14*	3,90 ± 0,20*	

Примечание: * – достоверность отличия данных от нормы при $p < 0,05$; полужирный шрифт – достоверность отличия контрольной группы (1) от основной (2) при $p < 0,05$ / Note: * – the reliability of the difference in the data from the norm at $p < 0,05$; bold type – the reliability of the difference in the control group (1) from the main group (2) at $p < 0,05$

Следует отметить, что у пациентов контрольной группы исследования в первые трое суток послеоперационного периода регистрировали прогрессирование патологических изменений всех вышеописанных показателей, что, вероятно, связано со значительным негативным влиянием хирургической агрессии и объема хирургической травмы на состояние гомеостаза при ургентной патологии.

Обсуждение и заключения

При применении миниинвазивных вмешательств вне зависимости от патологии в раннем послеоперационном периоде отмечались существенно меньшие расстройства гомеостаза, в частности сравнительно низкая выраженность эндотоксемии, проявляющаяся уменьшением накопления биологически активных токсических компонентов. Ярким подтверждением данного положения является уменьшение индекса токсичности по альбумину (при холецистите – на 25,1–37,7 % ($p < 0,05$), при остром перитоните – на 25,5–39,3 % ($p < 0,05$)), что указывало на понижение загруженности активных центров альбумина лигандами (в основном гидрофобными токсическими продуктами). Учитывая, что метаболизм этих токсических продуктов в основном осуществляется в печени, становится очевидным факт сравнительно меньшей ее детоксикационной загруженности, а следовательно, быстрого восстановления функционального состояния. Данный фактор играет большую роль в сравнительно

быстром восстановлении гомеостатических показателей организма в целом и, следовательно, быстрой реабилитации больных. Особенно высока значимость данного процесса при деструктивном холецистите, поскольку печень вовлекается в патологический процесс и контактным путем.

Преимущество малотравматичных операций заключается также в сравнительно быстром купировании явлений перекисного окисления мембранных липидов и уменьшения активности фосфолипаз. Подчеркнем чрезвычайную важность этого факта, поскольку от интенсивности указанных процессов (агентов) зависит выраженность мембранодеструктивных явлений (катаболических процессов) – одного из важнейших источников эндогенной интоксикации, что существенно уменьшает нагрузку на печень.

Отметим, что особенно значимые положительные эффекты малотравматичных вмешательств наблюдаются при остром распространенном перитоните, что предотвращает чрезмерную нагрузку на печень. Сохранение (меньшее угнетение) функциональных возможностей печени положительно сказывается на состоянии больного и течении заболевания в целом, поскольку печень в этих условиях обеспечивает необходимую степень жизненных процессов, во многом обуславливая поддержание гомеокинетических показателей на таком уровне, при котором создаются реальные условия для манифестирования саногенетических механизмов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Philipp S. R., Miedema B. W., Thaler K.** Single-incision laparoscopic cholecystectomy using conventional instruments: early experience in comparison with the gold standard // *J. Am. Coll. Surg.* 2009. No. 209. P. 632–663. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.07.020
2. Meta-analysis comparing early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis / X. D. Wu [et al.] // *Liu. Br. J. Surg.* 2015. Aug. P. 12. DOI: 10.1002/bjs.9886
3. **Navez B., Navez J.** Laparoscopy in the acute abdomen // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014. Vol. 28, no. 1. P. 3–17. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.11.006



4. **Кашевкин С. А.** Результаты консервативного и малоинвазивных методов лечения тотально-субтотального панкреонекроза в ранние сроки // Вестник Ивановской медицинской академии. 2012. № 1. С. 41–44. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-konservativnogo-i-maloinvazivnyh-metodov-lecheniya-totalno-subtotalnogo-pankreonekroza-v-rannie-sroki>
5. **Кулиш В. А., Коровин А. Я., Балаклеев Е. Н.** Применение миниинвазивных технологий в лечении больных с осложненным острым холециститом // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Воронеж, 2012. Т. 5, № 2. С. 277–281. URL: <http://elibrary.ru/item.asp?id=17849647>
6. **Antoniou S. A., Pointer R., Granderath F. A.** Single-incision laparoscopic cholecystectomy: a systematic review // Surg. Endosc. 2010. DOI: 10.1007/s00464-010-1214-8
7. **Erbella J. Jr., Bunch G. M.** Single-incision laparoscopic cholecystectomy: the first 100 outpatients // Surg. Endosc. 2010. № 24. P. 1958–1961. DOI: 10.1007/s00464-010-0886-4
8. **Hong T. H., You Y. K., Lee K. H.** Transumbilical single-port laparoscopic cholecystectomy: scarless cholecystectomy // Surg. Endosc. 2009. Vol. 23, no. 6. P. 1393–1397. DOI: 10.1007/s00464-008-0252-y
9. Complications of laparoscopic cholecystectomy: our experience from a retrospective analysis / M. Radunovic [et al.] // Open Access Maced J. Med. Sci. 2016. Vol. 4, no. 4. P. 641–646. DOI: 10.3889/oamjms.2016.128
10. **Van Goor H.** Consequences and complications of peritoneal adhesions. Colorectal Dis. 2007. Suppl. 2. P. 25–34. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01358.x
11. **Суковатых Б. С., Иванов П. А., Блинков Ю. Ю.** Показания, противопоказания и технология видеоэндоскопических санаций брюшной полости при распространенном гнойном перитоните // Эндоскопическая хирургия. 2011. № 5. С. 5–8. URL: <http://elibrary.ru/item.asp?id=18167279>
12. **Ni Choileain N., Redmond H. P.** Cell response to surgery // Arch. Surg. 2006. Vol. 141, no. 11. P. 1132–1140. DOI: 10.1001/archsurg.141.11.1132
13. Laparoscopic versus open appendectomy for complicated and uncomplicated appendicitis in children / S. R. Markar [et al.] // J. Gastrointest. Surg. 2012. Vol. 16, no. 10. P. 1993–2004. DOI: 10.1007/s11605-012-1962-y
14. **Ndofor B., Mokotedi S., Koto M.** Comparing laparoscopic appendectomy to open appendectomy in managing generalised purulent peritonitis from complicated appendicitis: the uncharted path // S. Afr. J. Surg. 2016. Vol. 54, no. 3. P. 30–34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28240465>
15. Impact of surgery on immunologic function: comparison between minimally invasive techniques and conventional laparotomy for surgical resection of colorectal tumors / C. Evans [et al.] // Am. J. Surg. 2009. Vol. 197, no. 2. P. 238–245. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.01.021
16. **Винник Ю. С., Здзитовецкий Д. Э.** Послеоперационная санация брюшной полости при распространенном перитоните // Дальневосточный медицинский журнал. 2011. № 3. С. 19–21. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/posleoperatsionnaya-sanatsiya-bryushnoy-polosti-pri-rasprostranennom-peritonite>
17. **Jung B. H., Park J. I.** Impact of scheduled laparoscopic cholecystectomy in patients with acute cholecystitis, following percutaneous transhepatic gallbladder drainage // Ann. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2017. Vol. 21, no. 1. P. 21–29. DOI: 10.14701/ahbps.2017.21.1.21
18. Delayed laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: is it time for a change? / J. V. Yuval [et al.] // World J. Surg. 2017. Mar. 1. DOI: 10.1007/s00268-017-3928-4.
19. Об определении показаний к этапной санации брюшной полости при распространенном гнойном перитоните / А. Б. Ларичев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2013. Т. IV, № 3. С. 335–342. URL: http://vestnik-surgery.ru/arhiv/20/20_11.pdf
20. Changes in thiol-disulfide homeostasis of the body to surgical trauma in laparoscopic cholecystectomy patients / M. Polat [et al.] // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. 2016. Vol. 26, no. 12. P. 992–996. DOI: 10.1089/lap.2016.0381
21. Острый деструктивный холецистит у больных старческого возраста / О. Э. Луцевич [и др.] // Хирург. 2013. № 5. С. 19–26.
22. Малков И. С., Салахов Е. К. Лапароскопическая санация брюшной полости в комплексном лечении больных с распространенным перитонитом // Казанский медицинский журнал. 2012. Вып. 2. С. 287–289. URL: <http://www.kazan-medjournal.ru/ru/2012/2/93p287>

23. Салахов Е. К., Салахов К. К. Возможности лапароскопических технологий в диагностике и лечении больных с распространенным перитонитом // Казанский медицинский журнал. 2016. Вып. 2. С. 268–274. DOI: 10.17750/KMJ2016-268
24. Шаповальянц С. Г., Линденберг А. А., Марченко И. П. Особенности проведения санационных вмешательств при распространенном перитоните // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. № 3. С. 46–50. URL: <http://www.gastro-j.ru/article/32-osobennosti-provedeniya-sanatsionnyih-vmeshatelstv-pri-rasprostranennom-peritonite>
25. Mbatha S. Z., Anderson F. Outcomes in laparoscopic cholecystectomy in a resource constrained environment // S. Afr. J. Surg. 2016. Vol. 54, no. 3. P. 8–12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240461>
26. Laparoscopic cholecystectomy in patients aged 60 years and over – our experience / D. Serban [et al.] // J. Med. Life. 2016. Vol. 9, no. 4. P. 358–362. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27928438>
27. Laparoscopic management of cholecystoenteric fistula: a single-center experience / X. Y. Li [et al.] // J. Int. Med. Res. 2017. Jan 1:300060517699038. DOI: 10.1177/0300060517699038
28. Пикуза О. И., Шакирова Л. З. Диагностика интоксикации плода при гестозах по уровню молекул средней массы // Казанский мед. журн. 1994. Т. 75, № 6. С. 445–449.
29. Гуревич В. С., Конторщикова К. Н., Шатилина Л. В. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы // Лабораторное дело. 1990. № 4. С. 44–47.

Поступила 02.05.2017; принята к публикации 08.06.2017; опубликована онлайн 29.09.2017

Об авторах:

Власов Алексей Петрович, заведующий кафедрой факультетской хирургии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), доктор медицинских наук, профессор, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>, var.61@yandex.ru

Болотских Виктор Александрович, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» (394000, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10), кандидат медицинских наук, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6097-6361>, bolotskich@mail.ru

Салахов Ерикен Калымгиреевич, заместитель главного врача по медицинской части, заведующий хирургическим отделением ГАУЗ «Менделеевская ЦРБ» (423650, Россия, г. Менделеевск, ул. Северная, д. 7), кандидат медицинских наук, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2119-8020>, eriken@yandex.ru

Власов Павел Алексеевич, доцент кафедры факультетской хирургии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4389-3449>, pinochet-13@mail.ru

Шейранов Никита Сергеевич, соискатель кафедры факультетской хирургии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8153-1660>, nikita.sheiranov@mail.ru

Зайцев Павел Павлович, соискатель кафедры факультетской хирургии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6564-2325>, var.61@yandex.ru

Власова Татьяна Ивановна, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), доктор медицинских наук, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2624-6450>, vlasova.tatyanka@mail.ru

Абрамова Светлана Викторовна, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1922-5771>, elasv@yandex.ru

*Вклад соавторов:*

А. П. Власов: сбор и анализ клинического материала, написание текста статьи; В. А. Болотских: сбор лабораторных данных, анализ полученных результатов, написание текста статьи; Е. К. Салахов: сбор клинического материала, статистическая обработка данных; П. А. Власов: сбор клиничко-лабораторного материала, написание текста статьи; Н. С. Шейранов: сбор клинического материала, сбор лабораторных данных, анализ полученных данных; П. П. Зайцев: сбор клиничко-лабораторного материала, анализ полученных данных, написание текста статьи; Т. И. Власова: статистическая обработка и анализ клиничко-лабораторных данных, написание текста статьи; С. В. Абрамова: статистическая обработка и анализ клиничко-лабораторных данных.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

REFERENCES

1. Philipp S. R., Miedema B. W., Thaler K. Single-incision laparoscopic cholecystectomy using conventional instruments: Early experience in comparison with the gold standard. *J Am Coll Surg.* 2009; 209:632–663. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.07.020
2. Wu X.-D., Tian X., Liu M.-M., Wu L., Zhao S., Zhao L. Meta-analysis comparing early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Liu Br J Surg.* 2015. Aug. R. 12. DOI: 10.1002/bjs.9886
3. Navez B., Navez J. Laparoscopy in the acute abdomen. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014; 28(1):3–17. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.11.006
4. Kashevkin S. A. Total-subtotal pancreonecrosis at early stages: Result of conservative and minimally invasive methods of treatment. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii = Ivanovo Medical Academy Bulletin.* 2012; 1:41–44. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-konservativnogo-i-maloinvazivnyh-metodov-lecheniya-totalno-subtotalnogo-pankreonekroza-v-rannie-sroki> (In Russ.)
5. Kulish V. A., Korovin A. Ya., Balakleets Ye. N. Application miniinvaziv technologies in treatment of patients with the complicated sharp cholecystitis. *Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii.* = Bulletin of Experimental and Clinical Surgery. 2012; 5(2):277–281. Available at: <http://elibrary.ru/item.asp?id=17849647>
6. Antoniou S. A., Pointer R., Granderath F. A. Single-incision laparoscopic cholecystectomy: a systematic review. *Surg Endosc.* 2011. Feb; 25(2):367–377. DOI: 10.1007/s00464-010-1214-8
7. Erbella J. Jr., Bunch G. M. Single-incision laparoscopic cholecystectomy: the first 100 outpatients. *Surg Endosc.* 2010; 24:1958–1961. DOI: 10.1007/s00464-010-0886-4
8. Hong T. H., You Y. K., Lee K. H. Transumbilical single-port laparoscopic cholecystectomy: scarless cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2009; 23(6):1393–1397. DOI: 10.1007/s00464-008-0252-y
9. Radunovic M., Lazovic R., Popovic N., Magdelinic M., Bulajic M., Radunovic L., et al. Complications of laparoscopic cholecystectomy: our experience from a retrospective analysis. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016; 4(4):641–646. DOI: 10.3889/oamjms.2016.128
10. Van Goor H. Consequences and complications of peritoneal adhesions. *Colorectal Dis.* 2007; 9(s2):25–34. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01358.x
11. Sukovatykh B. S., Ivanov P. A., Blinkov Yu. Yu., Milyaev E. M. The videoendoscopic sanations of the abdominal cavity by the spread peritonitis. *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery.* 2011; 5:5–8. Available at: <http://elibrary.ru/item.asp?id=18167279> (In Russ.)
12. Ni Choileain N., Redmond H. P. Cell response to surgery. *Arch Surg.* 2006; 141(11):1132–1140. DOI: 10.1001/archsurg.141.11.1132
13. Markar S. R., Blackburn S., Cobb R., Karthikesalingam A., Evans J., Kinross J., et al. Laparoscopic versus open appendectomy for complicated and uncomplicated appendicitis in children. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16(10):1993–2004. DOI: 10.1007/s11605-012-1962-y.
14. Ndofor B., Mokotedi S., Koto M. Comparing laparoscopic appendectomy to open appendectomy in managing generalised purulent peritonitis from complicated appendicitis: the uncharted path. *S Afr J Surg.* 2016; 54(3):30–34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28240465>

15. Evans C., Galustian C., Kumar D., Hagger R., Melville D.M., Bodman-Smith M., et al. Impact of surgery on immunologic function: comparison between minimally invasive techniques and conventional laparotomy for surgical resection of colorectal tumors. *Am J Surg*. 2009; 197(2):238–245. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.01.021
16. Vinnik Yu. S., Zdzitovetskiy D. E. The postoperative sanitation of abdominal cavity in general peritonitis. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal* = Far East Medical Journal. 2011; 3:19–21. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/posleoperatsionnaya-sanatsiya-bryushnoy-polosti-pri-rasprostranennom-peritonite> (In Russ.)
17. Jung B. H., Park J. I. Impact of scheduled laparoscopic cholecystectomy in patients with acute cholecystitis, following percutaneous transhepatic gallbladder drainage. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2017; 21(1):21–29. DOI: 10.14701/ahbps.2017.21.1.21
18. Yuval J. B., Mizrahi I., Mazeh H., Weiss D. J., Almogy G., Bala M., et al. Delayed laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: is it time for a change? *World J Surg*. 2017. Mar 1. DOI: 10.1007/s00268-017-3928-4.
19. Larichev A. B., Pokrovskiy Ye. Zh., Dzhuguryan A. S., Dylenok A. A. Determination of indications for staging abdominal cavity sanitation. *Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii* = Experimental and Clinical Surgery Bulletin. 2013; 6(3):335–342. DOI: <http://dx.doi.org/10.18499/2070-478X-2013-6-3-335-342> (In Russ.)
20. Polat M., Ozcan O., Sahan L., Üstündag-Budak Y., Alisik M., Yilmaz N., et al. Changes in thiol-disulfide homeostasis of the body to surgical trauma in laparoscopic cholecystectomy patients. *J Laparosc Adv Surg Tech A*. 2016; 26(12):992–996. DOI: 10.1089/lap.2016.0381
21. Lutsevich O. E., Lutsevich E. V., Urbanovich A. S., Amirkhanov A. A. [Acute destructive cholecystitis in elderly patients]. *Khirurg* = Surgeon. 2013; 5:19–26. (In Russ.)
22. Malkov I. S., Salakhov Ye. K. Laparoscopic sanitation of the abdominal cavity in complex treatment of patients with generalized peritonitis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* = Kazan Medical Journal. 2012; 2:287–289. Available at: <http://www.kazan-medjournal.ru/ru/2012/2/93p287> (In Russ.)
23. Salakhov Ye. K., Salakhov K. K. Possibilities of laparoscopic technologies in diagnostics and treatment of patients with generalized peritonitis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* = Kazan Medical Journal. 2016; 2:268–274. DOI: 10.17750/KMJ2016-268 (In Russ.)
24. Shapovalyants S. G., Lindenberg A. A., Marchenko I. P. Features of debridement at the diffuse peritonitis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2009; 3:46–50. Available at: <http://www.gastro-j.ru/article/32-osobennosti-provedeniya-sanatsionnyih-vmeshatelstv-pri-rasprostranennom-peritonite> (In Russ.)
25. Mbatha S. Z., Anderson F. Outcomes in laparoscopic cholecystectomy in a resource constrained environment. *S Afr J Surg*. 2016; 54(3):8–12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240461>
26. Serban D., Branescu C., Savlovschi C., Purcărea A. P., El-Khatib A., Balasescu S. A., et al. Laparoscopic cholecystectomy in patients aged 60 years and over – our experience. *J Med Life*. 2016; 9(4):358–362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27928438>
27. Li X. Y., Zhao X., Zheng P., Kao X. M., Xiang X. S., Ji W. Laparoscopic management of cholecystoenteric fistula: a single-center experience. *J Int Med Res*. 2017. Jan 1:300060517699038. DOI: 10.1177/0300060517699038
28. Pikuza O. I., Shakirova L. Z. [Diagnosis of fetal intoxication in gestosis by the level of molecules of medium weight]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* = Kazan Medical Journal. 1994; 75(6):445–449. (In Russ.)
29. Gurevich V. S., Kontorshchikova K. N., Shatilina L. V. [Comparative analysis of two methods for determining the activity of superoxide dismutase]. *Laboratornoye delo* = Laboratory work. 1990; 4:44–47. (In Russ.)

Submitted 02.05.2017; revised 08.06.2017; published online 29.09.2017

*About the authors:*

Aleksey P. Vlasov, Head of the Faculty Surgery Chair, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Dr.Sci. (Medicine), professor, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>**, vap.61@yandex.ru

Viktor A. Bolotskikh, Associated Professor of the Operative Surgery and Topographic Anatomy, Burdenko Voronezh State Medical Academy (10 Studencheskaya St, Voronezh 394000, Russia), Ph.D. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6097-6361>**, bolotskich@mail.ru

Eriken K. Salakhov, Head of Surgical Department of Mendeleyevsk Central Regional Hospital (7, Severnaya St., Mendeleyevsk 423650, Russia), Ph.D. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2119-8020>**, eriken@yandex.ru

Pavel A. Vlasov, Associated Professor of the Faculty Surgery Chair, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Ph.D. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4389-3449>**, pinochet-13@mail.ru

Nikita S. Sheyranov, Ph.D. Candidate of the Faculty Surgery Chair, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8153-1660>**, nikita.sheiranov@mail.ru

Pavel P. Zaytsev, Dr.Sci. Candidate of the Faculty Surgery Chair, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Ph.D. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6564-2325>**, vap.61@yandex.ru

Tatyana I. Vlasova, Associated Professor of the Normal and Pathological Physiology Chair, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Dr.Sci. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2624-6450>**, vlasova.tatyanka@mail.ru

Svetlana V. Abramova, Head of the Obstetrics and Gynecology Chair, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Ph.D. (Medicine), docent, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1922-5771>**, elasv@yandex.ru

Contribution of the co-authors:

A. P. Vlasov: collection and analysis of clinical data, writing the draft; V. A. Bolotskikh: collection of laboratory data, analysis of the results obtained, writing the article; E. K. Salakhov: collection; of clinical data, data processing; P. A. Vlasov: collection of clinical and laboratory data, writing the draft; N. S. Sheyranov: collection of clinical and laboratory data, data analysis; P. P. Zaytsev: collection of clinical and laboratory data, analysis of the results obtained, writing the draft; T. I. Vlasova: statistical processing and analysis of clinical and laboratory data, writing the draft; S. V. Abramova: statistical processing and analysis of clinical and laboratory data.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.



Сравнительная оценка двух методов моделирования аутоиммунного увеита

**С. В. Аксенова, Н. А. Пятаев, М. В. Малькина*,
Н. В. Лакштанкина, А. В. Седойкина, С. А. Фирстов,
О. А. Куликов, Е. П. Бродовская**
ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (г. Саранск, Россия)
*marina.prizh@mail.ru

Введение. Увеит – заболевание увеального тракта, характеризующееся целым рядом причин возникновения и клинических проявлений. В патогенезе заболевания зачастую имеют значение не внешние, а внутренние антигены, которые приводят к развитию т. н. аутоиммунных реакций. Проблема лечения увеита имеет важное медикосоциальное значение в связи с высокой распространенностью данного заболевания, поражением лиц молодого возраста, высокой инвалидизацией. Цель исследования – сравнить эффективность двух методов моделирования аутоиммунного увеита.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 6 кроликах породы шиншилла (12 глаз). В ходе исследования были воспроизведены 2 модели экспериментального увеита на кроликах (1-я и 2-я группы соответственно) с использованием нормальной лошадиной сыворотки. Клиническую оценку течения воспалительного процесса в глазах выполняли путем биомикроскопии с помощью щелевой лампы и прямого офтальмоскопа. Также проводили гистологическое исследование, иммунологическое обследование.

Результаты исследования. Более быстросвоспроизводимая и яркая клиническая картина заболевания наблюдалась во 2-й группе; также были отмечены явные изменения в иммунологическом статусе животных: повышение количества лейкоцитов, нейтрофилов, увеличение количества НСТ-активных нейтрофилов, активизация фагоцитоза.

Обсуждение и заключения. Исследование показало, что 2-я модель увеита является наиболее удобным рабочим вариантом и характеризуется высокой активностью и продолжительностью воспалительного процесса в глазу.

Ключевые слова: аутоиммунный увеит, модель экспериментального увеита, иммунологический статус, нормальная лошадиная сыворотка, разрешающая доза, интравитриальное введение

Для цитирования: Сравнительная оценка двух методов моделирования аутоиммунного увеита / С. В. Аксенова [и др.] // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27, № 3. С. 428–439. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.428-439

Comparative examination of two methods for modeling autoimmune uveitis

**S. V. Aksenova, N. A. Pyatayev, M. V. Malkina*,
N. V. Lakshtankina, A. V. Sedoykina, S. A. Firstov,
O. A. Kulikov, Ye. P. Brodovskaya**
National Research Mordovia State University (Saransk, Russia)
*marina.prizh@mail.ru

Introduction. Uveitis is a disease of the uveal tract, characterized by a variety of causes and clinical manifestations. The internal antigens prevail often in the pathogenesis of



the disease and develop the so-called autoimmune reactions. The uveitis treatment has an important medico-social significance because of the high prevalence of uveitis, the significant rate of the disease in young people, and high disability. The article compares the efficiency of two methods for modeling autoimmune uveitis.

Materials and Methods. The research was conducted on 6 rabbits of the Chinchilla breed (12 eyes). Two models of experimental uveitis were reproduced on rabbits using normal horse serum during the research. A clinical examination of the inflammatory process course in the eyes was carried out by biomicroscopy using a slit lamp, and a direct ophthalmoscope. Histological and immunological examinations were conducted by the authors of the article.

Results. The faster-reproducing and vivid clinical picture of the disease was observed in the second group. The obvious changes in the immunological status of the animals were noted also: an increase in the number of leukocytes, neutrophils, HCT-active neutrophils, and activation of phagocytosis.

Discussion and Conclusions. The research has showed that the second model of uveitis is the most convenient working variant, which is characterized by high activity and duration of the inflammatory process in the eye.

Keywords: autoimmune uveitis, model of experimental uveitis, immunological status, normal horse serum, resolving dose, intravitreal injection

For citation: Aksenova S. V., Pyatayev N. A., Malkina M. V., Lakshtankina N. V., Sedoykina A. A., Firstov S. A., Kulikov O. A., Borodskaya Ye. P. Comparative examination of two methods for modeling autoimmune uveitis. *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2017; 27(3):428–439. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.428-439

Введение

Увеит – заболевание среднего отдела глаза (сосудистой оболочки, или увеального тракта), характеризующееся целым рядом причин возникновения и клинических проявлений¹. В патогенезе заболевания основную роль играет развитие иммунологических реакций в ответ на повреждение сосудистой оболочки глаза или внедрение антигена. Любой вид инфекции или системного заболевания организма, сопровождающийся активацией иммунной системы, может привести к развитию увеита² [1]. Глаз имеет иммунологическую привилегированность, которая в первую очередь распространяется на переднюю камеру глаза, субретинальное пространство и стекловидное тело [2].

Цель исследования – сравнить эффективность двух методов моделирования аутоиммунного увеита.

Обзор литературы

Проблема лечения увеита имеет важное медикосоциальное значение в связи с высокой распространенностью данного заболевания, поражением лиц молодого возраста, высокой инвалидизацией в среднем у 30 % пациентов (до 50–60 % при тяжелых формах) [1; 3]. В ходе многочисленных исследований было установлено, что в 2,8–10 % случаев увеит приводит к слепоте³⁻⁴ [4–6].

В ходе экспериментальных исследований было выявлено множество причин возникновения и механизмов воспаления сосудистой оболочки глаза, что во многом стало предпосылкой для

¹ Foster C. S., Vitale A. T. Diagnosis and treatment of uveitis. – 2nd ed. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2013. P. 1276.

² Nussenblatt R. B., Whitcup S. M. Uveitis: fundamental and clinical practice. – 4th ed. Elsevier Inc., 2010. 433 p.

³ Autoimmune diseases of the eye / I. Gery [et al.] // The Molecular Pathology of Autoimmune Diseases / ed. by A. N. Theofilopoulos. New York : Taylor and Francis, 2002. P. 978–998.

⁴ Janigan Jr. R. H. Uveitis evaluation and treatment : medscape reference. URL: [http://emedicine.medscape.com.articale/1209123-oveview](http://emedicine.medscape.com/articale/1209123-oveview)

разработки новых методов лечения увеита [7]. Множество причин возникновения данного заболевания, механизмов патогенеза, подходов к исследованиям и лечению предопределили существование большого количества различных экспериментальных моделей. Однако на данный момент не существует модели, которая удовлетворяла бы всем необходимым критериям. Экспериментальный аутоиммунный увеит (АИУ) может быть индуцирован у различных животных, включая крыс, мышей, обезьян, морских свинок и кроликов.

В качестве активаторов интраокулярного воспаления используют эндотоксин, липополисахарид [8], мурамилпептиды [9], арестин (S-антиген) [10], увеальный меланин [11]. Эндотоксин-индуцированный увеит запускается путем инъекции липополисахаридов бактериального эндотоксина. После подкожной или внутрибрюшинной инъекции липополисахаридов возникает быстрое, но недлительное воспаление сосудистой оболочки [8].

Сравнительно недавно была разработана модель экспериментального АИУ, индуцированная введением дендритных клеток, взятых из селезенки мышей [12]. Экспериментальный АИУ представляет собой опосредованную Т-клетками модель аутоиммунного заболевания. Рядом исследований было доказано, что Th1-клетки являются основным эффектором при АИУ [13]. Достаточно распространена модель меланин-индуцированного увеита, впервые описанная Broekhuysе (1993). Эта модель может быть вызвана у некоторых штаммов крыс путем иммунизации ретинальным меланином крупного рогатого скота.

Еще одну группу составляют модели спонтанно развивающегося увеоретинита у генетически измененных животных. В данном случае увеит развивается у мышей с измененным геном HLA-A29 либо в отсутствие гена AIRE в возрасте 8–12 мес. [14]. Однако преимущества данной модели остаются под вопросом.

Также разработаны модели, в которых в качестве индуктора воспаления сосудистой оболочки глаза используют нормальную лошадиную сыворотку (НЛС) [15]. Подобные модели являются наиболее доступными, поэтому получили широкое распространение в экспериментальных исследованиях. При первичном введении антигена происходит выработка антител; дальнейшее введение в процессе реакции антиген-антитело приводит к образованию иммунных комплексов, которые обладают сродством с тканями, взаимодействуют с комплементом и способствуют развитию аутовоспаления [16].

Приведем несколько известных вариантов. В одной модели проводилась сенсibilизация организма животного 1,0 мл стерильной НЛС путем введения в краевую вену уха кролика с промежутками в 24 ч в течение 5 дней, далее разрешающую дозу сыворотки в количестве 0,1 мл вводили в переднюю камеру глаза⁵. В другой модели производили 4-х кратную сенсibilизацию НЛС внутримышечно с интервалом 7 дней и последующим введением в переднюю камеру 0,1 мл разрешающей дозы сыворотки⁶. АИУ развивается при интравитриальном введении 0,07 мл НЛС после предварительной сенсibilизации организма путем введения 5 мл НЛС подкожно [17].

⁵ Патент 1601629 (СССР). Способ моделирования токсико-аллергического увеита / М. А. Пеньков, М. А. Сайтов, Н. В. Панченко. Опубл. 23.10.90, Бюл. № 39. URL: http://www.findpatent.ru/img_show/7105691.html

⁶ Майчук Д. Ю. Экспериментальная медико-биологическая оценка и разработка методов применения липосомальных глазных капель циклоспорина : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 24 с. URL: <http://medical-diss.com/medicina/eksperimentalnaya-mediko-biologicheskaya-otsenka-i-razrabotka-metodov-primeneniya-liposomalnyh-glaznyh-kapel-tsiklosporin#ixzz4ilwjQhLN>



В настоящее время продолжают поиски наиболее удобного рабочего варианта модели, характеризующейся высокой активностью и продолжительностью воспалительного процесса в глазу. Разнообразие существующих моделей экспериментального увеита поможет в понимании причин и механизмов глазного воспаления и позволит сделать лечение более эффективным. В последнее время изучаются методы регионарного введения химиотерапевтических препаратов; создаются новые системы адресной доставки лекарств [18–19].

Материалы и методы

Исследование проводилось на 6 кроликах породы шиншилла (12 глаз). В ходе исследования были воспроизведены две модели экспериментального увеита на кроликах с использованием НЛС («Биомед» Россия).

1 модель

С целью сенсибилизации организма НЛС вводили внутримышечно по 1 мл дважды с интервалом в 7 дней. На 13-й день после последней инъекции в переднюю камеру вводили разрешающую дозу НЛС – 0,1 мл.

2 модель

Сенсибилизацию организма проводили путем введения 5 мл НЛС подкожно и 1 мл НЛС внутримышечно с интервалом 5 дней, с последующим

через 9 дней интравитриальным введением 0,07 мл разрешающей дозы антигена.

Клиническую оценку течения воспалительного процесса в глазах проводили ежедневно после введения разрешающей дозы путем биомикроскопии с помощью щелевой лампы и прямого офтальмоскопа. Одновременно осуществляли фоторегистрацию глаза с помощью Universal clip-type LED cellphone microscope 60X.

Выраженность клинических проявлений увеита оценивали по 8 критериям в условных баллах (табл. 1).

В обеих группах проводили иммунологическое обследование. Количество лейкоцитов, относительное и абсолютное содержание нейтрофилов и лимфоцитов определяли посредством проведения общего анализа крови. Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по их способности поглощать латекс. Принцип спонтанного НСТ-теста основан на восстановлении в цитоплазме нейтрофилов нитросинего тетразолия до диформазана. С целью исследования компонентов комплемента определяли его гемолитическую активность. Уровень циркулирующих иммунных комплексов определяли методом осаждения с полиэтиленгликолем.

Таблица 1

Table 1

Выраженность клинических проявлений увеита

Severity of clinical manifestations of uveitis

Анатомическая структура / Anatomical structure	Изменения / Change	Баллы / Grade
1	2	3
Инъекция / Injection	Нет / None Перикорнеальная / Pericorneal Смешанная / Mixed	0 1 2
Светобоязнь / Photophobia	Нет / None Есть / Yes	0 1

Окончание табл. 1 / End of table 1

1	2	3
Слезотечение / Lacrimation	Нет / None Есть / Yes	0 1
Роговица / Cornea	Прозрачная / Transparent cornea Отек эндотелия роговицы / Edema of the corneal endothelium Отек роговицы / Corneal edema Преципитаты / Precipitates Дистрофия / Dystrophy	0 1 2 3 4
Передняя камера / Anterior chamber	Прозрачная / Transparent Клеточная взвесь / Cell suspension: 1–5 клеток / 1–5 cells 6–15 клеток / 6–15 cells 16–25 клеток / 16–25 cells 26–50 клеток / 26–50 cells Гипопион / Hypopyon	0 1 2 3 4 5
Зрачок / Pupil	Единичные синехии / Single synechiae Множественные синехии / Plural synechia Окклюзия зрачка / Occlusion of pupil	1 2 3
Радужка / Iris	Спокойная / Calm Расширение сосудов радужки / Expansion of the iris vessels Отек / Edema	0 1 2
Стекловидное тело / Vitreous	Спокойное / Calm Экссудат, клеточная взвесь / Exudate cell suspension	0 1

Забор крови выполняли трижды из ушной вены кролика: 1 проба – на 1 день эксперимента (контрольные значения), 2 проба – после сенсibilизации организма, 3 проба – в день максимального развития увеита.

Гистологическое исследование проводилось на этапе максимального клинического развития заболевания после фиксации энуклеированных глаз в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Окрасивание препаратов проводили гематоксилином и эозином. Анализ препаратов осуществлялся методом световой микроскопии с фоторегистрацией.

Результаты исследования

После введения разрешающей дозы НЛС у кроликов обеих групп отмечались характерные признаки иридоци-

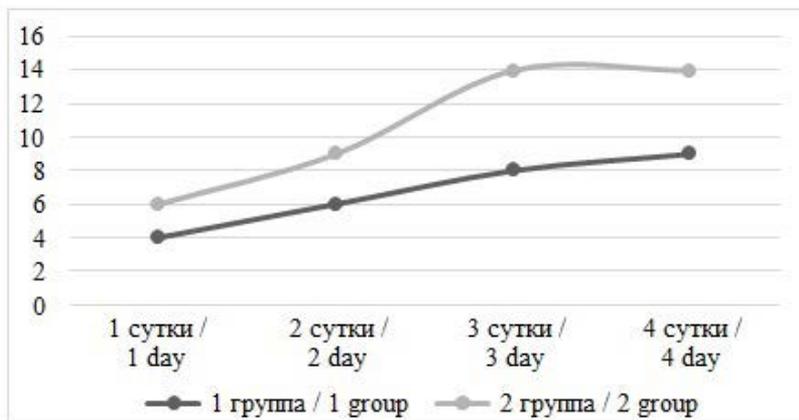
клита. Наиболее выраженная клиническая картина отмечалась у кроликов во 2-й группе и достигла 14 баллов уже на 3-и сут. после введения НЛС. В 1-й группе клиническая картина после введения НЛС не превысила 9 баллов (рис.1)

Отек век, гиперемия конъюнктивы были наиболее выраженными на 3-и сут. после введения разрешающей дозы. Также отмечалось образование пленок и хлопьев фибрина в передней камере, причем наибольшее количество сгустков фибрина наблюдалось у кроликов 2-й группы. Преципитаты на эндотелии роговицы были единичными. Отек стромы, ступенчатость рисунка и расширение кровеносных сосудов радужки, образование синехий у животных в 1-й группе по своей выраженности уступали наблюдающимся во 2-й группе.



Также во 2-й группе отмечалось образование выраженных хлопьевидных помутнений в стекловидном теле. Более

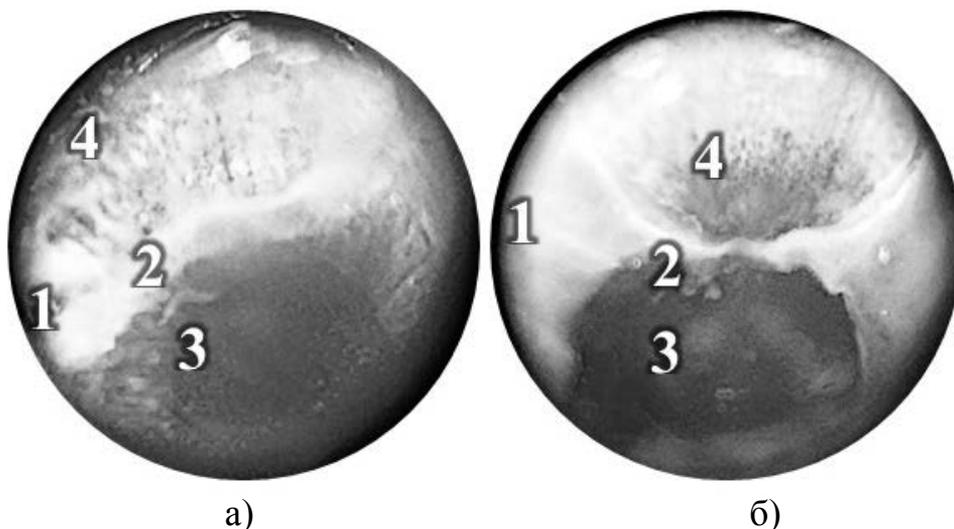
тяжелое течение увеита у кроликов во 2-й группе подтверждается в т. ч. фотоснимками глаз (рис. 2).



Р и с. 1. Динамика развития увеита со дня введения разрешающей дозы НЛС
F i g. 1. Dynamics of development of uveitis from the date of administration of the resolving dose of NHS

При изучении среднестатистических данных периферической крови было выявлено повышение количества лейкоцитов, которое при воспроизведении АИУ увеличивалось постепенно. При клини-

ческом возникновении АИУ (3-я проба) наблюдалось существенное повышение лейкоцитов периферической крови: $12,1 \pm 1,54 \times 10^9$ в 1 л в 1-й группе; $13,3 \pm 1,4 \times 10^9$ в 1 л во 2-й группе ($p < 0,05$).

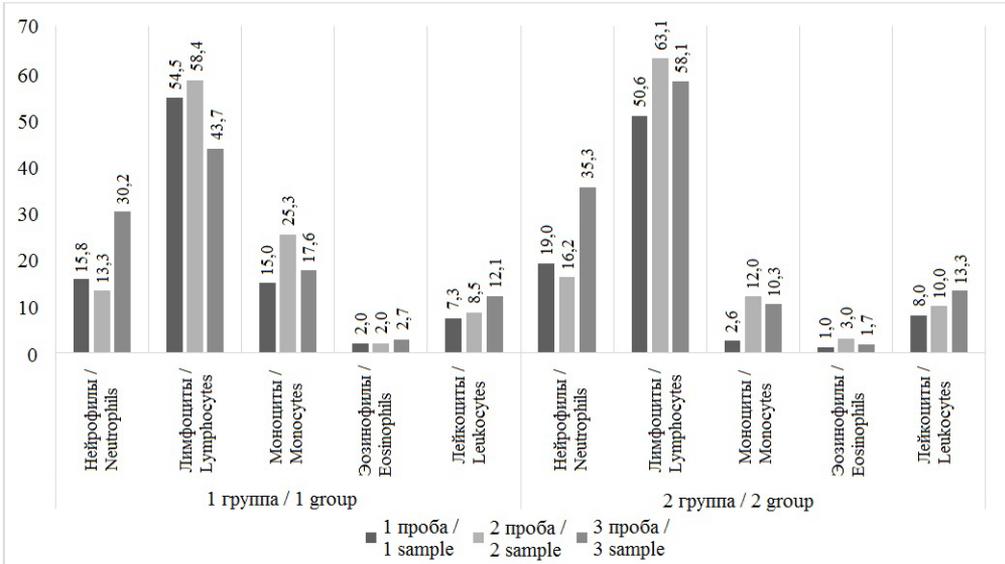


Р и с. 2. Фотоснимки глаз животных 1-й (а) и 2-й (б) групп: 1 – экссудат в передней камере; 2 – задние синехии; 3 – деструкция стекловидного тела; 4 – отечность и расширение сосудов радужки
F i g. 2. Photographs of the eyes of animals of group 1 (a) and group 2 (б) групп: 1 – exudate in the anterior chamber; 2 – posterior synechia; 3 – destruction of the vitreous; 4 – edema and expansion of the vessels of the iris

Было выявлено его существенное увеличение уровня нейтрофилов в 3-й пробе (клинически выраженный АИУ), при этом значения во 2-й группе были выше, чем в 1-й: $35,3 \pm 1,35\%$ и $30,2 \pm 1,98\%$ соответственно ($p < 0,01$).

Количество лимфоцитов в период проведения сенсибилизации имело тенденцию к повышению по сравнению с контрольными значениями в 1-й группе ($58,4 \pm 1,2\%$ и $54,5 \pm 1,3\%$

соответственно); во 2-й группе изменения были более выражены и составили $63,1 \pm 1,5\%$ и $50,6 \pm 1,35\%$ соответственно. В период клинического развития АИУ отмечено небольшое снижение количества циркулирующих лимфоцитов. Во 2-й группе эти изменения были менее выражены, но данный показатель все равно превышал контрольные значения: $58,1 \pm 1,2\%$ и $50,6 \pm 1,35\%$ соответственно (рис. 3).



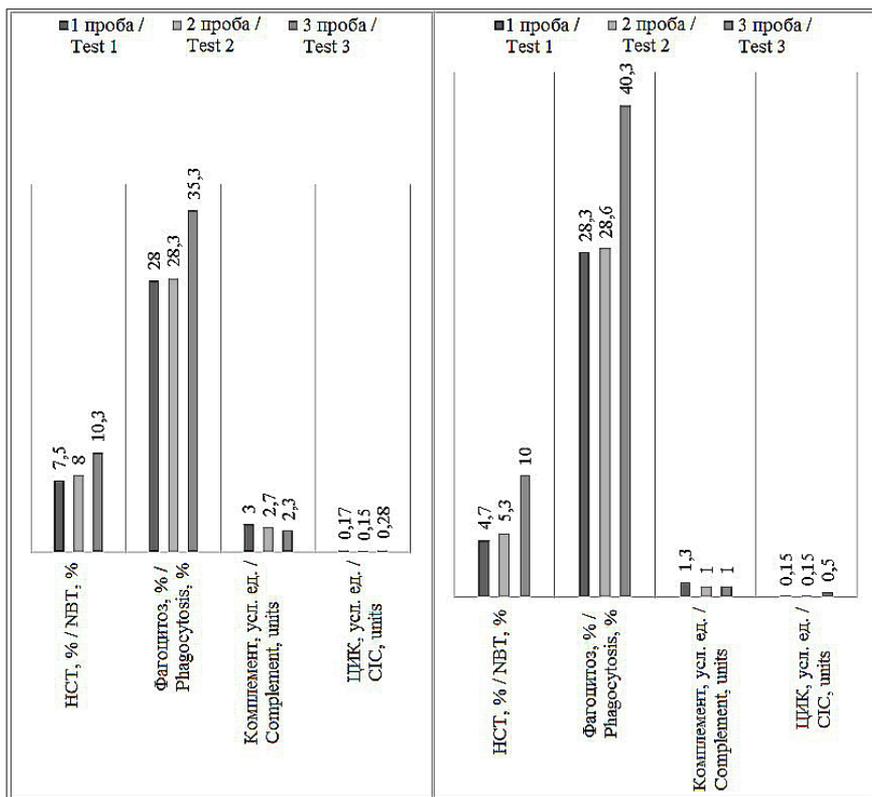
Р и с. 3. Изменения периферической крови при экспериментальном увеите
F i g. 3. Changes in peripheral blood during experimental uveitis

Было выявлено повышение поглотительной способности нейтрофилов у кроликов с выраженными признаками АИУ ($p < 0,05$). При этом в 1-й группе значение было несколько ниже, чем во 2-й: $35,3 \pm 1,63\%$ и $40,3 \pm 1,5\%$ соответственно ($p < 0,05$).

У всех кроликов 1-й и 2-й групп определялось повышенное количество НСТ-активных нейтрофилов: в среднем до $10,15 \pm 2,12\%$ в 3 пробе ($p < 0,05$). Уровень комплемента

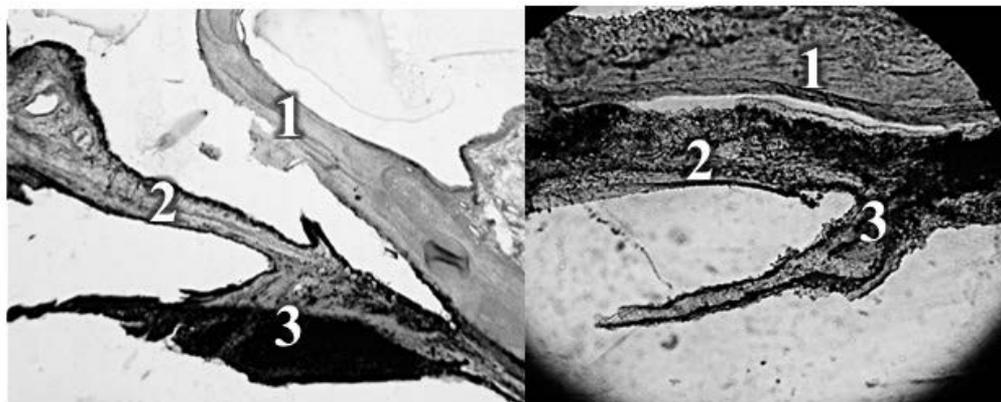
у больных кроликов существенно не отличался от контрольного уровня в обеих группах. Отмечается небольшое увеличение ЦИК до $0,28$ усл. ед. и $0,5$ усл. ед. в 1-й и 2-й группах соответственно (рис. 4).

Гистологически во 2-й группе была отмечена небольшая инфильтрация, отек и небольшая деструкция роговицы, отек радужки и цилиарного тела; в 1-й группе были более выражены атрофические изменения (рис. 5).



Р и с. 4. Иммунологические изменения при экспериментальном увеите: а) в 1 группе; б) во 2 группе

F i g. 4. Immunological changes in experimental uveitis: a) in 1st group; б) in 2nd group



1 группа / 1 group

2 группа / 2 group

Р и с. 5. Гистологическая картина увеита: 1 – роговица, 2 – радужка, 3 – цилиарное тело
F i g. 5. Histology of uveitis: 1 – cornea, 2 – iris, 3 – ciliary body

Обсуждение и заключения

3. При исследовании АИУ у кроликов были выявлены изменения в иммунологическом статусе в обеих группах: повышение количества лейкоцитов, нейтрофилов, увеличение количества НСТ-активных нейтрофилов, активизация фагоцитоза.

4. У кроликов 2-й группы отмечался более выраженный дисбаланс лим-

фоцитов по сравнению с кроликами 1-й группы.

2. Вторая модель воспроизведения увеита была наиболее удобной и быстрой в работе; отмечалась высокая активность воспалительного процесса.

1. При воспроизведении экспериментального переднего увеита на кроликах наиболее выраженная клиническая картина отмечалась во 2-й группе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Дроздова Е. А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов // Русский медицинский журнал. Клиническая Офтальмология. 2016. № 3. С. 155–159. URL: http://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Voprosy_klassifikacii_i_epidemiologii_uveitov/#ixzz4iTX60Efr

2. An immunologically privileged retinal antigen elicits tolerance: major role for central selection mechanisms // D. Avichezer [et al.] // J. Exp. Med. 2003. Vol. 198, no. 11. P. 1665–1676. DOI: 10.1084/jem.20030413

3. Jabs D. A., Busingye J. Approach to the diagnosis of the uveitides // Am. J. Ophthalmol. 2013. Vol. 156, no. 2. P. 228–236. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.03.027

4. Gritz D. C., Wong I. G. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California // The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. Ophthalmology. 2004. Vol. 111. P. 491–500. DOI: 10.1016/j.optha.2003.06.014

5. Anesi S. D., Foster C. S. Anterior uveitis: etiology and treatment // Advanced Ocular. Care. 2011. Feb. P. 32–34. URL: <http://www.keeler-symphony.com/docs/default-source/default-document-library/uveitis.pdf?sfvrsn=6>

6. Dayani P. N. Posterior uveitis: an overview // Advanced ocular care. 2011. Feb. P. 32–34. URL: http://eyetubeod.com/advancedoculercare/pdfs/aoc0111_f_Dayani.pdf

7. Rosenbaum J. T. Future for biological therapy for uveitis // Curr. Opin. Ophthalmol. 2010. Vol. 21, no. 6. P. 437. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32833f00b3

8. Uveitis secondary to bacterial products // J. T. Rosenbaum [et al.] // Ophthalmic Res. 2008. Vol. 40, no. 3–4. P. 165–168. DOI: 10.1159/000119870

9. NOD2, the gene responsible for familial granulomatous uveitis, in a mouse model of uveitis // H. L. Rosenzweig [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008. Vol. 49, no. 4. P. 1518. DOI: 10.1167/iovs.07-1174

10. Caspi R. R. A look at autoimmunity and inflammation in the eye // J. Clin. Invest. 2010. Vol. 120 (9). P. 3073–3083. DOI: 10.1172/JCI42440

11. Калюжин О. В., Дикинов З. Х., Евсегнеева И. В. Модели интраокулярного воспаления // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2011. № 2. P. 14–19. URL: http://www.immunopathology.com/ru/article.php?download_pdf=396

12. Autoimmune uveitis elicited with antigen-pulsed dendritic cells has a distinct clinical signature and is driven by unique effector mechanisms: Initial encounter with autoantigen defines disease phenotype // J. Tang [et al.] // J. Immunol. 2007. Vol. 178. P. 5578–5587. DOI: 10.4049/jimmunol.178.9.5578

13. Gregerson D. S. Peripheral expression of ocular antigens in regulation and therapy of ocular autoimmunity // Int. Rev. Immunol. 2002. Vol. 21. P. 101–121. DOI: 10.1080/08830180212062

14. Kozak Y., Camelo S., Pla M. Pathological aspects of spontaneous uveitis and retinopathy in HLA-A29 transgenic mice and in animal models of retinal autoimmunity: relevance to human pathologies // Ophthalmic Res. 2008. Vol. 40, no. 3–4. P. 175–180. DOI: 10.1159/000119872

15. Перов В. В., Давыдовой Г. А., Перова Т. С. Модель иммуногенного увеита у кроликов // Журнал экспериментальной биологии и медицины. 2006. Vol. 142. P. 649–650. DOI: 10.1007/s10517-006-0440-5

16. Imrie F. R., Dick A. D. Biologics in the treatment of uveitis // Curr. Opin. Ophthalmol. 2007. Vol. 18, no. 6. P. 481–486. DOI: 10.1097/ICU.0b013e3282f03d42



17. **Baldwin H. A., Borgmann A. R.** An improved immunogenic uveitis test in rabbits for evaluation of anti-inflammatory compounds // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1970. Vol. 133. P. 1326–1330. URL: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3181/00379727-133-34682>

18. Разработка новых противоопухолевых препаратов на основе полимерных наночастиц для терапии неоплазии / А. В. Заборовский [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2016. Т. 15, № 3. С. 401–403. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26687395>

19. Таргетный транспорт полимерных химиопрепаратов: современные технологии и перспективы / Н. А. Пятаев [и др.] // Поволжский онкологический журнал. 2012. № 2. С. 60–71. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18903294>

Поступила 17.05.2017; принята к публикации 21.06.2017; опубликована онлайн 29.09.2017

Об авторах:

Аксенова Светлана Владимировна, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, глазных болезней, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), доктор медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0186-5044>**, aksenova05@rambler.ru

Пятаев Николай Анатольевич, профессор анестезиологии и реаниматологии с курсами валеологии, безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), доктор медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9688-7640>**, pyataevna@mail.ru

Малькина Марина Валериевна, аспирантка кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, глазных болезней, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2387-7097>**, Marina.prizh@mail.ru

Лакштанкина Надежда Валерьевна, интерн кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, глазных болезней, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7030-5737>**, kanadya@mail.ru.

Седойкина Анастасия Владимировна, аспирантка кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, глазных болезней, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9969-2075>**, sedojkina83@mail.ru.

Фирстов Сергей Александрович, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсами валеологии, безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1961-7708>**, surgeonruz@yandex.ru

Куликов Олег Александрович, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4411-677X>**, oleg-kulikov-84@mail.ru

Бродовская Екатерина Павловна, аспирантка кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсами валеологии, безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68). **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1060-9843>**, kitten-777@mail.ru

Вклад соавторов:

С. В. Аксенова, Н. А. Пятаев: научное руководство, постановка задачи, определение методологии исследования, критический анализ и доработка текста; М. В. Малькина, Н. В. Лакштанкина, С. В. Фирстов: сбор и анализ аналитических и практических материалов по теме исследования, кри-

тический анализ и доработка решения; Е. П. Бродовская, О. А. Куликов: анализ научных источников по теме исследования, компьютерная реализация решения задачи.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

REFERENCES

1. Drozdova Ye. A. The classification and epidemiology of uveitis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya* = Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology. 2016; 3:155–159. Available at: http://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Voprosy_klassifikacii_i_epidemiologii_uveitov/#ixzz4iTX60EFr (In Russ.)
2. Avichezer D., Grajewski R. S., Chan C.-C., Mattapallil M. J., Silver P. B., Raber J. A., et al. An immunologically privileged retinal antigen elicits tolerance: major role for central selection mechanisms. *J Exp Med*. 2003; 198(11):1665–1676. DOI: 10.1084/jem.20030413
3. Jabs D. A., Busingye J. Approach to the diagnosis of the uveitides. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156(2):228–236. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.03.027
4. Gritz D. C., Wong I. G. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California. The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology*. 2004; 111:491–500. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.06.014
5. Anesi S. D., Foster C. S. Anterior uveitis: etiology and treatment. *Advanced Ocular Care*. 2011; Jan./Feb.:32–34. Available at: <http://www.keeler-symphony.com/docs/default-source/default-document-library/uveitis.pdf?sfvrsn=6>
6. Dayani P. N. Posterior uveitis: an overview. *Advanced ocular care*. 2011; Feb.:32–34. Available at: http://eyetubeod.com/advancedocularcare/pdfs/aoc0111_f_Dayani.pdf
7. Rosenbaum J. T. Future for biological therapy for uveitis. *Surr Opin Ophthalmol*. 2010; 21(6):437. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32833f00b3
8. Rosenbaum J. T., Rosenzweig H. L., Smith J. R., Martin T. M., Planck S.R. Uveitis secondary to bacterial products. *Ophthalmic Res*. 2008; 40(3–4):165–168. DOI: 10.1159/000119870
9. Rosenzweig H. L., Martin T. M., Jann M. M., Planck S. R., Davey M. P., Kobayashi K., et al. NOD2, the gene responsible for familial granulomatous uveitis, in a mouse model of uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49(4):1518. DOI: 10.1167/iovs.07-1174
10. Caspi R. R. A look at autoimmunity and inflammation in the eye. *J Clin Invest*. 2010; 120(9):3073–3083. DOI: 10.1172/JCI42440.
11. Kalyuzhin O. V., Dikinov Z. Kh., Evsegneeveva I. V. Models of intraocular inflammation. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* = Immunopathology, Allergology, Infectology. 2011; 2:14–19. Available at: http://www.immunopathology.com/ru/article.php?download_pdf=396 (In Russ.)
12. Tang J., Zhu W., Silver P. B., Su S.-B., Chan C.-C., Caspi R. R. Autoimmune uveitis elicited with antigen-pulsed dendritic cells has a distinct clinical signature and is driven by unique effector mechanisms: Initial encounter with autoantigen defines disease phenotype. *J Immunol*. 2007; 178:5578–5587. DOI: 10.4049/jimmunol.178.9.5578
13. Gregerson D. S. Peripheral expression of ocular antigens in regulation and therapy of ocular autoimmunity. *Int Rev Immunol*. 2002; 21:101–121. DOI: 10.1080/08830180212062
14. Kozak Y., Camelo S., Pla M. Pathological aspects of spontaneous uveitis and retinopathy in HLA-A29 transgenic mice and in animal models of retinal autoimmunity: relevance to human pathologies. *Ophthalmic Res*. 2008; 40(3-4):175–180. DOI: 10.1159/000119872.
15. Neroev V. V., Davydovoy G. A., Perova T. S. Model of immunogenic uveitis in rabbits. *Zhurnal eksperimental'noy biologii i meditsiny* = Journal of Experimental Biology and Medicine. 2006; 142:649–650. DOI: 10.1007/s10517-006-0440-5 (In Russ.)
16. Imrie F. R., Dick A. D. Biologics in the treatment of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007; 18(6):481–486. DOI: 10.1097/ICU.0b013e3282f03d42



17. Baldwin H. A., Borgmann A. R. An improved immunogenic uveitis test in rabbits for evaluation of anti-inflammatory compounds. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1970; 133:1326–1330. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3181/00379727-133-3468218>.

18. Zaborovskiy A. V., Tararina L. A., Mulyar A. G., Pyataev N. A., Gurevitch K. G. The development of new anticancer drugs based on polymeric nanoparticles for the treatment of neoplasia. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh* = System Analysis and Management in Biomedical Systems. 2016; 15(3):401–403. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26687395> (In Russ.)

19. Pyataev N. A., Meltsaev G. G., Skopin P. I., Minaeva O. V., Shchukin S. A. Targeted transport of polymeric chemopreparations: modern technologies and prospects. *Povolzhskiy onkologicheskii zhurnal* = Volga Journal of Oncology. 2012; 2:60–71. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18903294> (In Russ.)

Submitted 17.05.2017; revised 21.06.2017; published online 29.09.2017

About the authors:

Svetlana V. Aksenova, Professor of Hospital Surgery Chair with Courses of Traumatology, Orthopedics and Ophthalmology, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Dr.Sci. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0186-5044>**, akse-nova05@rambler.ru

Nikolay A. Pyatayev, Professor of Anaesthesiology and Resuscitation Chair with courses of Health Science, Health, Safety and Disaster Medicine, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Dr.Sci. (Medicine), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9688-7640>**, pyataevna@mail.ru

Marina V. Malkina, Doctoral Student of Hospital Surgery Chair with Courses of Traumatology, Orthopedics and Ophthalmology, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2387-7097>**, marina.prizh@mail.ru

Nadezhda V. Lakshtankina, Intern of Hospital Surgery Chair with Courses of Traumatology, Orthopedics and Ophthalmology, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7030-5737>**, kanadya@mail.ru

Anastasiya V. Sedoykina, Doctoral Student of Hospital Surgery Chair with Courses of Traumatology, Orthopedics and Ophthalmology, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9969-2075>**, sedojkina83@mail.ru

Sergey A. Firstov, Postgraduate of Anaesthesiology and Resuscitation Chair with Courses of Health Science, Health Safety, and Disaster Medicine, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1961-7708>**, surgeonruz@yandex.ru

Oleg A. Kulikov, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with Courses of Pharmaceutical Technology, Medical Institute, National Research Mordovia State University, (68, Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4411-677X>**, oleg-kulikov-84@mail.ru

Yekaterina P. Brodovskaya, Postgraduate Student of Anaesthesiology and Resuscitation Department with Courses of Health Science, Health Safety, and Disaster Medicine, Institute of Medicine, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1060-9843>**, kitten-777@mail.ru

Contribution of the co-authors:

S. V. Aksenova and N. A. Pyatayev: scientific management, formulating the research problem, development of the theoretical framework, critical analysis and revision of the draft; M. V. Malkina, N. V. Lakshtankin and S. V. Firstov: data collecting and analyzing, finalization of the solution; O. A. Kulikov and Ye. P. Brodovskaya: reviewing and analyzing the scientific literature on research topic, computer data processing.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.



Musculus soleus крыс при физической нагрузке и действии L-карнитина и креатинфосфата

**И. А. Хуторская^{1*}, В. П. Балашов¹, Л. А. Балыкова¹,
Г. Ф. Шаймарданова²⁻³, А. Р. Васильева², С. В. Гущина¹,
Т. В. Ломонова¹**

¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (г. Саранск, Россия)

²ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России
(г. Казань, Россия)

³КИББ «Казанский научный центр РАН» (г. Казань, Россия)

*alfa200890@yandex.ru

Введение. Исследование влияния препаратов метаболического типа действия на гистохимические характеристики камбаловидной мышцы является актуальным в рамках решения задачи по обеспечению тренировочного процесса в Российской Федерации не допинговыми лекарственными препаратами с целью безопасной коррекции последствий интенсивной физической нагрузки у атлетов.

Материалы и методы. Динамическую физическую нагрузку у крыс ($n = 24$) моделировали плаванием «до отказа» с отягощением 10 % от массы тела (20 сут. 1 раз/день). Подопытные животные были распределены на 4 группы (по 6 особей в каждой): № 1 – интактный контроль, № 2 – плавание + изотонический раствор NaCl, № 3 и № 4 – плавание + соответственно L-карнитин и креатинфосфат по 100,0 мг/кг ежедневно однократно внутривнутрибрюшинно. Объектом исследования служили камбаловидные мышцы (m. soleus). Типирование мышечных волокон проводили по выраженности гистохимической активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и щелочестабильной аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы) миозина. Оценивали процентное содержание мышечных волокон и методом прямой морфометрии определяли их диаметр. Полученные данные обрабатывали статистически с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования. Плавание животных «до отказа» не оказывает влияния на соотношение волокон с различными фенотипами в составе камбаловидной мышцы. Данный показатель является генетически детерминированным и не модифицируется L-карнитином и креатинфосфатом. Динамическая физическая нагрузка способствует развитию гипертрофии мышечных волокон различного типа. Исследуемые препараты метаболического типа действия либо не оказывают влияния на формирование гипертрофии, обусловленной физической нагрузкой (в большей степени креатинфосфат) либо уменьшают выраженность гипертрофии (в большей степени L-карнитин) в условиях динамической физической нагрузки.

Обсуждение и заключения. Полученные данные свидетельствуют, что L-карнитин и креатинфосфат при длительности применения в 20 сут. не обладают анаболическим эффектом в отношении камбаловидной мышцы. С учетом данных литературы об их способности эффективно корректировать ряд негативных последствий интенсивных физических нагрузок у атлетов, они могут рассматриваться в качестве средств помощи спортсменам различного уровня как лекарственные средства, не обладающие анаболическими свойствами.

Ключевые слова: камбаловидная мышца, L-карнитин, креатинфосфат, физическая нагрузка, сукцинатдегидрогеназа, аденозинтрифосфатаза миозина



Для цитирования: Musculus soleus крыс при физической нагрузке и действии L-карнитина и креатинфосфата / И. А. Хуторская [и др.] // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27, № 3. С. 440–451. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.440-451

Благодарности: Выражаем благодарность анонимным рецензентам.

Musculus soleus of rats at physical activity and L-carnitine and creatine phosphate effect

I. A. Khutorskaya^{a*}, V. P. Balashov^a, L. A. Balykova^a,
G. F. Shaymardanova^{b-c}, A. R. Vasilyeva^b, S. V. Gushchina^a,
T. V. Lomonova^a

^aNational Research Mordovia State University (Saransk, Russia)

^bKazan State Medical University (Kazan, Russia)

^cKazan Science Centre of the Russian Academy of Sciences (Kazan, Russia)

*alfa200890@yandex.ru

Introduction. The study of the effect of metabolic drugs on the histochemical characteristics of soleus muscle is relevant for solving the problem of providing the training process in Russia with non-doping drugs for safe correction of the consequences of intense physical activity in athletes.

Materials and Methods. Dynamic physical activity in rats (n = 24) was simulated by swimming “to the limit” with weighting of 10 % of body weight (20 days, 1 time per day). The experimental animals were divided into four groups (6 animals each): № 1 – control, № 2 – swimming + isotonic NaCl solution, № 3 and № 4 – swimming + L-carnitine or creatine phosphate 100.0 mg/kg daily intraperitoneally. The object of the study was musculus soleus. Differentiation of muscle fibers was carried out by the intensity of histochemical activity of succinate dehydrogenase (SDG) and alkaline stable adenosine triphosphate (ATP) of myosin. The percentage of muscle fibers was evaluated and their diameter was defined by the direct morphometry. The obtained data were treated statistically by Student’s T-test.

Results. Swimming of the animals “to the limit” do not affect the ratio of fibers with different phenotypes in the soleus muscle. This indicator is genetically determined and was not modified by L-carnitine and creatine phosphate. Dynamic physical activity promotes the development of hypertrophy of muscle fibers of various types. The investigated medicaments of the metabolic type either do not influence on the formation of exercise-induced hypertrophy (predominantly creatine phosphate) or reduce the intensity of the hypertrophic process (predominantly L-carnitine) under dynamic physical activity.

Discussion and Conclusions. The obtained data indicate L-carnitine and creatine phosphate do not have an anabolic effect. Taking into account the relevant data on ability of L-carnitine and creatine phosphate to effectively correct a negative effects of intensive physical exercises, these medicaments can be considered as a medications without anabolic properties for various levels athletes.

Keywords: musculus soleus, L-carnitine, creatine phosphate, physical activity, succinate dehydrogenase, adenosine triphosphate of myosin

For citation: Khutorskaya I. A., Balashov V. P., Balykova L. A., Shaymardanova G. F., Vasilyeva A. R., Lomonova T. V. Musculus soleus of rats at physical activity and L-carnitine and creatine phosphate effect. *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2017; 27(3):440–451. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.440-451

Acknowledgements: We thank the anonymous reviewers.

Введение

Потребности спортивной и реабилитационной медицины стимулируют поиск оригинальных лекарственных препаратов, не включенных в реестр допинговых средств ВАДА, защищающих организм атлетов при изнуряющих тренировочных и соревновательных нагрузках. В этом плане привлекают к себе внимание препараты метаболического типа действия, зарекомендовавшие себя как эффективные корректоры стрессорных и ишемических повреждений различных органов и систем организма [1–2]. К препаратам данного типа принадлежат в т. ч. L-карнитин и креатинфосфат [3–4]. Главными достоинствами метаболических средств являются идентичность их структуры природным биологически активным веществам и, следовательно, незначительная токсичность и высокая безопасность для организма [4]. Следует признать, что в настоящее время хорошо изучено действие L-карнитина и креатинфосфата на сердечно-сосудистую, иммунную и другие системы как в условиях эксперимента, так и при реальных спортивных нагрузках различного уровня [1; 5–6]. Однако в мировой литературе недостаточно освещены особенности действия подобных препаратов на скелетную мышечную ткань при моделировании физической нагрузки. При решении подобных задач необходимо учитывать наличие гетероморфности мышечных волокон в составе скелетных мышц млекопитающих. Принимая во внимание, что в большей степени физическую работоспособность атлетов обеспечивает аэробный тип энергопродукции, целью нашего исследования явилось изучение влияния L-карнитина и креатинфосфата на гистохимическую характеристику камбаловидной мышцы крыс, которая является мышцей оксидативного типа.

Обзор литературы

Скелетные мышцы млекопитающих и человека неоднородны по гистохимической, функциональной и метаболической природе. Состав их мышечных волокон детерминирован генетически и уникален для каждого биологического вида и конкретной мышцы. В зависимости от силы, скорости сокращения и развития утомления мышечные волокна подразделяются на быстрые (белые, гликолитические) и медленные (красные, оксидативные). Также между ними выделяют промежуточный тип мышечных волокон¹. Медленные мышцы несут основную нагрузку у спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта, которые требуют большой выносливости.

Камбаловидная мышца у всех млекопитающих в основном образована медленными мышечными волокнами, тогда как содержание волокон быстрого типа минимально [7–9]. В связи с этим орган является весьма удобным объектом исследования адаптации волокон медленного типа к изменяющимся условиям внешней среды [10–12].

Материалы и методы

Эксперименты выполнялись на белых лабораторных крысах с массой тела 250–300 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и корму. Для моделирования динамической физической нагрузки животных ежедневно подвергали плаванию «до отказа» с дополнительной нагрузкой, составляющей 10 % от массы тела [13–14] в течение 20 сут.

Подопытные животные (n = 24) были разделены на 4 группы (по 6 особей в каждой). Крысы, находящиеся в условиях стандартной двигательной активности составили контрольную группу № 1. Крысы групп № 2–4 подвергались ежедневной аналогичной динамической нагрузке и получали различную фарма-

¹ Ямщиков Н. В., Григорьева Ю. В., Ардашкин А. П. Морфологические аспекты прижизненного и посмертного повреждения скелетных мышц : монография. Самара : Офорт, 2011. 143 с.



кологическую поддержку: группа № 2 – изотонический раствор хлорида натрия; группы № 3 и № 4 – соответственно L-карнитин («Элькар») и креатинфосфат («Неотон») в дозах по 100,0 мг/кг. Препараты вводили ежедневно однократно внутривенно в объеме 0,5 мл за 15–20 мин. до начала плавания. Через 1 сут. после последней тренировки животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом, и препарировали камбаловидные мышцы (*m. soleus*), которые замораживали в жидком азоте.

Замороженный материал помещали в криостат-микротом OTF5000 (Bright, Великобритания) при -20°C и готовили серию поперечных срезов толщиной 13 мкм, которые подсушивали на воздухе и проводили гистохимическое окрашивание для определения активности щелочестойкой аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы) миозина и сукцинатдегидрогеназной (СДГ) активности мышц² [15].

Фотосъемку микропрепаратов осуществляли с помощью микроскопа Eclipse Ni и цифровой камеры DS-Fi1 (Nikon, Япония) с программным обеспечением Nis.ElementsD.4.20.00. Количес-

венно производили подсчет типированных мышечных волокон, оценивали их процентное содержание в мышце, методом прямой морфометрии определяли диаметр волокон. Полученные данные обрабатывали статистически с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Гистохимическое исследование камбаловидной мышцы крыс группы № 1 (рис 1, а) выявило присутствие в ее составе двух типов мышечных волокон: медленных (тип I) и быстрых (тип II). Анализ полученных результатов показал, что как и у других млекопитающих [8; 16] преимущественным типом мышечных волокон являются волокна I типа [17–18]. Данная морфологическая картина была неизменной у животных всех четырех экспериментальных групп (рис 1).

Количественный учет результатов АТФ-азной активности волокон представлен в табл. 1. Он свидетельствует о генетической предопределенности фенотипа мышечных волокон и неспособности физической нагрузки и изучаемых нами лекарственных средств модулировать данный показатель.

Таблица 1

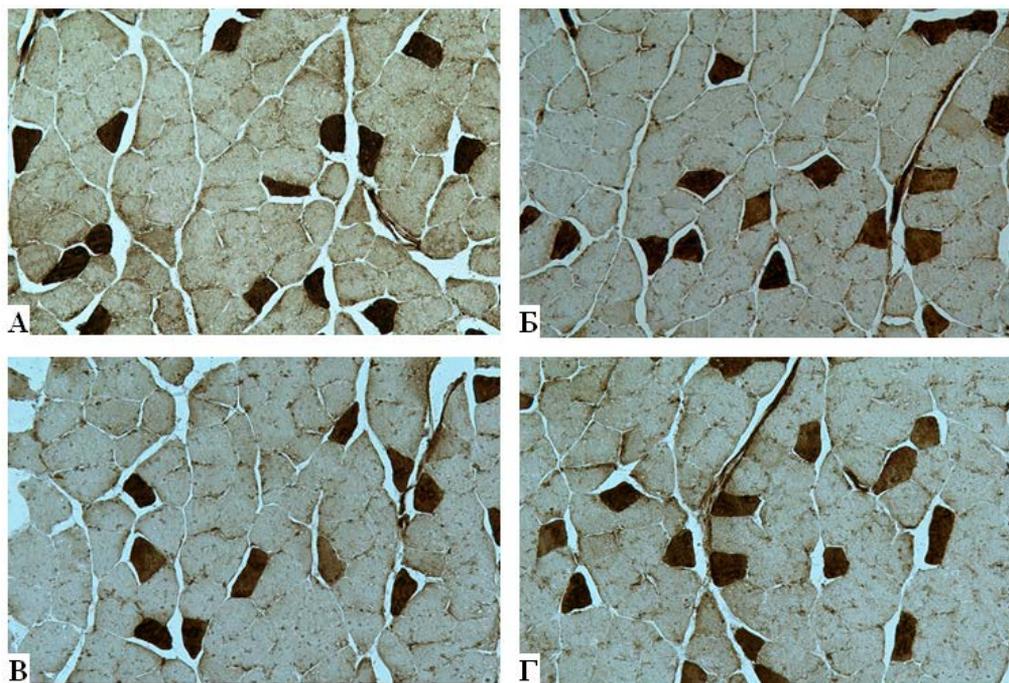
Table 1

АТФ-азная активность и диаметр мышечных волокон *musculus soleus* крыс ATP-ase activity and diameter of muscle fibers of *musculus soleus* in rats

№ группы / Number of group	I тип (медленные волокна) / I type (slow fibers)		II тип (быстрые волокна) / II type (fast fibers)	
	Доля, % / Proportion, %	Диаметр, мкм / Diameter, mkm	Доля, % / Proportion, %	Диаметр, мкм / Diameter, mkm
№ 1	94,7 ± 2,15	37,07 ± 0,923	5,3 ± 2,15	44,44 ± 0,695
№ 2	91,7 ± 3,15	42,09 ± 0,680 [#]	8,3 ± 3,15	51,85 ± 0,646 [#]
№ 3	94,6 ± 1,63	40,03 ± 1,337	5,4 ± 1,63	49,96 ± 0,815 [#]
№ 4	91,4 ± 2,86	42,89 ± 0,851 [#]	8,6 ± 2,86	48,90 ± 0,800 ^{*#}

Примечание: [#] – отличия, достоверные при сравнении с группой № 1 ($p < 0,05$); ^{*} – отличия, достоверные при сравнении с группой № 2 ($p < 0,05$) / Note: [#] – differences, significant when compared with group № 1 ($p < 0,05$); ^{*} – differences, significant when compared with group № 2 ($p < 0,05$)

² Пирс Э. Гистохимия. М.: Изд-во иностранной литературы, 1962. 962 с.



Р и с. 1. Musculus soleus крыс при гистохимическом выявлении АТФ-азы миозина (x 200): светлые мышечные волокна – I тип, темные мышечные волокна – II тип; а) группа № 1; б) группа № 2; в) группа № 3; г) группа № 4

F i g. 1. Musculus soleus of rats with histochemical detection of myosin ATPase (x 200): Light muscle fibers – I type, dark muscle fibers – II type; A – group № 1; B – group № 2; C – group № 3; D – group № 4

Однако, как показали наши исследования, динамическая физическая нагрузка способствует гипертрофии обоих типов мышечных волокон в составе камбаловидной мышцы. Следует отметить, что диаметр быстрых волокон меняется в несколько большей степени (+16,7 %) чем аналогичный показатель у волокон медленного типа (+13,5 %).

Оба фармакологических препарата способны модулировать процесс формирования гипертрофии мышечных волокон в составе камбаловидной мышцы. На фоне курсового применения L-карнитина не происходило статистически достоверного увеличения диаметра мышечных волокон I типа. Можно констатировать, что в отношении медленных волокон препарат блокирует развитие гипертрофии, опосредованной регулярной физической

нагрузкой. Диаметр волокон II типа на фоне коррекции препаратом, содержащим L-карнитин, также был несколько меньшим, чем у крыс группы № 2, однако статистически большим, чем у крыс без моделирования физической нагрузки. Следовательно, в отношении быстрых волокон L-карнитин лишь ограничивает степень выраженности гипертрофического процесса. Креатинфосфат не оказывал влияния на формирование гипертрофии медленных волокон камбаловидной мышцы. Его эффект на диаметр волокон II типа был однонаправленным с эффектом L-карнитина.

Далее мы оценили сукцинатдегидрогеназную активность мышечных волокон камбаловидной мышцы. Все волокна в составе m. soleus являются гистохимически активными. Однако



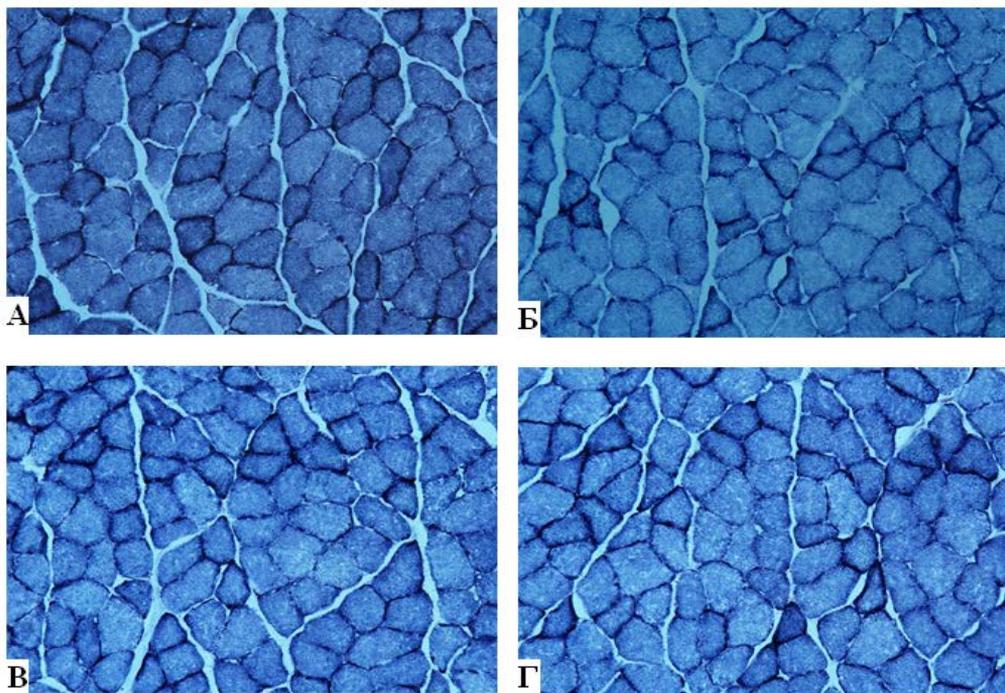
по выраженности активности сукцинатдегидрогеназы мышечные волокна были дифференцированы нами на 2 типа: волокна с высокой и промежуточной активностью (рис. 2, а). Как и в случае с АТФ-азой миозина ни один из факторов исследуемых нами не влиял на соотношение данных типов волокон в составе мышцы по ходу эксперимента (рис. 2). Статистически данный вывод подтвержден материалами, представленными в табл. 2.

Выполненный нами морфометрический анализ свидетельствует, что диаметр мышечных волокон с высокой активностью сукцинатдегидрогеназы меньше, чем с промежуточной активностью данного фермента (табл. 2).

Динамическая физическая нагрузка не сопровождается увеличением

диаметра мышечных волокон с высокой активностью, но способствует гипертрофии волокон с промежуточной активностью сукцинатдегидрогеназы. Препараты L-карнитин и креатинфосфат не способствуют изменениям диаметра волокон с высокой активностью фермента у крыс групп № 3 и № 4 по сравнению с животными группы № 2. Однако диаметр волокон с высокой активностью СДГ на фоне терапии креатинфосфатом статистически превосходил диаметр аналогичных волокон животных группы контроля № 1.

Эффект креатинфосфата в отношении волокон с промежуточной активностью был аналогичным, тогда как L-карнитин, напротив, ограничивал выраженность гипертрофии таких волокон.



Р и с. 2. Musculus soleus крыс при гистохимическом выявлении сукцинатдегидрогеназы (x 200): интенсивно окрашенные волокна – с высокой активностью фермента, средне окрашенные волокна – с промежуточной активностью фермента; а) группа № 1; б) группа № 2; в) группа № 3; г) группа № 4

F i g. 2. Musculus soleus of rats with histochemical detection of succinate dehydrogenase (x 200): intensively colored fibers – with high enzyme activity, medium-colored fibers – with intermediate enzyme activity. A – group № 1; B – group № 2; C – group № 3; D – group № 4

Т а б л и ц а 2

Table 2

Активность СДГ и диаметр мышечных волокон musculus soleus крыс

Activity of SDG and diameter of muscle fibers of musculus soleus in rats

№ группы / Number of group	Высокая активность / High activity		Промежуточная активность / Intermediate activity	
	Доля, % / Proportion, %	Диаметр, мкм / Diameter, mkm	Доля, % / Proportion, %	Диаметр, мкм / Diameter, mkm
№ 1	19,9 ± 1,57	43,59 ± 0,599	80,1 ± 1,57	50,71 ± 0,557
№ 2	19,3 ± 1,93	44,73 ± 0,515	80,7 ± 1,93	54,65 ± 0,586 [#]
№ 3	20,8 ± 1,61	44,63 ± 0,682	79,2 ± 1,61	52,47 ± 0,555 ^{**}
№ 4	21,3 ± 1,34	46,04 ± 0,655 [#]	78,7 ± 1,34	54,49 ± 0,681 [#]

Примечание: [#] – отличия, достоверные при сравнении с группой № 1 (p < 0,05); * – отличия, достоверные при сравнении с группой № 2 (p < 0,05) / Note: [#] – differences, significant when compared with group № 1 (p < 0,05); * – differences, significant when compared with group № 2 (p < 0,05)

Обсуждение и заключения

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что плавание животных «до отказа» не оказывает влияния на соотношение волокон с различными фенотипами в составе камбаловидной мышцы. Данный показатель является генетически детерминированным и не может быть модифицирован лекарственными препаратами метаболического типа действия. Однако диаметр мышечных волокон, во многом зависящий от активности экспрессии генов мышечных белков, способен подвергаться заметному изменению. Динамическая физическая нагрузка способствует развитию гипертрофии мышечных волокон различного типа. Метаболические средства, содержащие L-карнитин и креатинфосфат, либо не оказывают влияния на формирование гипертрофии (в большей степени креатинфосфат) либо ослабляют интенсивность гипертрофического процесса (в большей степени L-карнитин) в условиях

динамической физической нагрузки и фармакологической коррекции продолжительностью 20 сут. В мировой литературе описан анаболический эффект L-карнитина и креатинфосфата [19] и даны рекомендации по использованию препаратов при циклических видах спорта. Однако в этих работах предлагается более длительный курс приема препаратов и как правило, более высокие дозы.

Таким образом, 20-суточный курс L-карнитина и креатинфосфата при эквивалентной длительности физической нагрузки не обладает анаболическим эффектом в отношении камбаловидной мышцы. С учетом данных литературы об их способности эффективно корректировать ряд негативных последствий интенсивных физических нагрузок у атлетов [6; 20], они могут рассматриваться в качестве средств помощи спортсменам различного уровня как лекарственные средства, не обладающие свойствами допинга. Преимуществом данных препаратов может яв-



ляться их способность предупреждать деструктивное действие физической нагрузки и стресса на мышечные во-

локна [21–23]. При этом протекторный эффект проявляется в меньших дозах и в значительно более ранние сроки.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Энерготропные препараты в детской спортивной медицине / Н. В. Рылова [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. 2014. Т. 53, № 4. С. 132–140. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23460397>
2. Патогенетические аспекты формирования дезадаптационных изменений сердечно-сосудистой системы, опосредованных физическими нагрузками / Л. А. Балькова [и др.] // Вестник Мордовского университета. 2016. Т. 26, № 3. С. 336–348. DOI: 10.15507/0236-2910.026.201603.336-348.
3. Исследование влияния препаратов метаболического типа действия на толерантность к физическим нагрузкам в эксперименте / М. И. Альяшева [и др.] // Вопросы курортологии физиотерапии и лечебной физической культуры. 2007. № 4. С. 15–17. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9901915>
4. **Безуглая В. В.** Перспективы применения метаболитотропных препаратов в системе стресс-протекции сердечно-сосудистой системы // Спортивная медицина: наука и практика. 2014. № 1. Приложение. С. 22–24. DOI 10.17238/ISSN2223-2524
5. **Sharma S., Black S. M.** Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease // Drug Discovery Today Disease Mechanisms. 2009. Vol. 6, no. 1-4. P. 31–39. DOI: 10.1016/j.ddmec.2009.02.001
6. Изменения сердечно-сосудистой и иммунной систем у юных спортсменов: положительные эффекты L-карнитина / Л. А. Балькова [и др.] // Педиатрия : приложение к журналу «Consilium Medicum». 2014. № 4. С. 20–24. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22846784>
7. **Зырянова Т. Ю., Марков А. Г.** Сравнение характеристик мышечных волокон скелетных мышц мышей линии C57BL/6J и нокаутных по гену CD97 // Вестник Санкт-Петербургского университета (Сер. 11 «Медицина»). 2013. № 2. С. 201–210. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19410163>
8. **Punkt K.** Fibre types in skeletal muscles // Advances in anatomy, embryology, and cell biology. 2002. Vol. 162. P. 1–112. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11892240>
9. **Валиуллин В. В., Девятаев А. М., Зивевский С. А.** Гипотиреоз ослабляет развитие денервационных изменений в быстрой и медленной скелетных мышцах морской свинки // Морфология. 2009. Т. 136, № 4. С. 27. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13080421>
10. **James R. S., Altringham J. D., Goldspink D. F.** The mechanical properties of fast and slow skeletal muscles of the mouse in relation to their locomotory function // The Journal of Experimental Biology. 1995. Vol. 198. P. 491–502. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7699317>
11. L-Carnitine supplement reduces skeletal muscle atrophy induced by prolonged hindlimb suspension in rats / J. Jang [et al.] // Applied Physiology, Nutrition and Metabolism. 2016. Vol. 41. P. 1240–1247. DOI: 10.1139/apnm-2016-0094
12. Muscle composition after 14-day hindlimb unloading in rats: effects of two herbal compounds / H. Zhang [et al.] // Aviation Space and Environmental Medicine. 2007. Vol. 78, no. 10. P. 926–931. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17955939>
13. **Бархина Т. Г., Криштоп В. В., Полянская Л. И.** Морфофункциональная характеристика щитовидной железы в условиях динамической и статической физических нагрузок // Вестник Ивановской медицинской академии. 2006. Т. 11, № 1-2. С. 27–31. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12807843>
14. Анализ конформационных состояний гемопорфирина гемоглобина при различных видах физических нагрузок в эксперименте / И. А. Хуторская [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 3 С. 55–61. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26674043>
15. **Guth L., Samaha F. I.** Procedure for the histochemical demonstration of actomyosin ATPase // Experimental Neurology. 1970. Vol. 28. P. 365–367. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4248172>

16. Методы оценки композиции мышечных волокон в скелетных мышцах человека / А. В. Самсонова [и др.] // Труды кафедры биомеханики университета имени П. Ф. Лесгафта. 2012. № 6. С. 18–27. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22563311>
17. Effects of running exercise during recovery from hindlimb unloading on soleus muscle fibers and their spinal motoneurons in rats / A. Ishihara [et al.] // Journal of Neuroscience Research. 2004. Vol. 48. P. 119–127. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14741386>
18. Human skeletal muscle fiber type adaptability to various workloads / R. S. Staron [et al.] // Journal of Histochemistry and Cytochemistry. 1984. Vol. 32, № 2. P. 146–152. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6229571>
19. The effects of creatine long-term supplementation on muscle morphology and swimming performance in rats / A. Yildiz [et al.] // Journal of Sports Science and Medicine. 2009. Vol. 8, no. 4. P. 516–522. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3761556/pdf/jssm-08-516.pdf>
20. Increasing skeletal muscle carnitine availability does not alter the adaptations to high-intensity interval training / C. E. Shannon [et al.] // Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports. 2017. Mar 27. DOI: 10.1111/sms.12885
21. Effects of prolonged L-carnitine administration on delayed muscle pain and CK release after eccentric effort / M. A. Giamberardino [et al.] // International Journal of Sports Medicine. 1996. Vol. 17. P. 320. DOI: 10.1055/s-2007-972854
22. The effects of L-carnitine L-tartrate supplementation on hormonal responses to resistance exercise and recovery / W. J. Kraemer [et al.] // The Journal of Strength & Conditioning Research. 2003. Vol. 17. P. 455. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12930169>
23. **Karlic H., Lohninger A.** Supplementation of L-Carnitine in fithletes: does it make sense? // Nutrition. 2004. Vol. 20, no. 7-8. P. 709–715. DOI: 10.1016/j.nut.2004.04.003

Поступила 28.06.2017; принята к публикации 26.07.2017; опубликована онлайн 29.09.2017

Об авторах:

Хуторская Ирина Александровна, ассистентка кафедры цитологии, гистологии и эмбриологии с курсами медицинской биологии и молекулярной биологии клетки, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5553-0525>**, alfa200890@yandex.ru

Балашов Владимир Павлович, заведующий кафедрой цитологии, гистологии и эмбриологии с курсами медицинской биологии и молекулярной биологии клетки, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), доктор биологических наук, профессор, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9419-1498>**, bvp63@yandex.ru

Балькова Лариса Александровна, директор Медицинского института, заведующая кафедрой педиатрии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2290-0013>**, larisabalykova@yandex.ru

Шаймарданова Гульнара Фердинантовна, научный сотрудник лаборатории молекулярных основ патогенеза КИББ «Казанский научный центр РАН» (420111, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31, а/я 30), доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России (420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49), доктор биологических наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4472-6674>**, gulnara_kzn@rambler.ru

Васильева Алина Рустемовна, студентка ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России (420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9779-6823>**, alfa200890@yandex.ru

Гущина Светлана Валентиновна, профессор кафедры цитологии, гистологии и эмбриологии с курсами медицинской биологии и молекулярной биологии клетки, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), доктор биологических наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2314-4774>**, sguschin@mail.ru



Ломонова Татьяна Владимировна, лаборантка кафедры цитологии, гистологии и эмбриологии с курсами медицинской биологии и молекулярной биологии клетки, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6601-5043>**, t.lomova@mail.ru

Вклад соавторов:

И. А. Хуторская: проведение экспериментальной работы, подготовка начального текста с последующей доработкой, анализ литературных данных; В. П. Балашов: научное руководство, определение замысла и методологии статьи, критический анализ и доработка текста; Л. А. Балыкова: изучение концепции, критический анализ и доработка текста; Г. Ф. Шаймарданова: сбор литературных данных и доказательств и их формализованный анализ, курирование данных; А. Р. Васильева: верстка, редактирование текста, работы по статистической обработке данных; С. В. Гущина: сбор литературных данных на иностранных языках и их анализ, перевод информации для статьи на английский язык; Т. В. Ломонова: проведение экспериментальной работы, статистическая обработка данных.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

REFERENCES

1. Rylova N. V., Biktimirova A. A., Samoilo A. S., Nazarenko A. S. Energetropic drugs in pediatric sport medicine. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina* = Preventive and clinical medicine. 2014; 53(4):132–140. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23460397> (In Russ.)
2. Balykova L. A., Ivyanskiy S. A., Gromova Ye. V., Varlashina K. A., Shchekina N. V., Davydova P. A. Pathogenesis aspects of formation of the disadaptation changes of cardiovascular system, coursed by intensive physical. *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2016; 26(3):336–348. DOI: 10.15507/0236-2910.026.201603.336-348 (In Russ.)
3. Almyasheva M. I., Balashov V. P., Ivyanskiy S. A., Markelova I. A., Kulkova N. P., Balykova L. A. Experimental study of the effects of metabolic drugs on exercise tolerance. *Voprosy kurortologii fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kultury* = Issues of Balneology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Training. 2007; 4:15–17. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9901915> (In Russ.)
4. Bezuglaya V. V. Prospects for the use of metabolotropic drugs in the system of stress-protection of the cardiovascular system. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika* = Sports Medicine: Research and Practice. 2014; 1 (application):22–24. DOI 10.17238/ISSN2223-2524 (In Russ.)
5. Sharma S., Black S. M. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Drug Discovery Today Disease Mechanisms*. 2009; 6(1-4):31–39. DOI: 10.1016/j.ddmec.2009.02.001
6. Balykova L. A., Ivyanskiy S. A., Shirokova A. A., Urzyaeva A. N., Shchekina N. V. Changes in the cardiovascular and immune system in young athletes: the positive effects of L-carnitine. *Pediatriya. Prilozheniye k zhurnalu "Consilium Medicum"* = Pediatrics. Supplement to Consilium Medicum. 2014; 4:20–24. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22846784> (In Russ.)
7. Zyryanova T. Yu., Markov A. G. [Comparison of the characteristics of muscle fibers of skeletal muscles of C57BL / 6J mice and CD97 knockout mice]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta: Meditsina* = St Petersburg University Bulletin: Medicine. 2013; 2:201–210. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19410163> (In Russ.)
8. Punkt K. Fibre types in skeletal muscles. *Advances in Anatomy, Embryology, and Cell Biology*. 2002; 162:1–112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11892240>
9. Valiullin V. V., Devyataev A. M., Zizevsky S. A. Hypothyroidism weakens the development of denervation changes in fast and slow skeletal muscle of guinea pig. *Morfologiya* = Morphology. 2009; 136(4):27a. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13080421> (In Russ.)
10. James R. S., Altringham J. D., Goldspink D. F. The mechanical properties of fast and slow skeletal muscles of the mouse in relation to their locomotory function. *Journal of Experimental Biology*. 1995; 198:491–502. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7699317>

11. Jang J., Park J., Chang H., Lima K. L-Carnitine supplement reduces skeletal muscle atrophy induced by prolonged hindlimb suspension in rats. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016; 41:1240–1247. DOI: 10.1139/apnm-2016-0094
12. Zhang H., He Z., Gao Y., Hinghofer-Szalkay H. G., Fan X. Muscle composition after 14-day hindlimb unloading in rats: effects of two herbal compounds. *Aviation Space and Environmental Medicine*. 2007; 78(10):926–931. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17955939>
13. Barkhina T. G., Krishtop V. V., Polyanskaya L. I. Morphofunctional characteristics of the thyroid gland under conditions of dynamic and static physical activity. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii = Ivanovo Medical Academy Bulletin*. 2006; 11(1-2):27–31. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12807843> (In Russ.)
14. Khutorskaya I. A., Balashov V. P., Balykova L. A., Bystrova E. V., Balashov A. V. Analysis of conformational states of hemoglobin hemo porphyrin at different types of physical loads in the experiment. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2016; 23(3):55–61. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26674043> (In Russ.)
15. Guth L., Samaha F. I. Procedure for the histochemical demonstration of actomyosin ATPase. *Experimental Neurology*. 1970; 28:365–367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4248172>
16. Samsonova A. V., Barnikova I. E., Borisevich M. A., Vakhnin A. V. Methods for evaluating the composition of muscle fibers in human skeletal muscles. *Trudy kafedry biomekhaniki universiteta im. P. F. Lesgafta = Proceedings of Chair of Biomechanics of Lesgaft University*. 2012; 6:18–27. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22563311> (In Russ.)
17. Ishihara A., Kawano F., Ishioka N., Oishi H., Higashibata A., Shimazu T., et al. Effects of running exercise during recovery from hindlimb unloading on soleus muscle fibers and their spinal motoneurons in rats. *Journal of Neuroscience Research*. 2004; 48:119–127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14741386>
18. Staron R. S., Hikida R. S., Hagerman F. C., Dudley G. A., Murray T. F. Human skeletal muscle fiber type adaptability to various workloads. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 1984; 32(2):146–152. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6229571>
19. Yildiz A., Ozdemir E., Gulturk S., Erdal S. The effects of creatine long-term supplementation on muscle morphology and swimming performance in rats. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2009; 8(4):516–522. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3761556/pdf/jssm-08-516.pdf>
20. Shannon C. E., Ghasemi R., Greenhaff P. L., Stephens F. B. Increasing skeletal muscle carnitine availability does not alter the adaptations to high-intensity interval training. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2017. DOI: 10.1111/sms.12885
21. Giamberardino M. A., Dragani L., Valente R., Di Lisa F., Saggini R., Vecchiet L. Effects of prolonged L-carnitine administration on delayed muscle pain and CK release after eccentric effort. *International Journal of Sports Medicine*. 1996; 17:320. DOI: 10.1055/s-2007-972854
22. Kraemer W. J., Volek J. S., French D. N., Rubin M. R., Sharman M. J., Gómez A. L., et al. The effects of L-carnitine L-tartrate supplementation on hormonal responses to resistance exercise and recovery. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2003; 17:455. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12930169>
23. Karlic H., Lohninger A. Supplementation of L-carnitine in athletes: Does it make sense? *Nutrition*. 2004; 20(7-8):709–715. DOI: 10.1016/j.nut.2004.04.003

Submitted 28.06.2017; revised 26.07.2017; published online 29.09.2017

About the authors:

Irina A. Khutorskaya, Assistant of Chair of Cytology, Histology and Embryology with Courses of Medical Biology and Molecular Biology of Cell, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5553-0525>, alfa200890@yandex.ru

Vladimir P. Balashov, Head of Chair of Cytology, Histology and Embryology with Courses of Medical



Biology and Molecular Biology of Cell, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Dr.Sci. (Biology), Professor, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9419-1498>**, bvp63@yandex.ru

Larisa A. Balykova, Director of the Medical Institute, Head of Chair of Pediatrics, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Dr.Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of RAS, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2290-0013>**, larisabalykova@yandex.ru

Gulnara F. Shaymardanova, Researcher of Institute of Biochemistry and Biophysics, Kazan Science Centre of the Russian Academy of Sciences (2/31 Lobachevskogo St., Kazan 420111, Russia), Assistant of Chair of Histology, Cytology and Embryology, Kazan State Medical University (49 Butlerova St., Kazan, Russia), Dr.Sci. (Biology), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4472-6674>**, gulnara_kzn@rambler.ru

Alina R. Vasilyeva, Student of Kazan State Medical University (49 Butlerova St., Kazan 420012, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9779-6823>**, alfa200890@yandex.ru

Svetlana V. Gushchina, Professor of Chair of Cytology, Histology and Embryology with Courses of Medical Biology and Molecular Biology of Cell, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Dr.Sci. (Biology), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2314-4774>**, sguschin@mail.ru

Tatyana V. Lomonova, Laboratory Assistant, Histology and Embryology with Courses of Medical Biology and Molecular Biology of Cell, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6601-5043>**, t.lomova@mail.ru

Contribution of the co-authors:

I. A. Khutorskaya: conducting the experimental work, writing the draft, analyzing the relevant literature; V. P. Balashov: managing the research project, developing the theoretical framework and methods of research, critical reviewing the final text; L. A. Balykova: developing the theoretical framework, critical the final text; G. F. Shaymardanova: reviewing the relevant literature and data processing; A. R. Vasilyeva: formatting the final text, statistical data processing; S. V. Gushchina: reviewing the relevant literature and analyzing the data; T. V. Lomonova: carried out experimental work, statistical data processing.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.



Dynamics of morphogenesis under the influence of melatonin and mexidol in the context of induced carcinogenesis

O. N. Deryabina*, N. A. Plotnikova, S. B. Radynova
National Research Mordovia State University (Saransk, Russia)
**dr.deryabina@gmail.com*

Introduction. The article deals with the effect of mexidol and melatonin in the separate and combined use, on the process of carcinogenesis of soft tissue induced by benzo(a)pyrene at mice.

Materials and Methods. 120 mice were divided into four groups: three experimental groups of 30 mice, 30 mice are the control group on carcinogen. Animals from the all four groups were applied with benzo(a)pyrene at a dose of 0.2 ml per mouse, 2 times a week.

Results. It is found that the histological examination has showed a pattern similar to malignant fibrous histiocytoma. In the application of melatonin, the number of animals with induced tumors was 57 %, under the influence of mexidol frequency of formation of tumor nodes was 50 %. With combined use of mexidol and melatonin, the number of mice which had progressing tumor nodes was 36.6 %.

Discussion and Conclusions. While induced tumor growth of soft tissue, we can identify the various stages of the morphogenesis of malignancy.

Keywords: induced carcinogenesis, mesenchymal tumors, morphogenesis, melatonin, mexidol

For citation: Deryabina O. N., Plotnikova N. A., Radynova S. B. Dynamics of morphogenesis under the influence of melatonin and mexidol in conditions of induced carcinogenesis. *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2017; 27(3):452–464. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.452-464

Динамика морфогенеза под влиянием мелатонина и мексидола в условиях индуцированного канцерогенеза

О. Н. Дерябина*, Н. А. Плотникова, С. Б. Радынова
ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (г. Саранск, Россия)
**dr.deryabina@gmail.com*

Введение. Статья исследует влияние мексидола и мелатонина при отдельном и комбинированном применении на процесс канцерогенеза мягких тканей мышей, индуцированного бензо(а)пиреном.

Материалы и методы. 120 мышей были разделены на 4 группы: 3 экспериментальные (по 30 особей) и контрольная группа, индуцированная канцерогеном, (30 мышей). Животным из всех четырех групп вводили бензо(а)пирен в дозировке 0,2 мл, 2 раза в неделю.

Результаты исследования. Установлено, что при гистологическом исследовании наблюдалась картина, сходная со злокачественной фиброзной гистиоцитомой. При применении мелатонина количество особей с индуцированными опухолями составляло 57 %, под влиянием мексидола частота образования опухолевых узлов составляла 50 %. При комбинированном использовании мексидола и мелатонина доля особей с прогрессирующими опухолевыми узлами достигала 36,6 %.

© Дерябина О. Н., Плотникова Н. А., Радынова С. Б., 2017



Обсуждение и заключения. При индуцированном опухолевом росте мягких тканей мы можем идентифицировать различные стадии морфогенеза злокачественных образований.

Ключевые слова: индуцированный канцерогенез, мезенхимальная опухоль, морфогенез, мелатонин, мексидол

Для цитирования: Дерябина О. Н., Плотникова Н. А., Радынова С. Б. Динамика морфогенеза под влиянием мелатонина и мексидола в условиях индуцированного канцерогенеза // Вестник Мордовского университета. 2017. Т. 27, № 3. С. 452–464. DOI: 10.15507/0236-2910.027.201703.452-464

Introduction

The relevance of research. It is well known that malignant neoplasms occupy a leading place in the structure of morbidity and mortality of the population. According to the WHO for 2012, the incidence of malignant neoplasms in the Russian Federation was 480.2 per 100,000 population, and the death rate was 288.3 per 100,000 population [1]. At present, malignant neoplasias in Russia occupy the second place among all causes of death of the population – 14.9 % [2].

As is known, carcinogenesis is a multi-stage process during which a normal stem cell is transformed into an atypical one. Typically, the stages of tumor growth are presented in the form of pre-tumor hyperplasia, dysplasia, cancer “in place”, invasive growth and metastasis. The process of tumor transformation is accompanied by metabolic disturbances, changes in many body systems, including nervous, immune and endocrine systems [3]. Presence of premalignant lesions, processes of hyperplasia and cell proliferation in the initial stage of neoplasia are one of the fundamental properties of various stages of tumor growth. Further invasive growth of neoplasms seems to be a complex morphogenetic program in which proliferative processes are integrated into such as migration, natural selection, induction of cell division [4]. Any stage of tumor growth is potentially reversible, which encourages the search for oncostatic drugs that can affect the different stages of carcinogenesis.

Currently, one of the widely accepted theories of tumor growth is the free radical theory, which explains the morphogen-

esis of many pathological processes, such as cardiovascular pathology, immunodeficiency states, brain function disorders, cataracts, neoplasms and some others [5].

According to this theory, during the process of morphogenesis of tumor growth, on the one hand, the processes of lipid peroxidation are accelerated and activated, and on the other hand, there is a decrease in the reserves of the body's own antioxidant system [3].

The peroxide-oxygen concept of tumor growth postulates the need to create inside the cells hyperoxic conditions for their further malignancy. The relatively high level of free radicals that arise at the same time, in fact, creates conditions conducive to tumor transformation in the cell.

Much attention is paid to the search for new effective oncostatic drugs, taking into account the staged nature of the neoplasia processes, especially under conditions of experimental tumor growth.

One of the representatives of synthetic antioxidants is mexidol – a 3-hydroxypyridine derivative. The drug has a wide range of biological effects: it increases activity towards oxygen-dependent pathological processes, inhibits the formation of lipid peroxidation products, and also the formation of superoxide and hydroxyl radicals. At the heart of their antioxidant effect is the ability to suppress the rates of oxidative stress, the synthesis of free radicals at the initiation stage, thereby reducing the possibility of developing neoplasia [6]. In particular, in the literature available to us, information on the oncostatic effect of antioxidants in conditions of induced tumor growth is not fully presented and contradictory.

It is known that melatonin also has antioxidant properties [7]. Melatonin is the main hormone, which is synthesized mainly at night, in the tissue of the pineal gland.

The main functions of melatonin in the body are antioxidant, immunomodulating and biorhythmic [8].

The results of many years and many studies is the fact that the most significant physiological functions of melatonin are: suppression of cell proliferation and antitumor effect in experimental neoplasia, stimulation of metabolic processes; Inhibitory effect on the metabolism of pigment substances, sedative effect on the central nervous system, controlling the effect with seasonal and circadian rhythms. In addition, one of the most important functions of melatonin is the active absorption of most endogenous free radicals [9].

For a more complete understanding of the effect of melatonin and the mexidol antioxidant on the processes of tumor growth, experimental studies on a significant number of experimental models using substances of diverse organ specificity and a different mechanism of action are needed to reveal the mechanisms and patterns of their possible suppressive effect on tumor growth processes [10].

Materials and Methods

120 mice were divided into four groups: three experimental groups of 30 mice, 30 mice are the control group on carcinogen. All experimental animals 4 groups were introduced by benzopyrene one time. Benzopyrene is the carcinogen of the chemical origin. Benzopyrene was introduced at a dose of 2 mg per mouse in a volume of 0.1 ml, subcutaneously in the area of the lumbar region, previously carcinogen was dissolved in sterile olive oil. The next day after the introduction of benzopyrene, experimental animals of the 1st experimental group received melatonin in a dose of 2 mg/L.

For the experiment, there was daily prepared solution of melatonin ex tem-

pore. In order to prepare a solution, the drug was dissolved in 2–3 drops of 96 % ethanol and then was diluted with tap water and brought to the desired concentration. Experimental animals of the 2nd experimental group during the whole day received mexidol in a dose of 0.1 mg/kg together with drinking water. The mice of the 3rd group were simultaneously given melatonin at a dose of 2 mg/l and mexidol in a dose of 0.1 mg/kg, during the day along with drinking water. The control group was submitted to the mice of the 4th group who received drinking water without the addition of the studied drugs.

All experimental animals, and also mice that have died and withdrawn from the experiment at the end of the period, were subjected to autopsy and macroscopic examination. In autopsy were investigated by details - the skin, induced neoplasms of the skin and tissue of internal organs. It was counted the total number of tumor nodes on the skin and in the soft tissues, and also identified their options and dimensions. Tissue of all induced tumors were excised and then fixed in 10 % formalin solution. All the pieces were exposed to standard histopathological treatment and were drenched in paraffin. Subsequently, histological sections with thickness of 5–7 mkm were stained with hematoxylin and eosin, fuchsin van gieson and studied microscopically.

Staining by Van-Gieson is used to identify collagen of connective tissue fibers.

Results

After 6 months the mice that were exposed by benzopyrene, in 73 % of cases (22 out of 30 animals), there were soft tissue tumors. Thus, in the course of the experiment it was possible to trace the stages of morphogenesis of tumor growth. Since 126 days, since the introduction of benzopyrene in experimental animals described the group, on the skin of the back, at the injection of the carcinogen, were detected tumor nodules rounded-oval, with clear boundaries, grayish-white color, with a rough sur-



face, dense texture, displace on palpation. With increasing tumor sites in size, they became tightly fixed to the underlying

tissues. On tumor-like formations, in all cases, hair was missing and the skin was bruised (fig.1)



Fig. 1 Malignant tumor of soft tissues in the experimental mice of the control group

Р и с. 1. Злокачественные опухоли мягких тканей у мышей контрольной группы

After a latent period of tumor development, during 121–140 days, in the control group most of tumors were tumor nodules

with a large diameter. We also often marked phenomena of collapse, hemorrhage and destruction of the tumor tissue (fig. 2).



Fig. 2. Malignant tumor of soft tissues in the experimental mice of the control group

Р и с. 2. Злокачественные опухоли мягких тканей у мышей контрольной группы

In the experimental group with the use of mexidol macroscopically, the tissue induced tumors only in a few cases we observed the process of ulceration of the tumor tissue (fig. 3).



Fig. 3. Malignant soft tissue tumors from the mice that received mexidol
Р и с. 3. Злокачественные опухоли мягких тканей у мышей, получавших мексидол

In the group with the use of melatonin secondary changes in the form of the ulcer (fig. 4) in one case revealed the development of



Fig. 4. Malignant soft tissue tumors from the mice that received melatonin
Р и с. 4. Злокачественные опухоли мягких тканей у мышей, получавших мелатонин



When the joint introduction of mexidol and melatonin in experimental animals, in all

cases, on the surface of tumor sites were: hair, skin integrity was not compromised (fig. 5).



Fig. 5. Malignant soft tissue tumors from the mice that received melatonin and mexidol

Р и с. 5. Злокачественные опухоли мягких тканей у мышей, получавших мелатонин и мексидол

At the macroscopic study of induced tumor nodes, the dead mice of the control group, the tumors were firmly adherent with epidermis and surrounding tissue. Almost all tumors had foci of hemorrhage and necrosis. In mice of the experimental group also had tumors that had an expansive growth form, quite clear, the capsule, and in relation to the surrounding tissues squeezed them, pushed away, but not ingrown. Skin tumor in these nodes quite easily separated.

Microscopically, the introduction of benzpyrene subcutaneously in mice was diagnosed with a tumor of the soft tissues fibrohistiocytoma origin, the type of malignant fibrous histiocytoma.

Histologically, the tumor is built of fibroblasts, myofibroblasts, oval or rounded histiocytes. In places the tumor cells develop into short bundles, forming a typical moiré structure (fig. 6).

In tumor nodes in the control group, were microscopically identified two forms of malignant fibrous histiocytoma: superficial and deep. At a superficial der-

mal localization of fibrous histiocytoma is more pronounced cellular polymorphism, with the presence of stroma, inflammatory infiltrates, and secondary changes such as hemorrhage and necrosis (fig. 7).

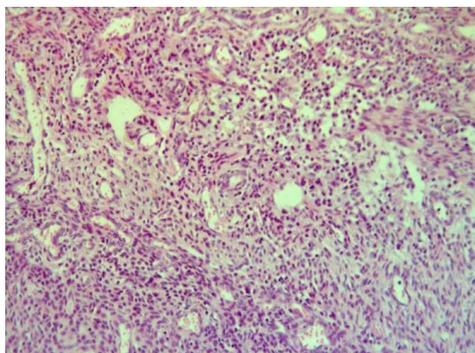


Fig. 6. Malignant tumor of soft tissue fibrohistiocytoma origin in the mice of the control group. The formation of moiré structures. Hematoxylin and eosin, x 200

Р и с. 6. Злокачественная опухоль мягких тканей фиброгистиоцитомного происхождения у мышей контрольной группы. Образование муаровых структур. Гематоксилин и эозин, x 200

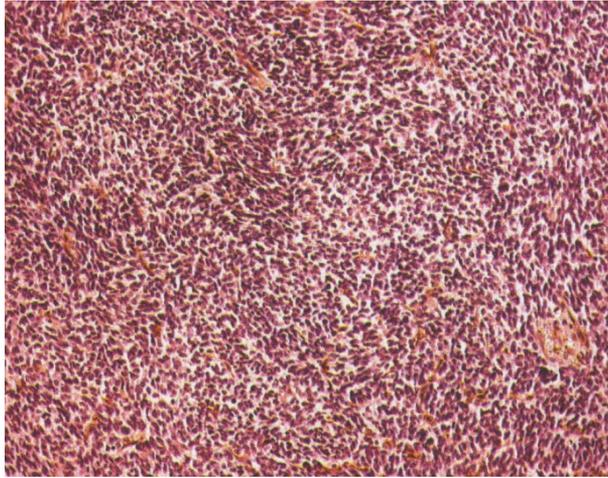


Fig. 7. Development of secondary processes in soft-tissue tumors in animals of the control group. Massive areas of hemorrhages in the stroma of the tumor tissue. A hematoxylin and eosin, x 200

Р и с. 7. Развитие вторичных процессов в опухолях мягких тканей у животных контрольной группы. Массивные участки кровоизлияний в строме опухолевой ткани. Гематоксилин и эозин, x 200

With the deep form of a malignant fibrous histiocytoma prevailed myofibroblastic component. In the tumor were also identified hemangiopericytoma

structure, multi-core osteoclastogenic, foam cells, cell Tutone (fig. 8) also were foci of myxomatosis and hyalinosis stroma (fig. 9).

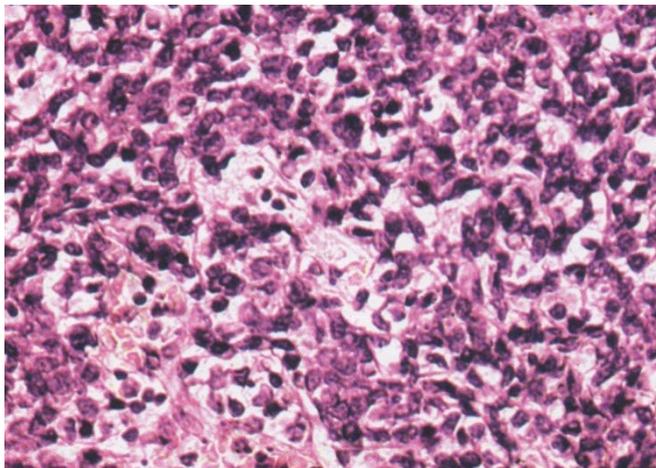


Fig. 8. The deep form of a malignant fibrous histiocytoma. Dominated by a pronounced cellular irregularities in the form of polymorphism and anaplasia of the tumor cells. A hematoxylin and eosin, x 200

Р и с. 8. Глубокая форма злокачественной фиброзной гистиоцитомы. Доминирована ярко выраженными клеточными нарушениями в виде полиморфизма и анаплазии опухолевых клеток. Гематоксилин и эозин, x 200

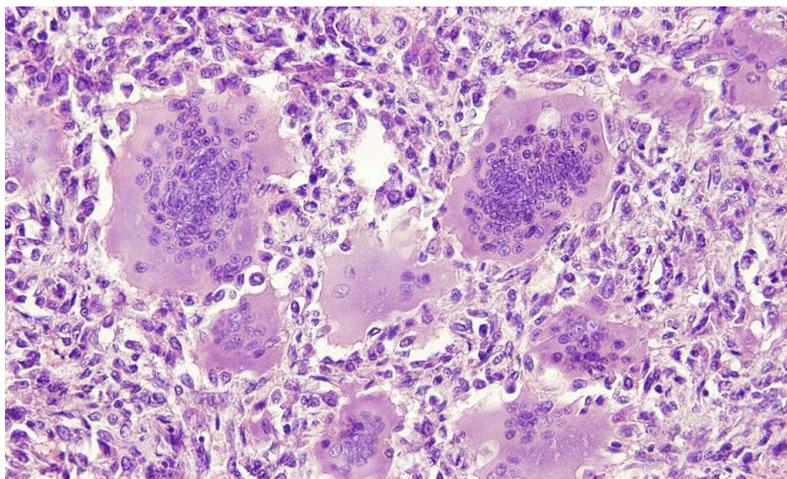


Fig. 9. The deep form of a malignant tumor of the soft tissues fibrohistiocytoma origin. Foci of hyalinosis stroma. A hematoxylin and eosin, x 200

Р и с. 9. Глубокая форма злокачественной опухоли мягких тканей фиброгистиоцитомного происхождения. Очаги гиалиноза стромы. Гематоксилин и эозин, x 200

Were often revealed angiomatous form of malignant histiocytoma, which microscopically is characterized by three main matching component. First, it is cystic cavities with hemorrhagic content from the solid to the centers of red blood cells organizes hematoma (fig. 10); second, solid clusters of oval and elongated cells resembling

gistiolitarnaya (fig. 11), and, finally, the presence of foci of reactive inflammatory infiltrates containing lymphocytes, plasma cells, sometimes foam cells and deposits of hemosiderin. On the periphery nodes among the inflammatory infiltrate were often discovered reactive lymphoid follicles with centers of reproduction.

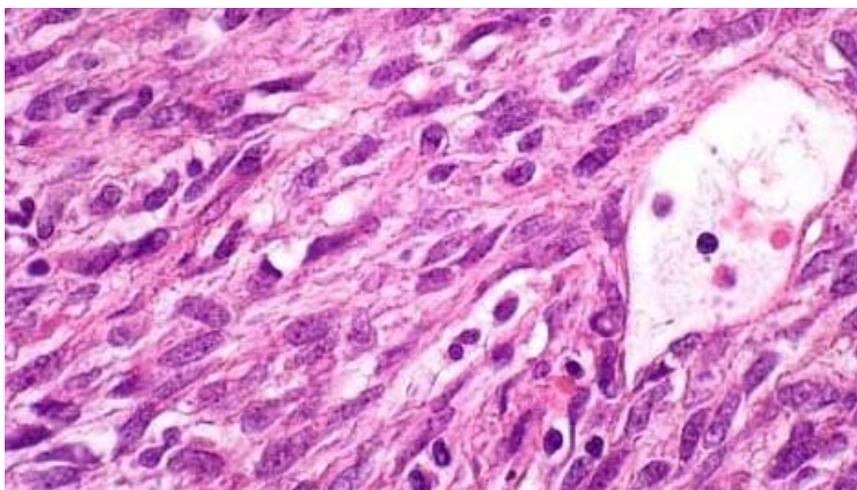


Fig. 10. Malignant fibrous histiocytoma. Angiomatous form. The formation of cystic cavities. A hematoxylin and eosin, x 400

Р и с. 10 Злокачественная фиброзная гистиоцитома. Ангиоматозная форма. Формирование кистозных полостей. Гематоксилин и эозин, x 400

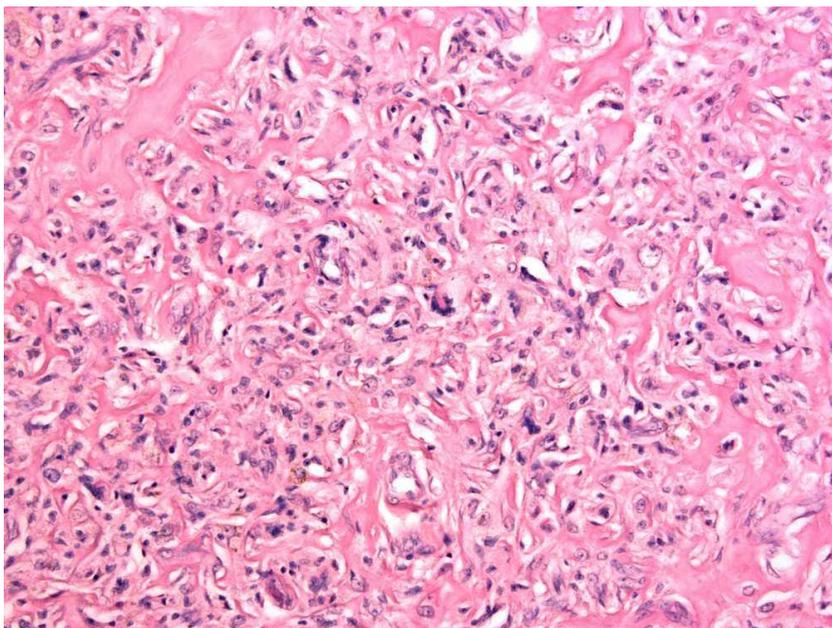


Fig. 11. Malignant fibrous histiocytoma. Angiomatous form. Proliferation of oval or elongated cells that looks like histiocytes. A hematoxylin and eosin, x 200

Р и с. 11. Злокачественная фиброзная гистиоцитома. Ангиоматозная форма. Пролиферация овальных или продолговатых элементов, выглядящих как гистиоцит. Гематоксилин и эозин, x 200

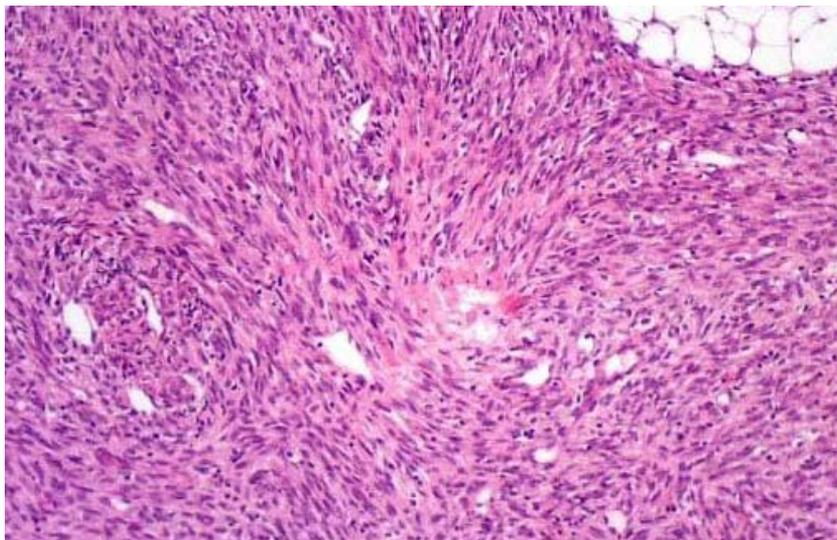


Fig. 12. Malignant fibrous histiocytoma of combined application of melatonin and mexidol. Fibroblastoid cellular elements. A hematoxylin and eosin, x 200

Р и с. 12. Злокачественная фиброзная гистиоцитома в результате комбинированного применения мелатонина и мексидола. Фибробластоидные клеточные элементы. Гематоксилин и эозин, x 200



Microscopic structure of tumor tissue, on the background of combined application of melatonin and mexidol was characteristic polymorphic cellular composition, in particular, the formation of fusiform cells, the presence of fibroblastoid and histopathologic elements (fig. 12). In some cases, we identified cells con-

taining lipids, large multinucleated macrophages type cells Tutone and type of osteoclasts. Was also found isolated pockets lymphomacrophagal interstitial infiltration and foci of the connective-tissue substitution (fig. 13). Areas of myxomatosis and mucosis of stroma was not detected.

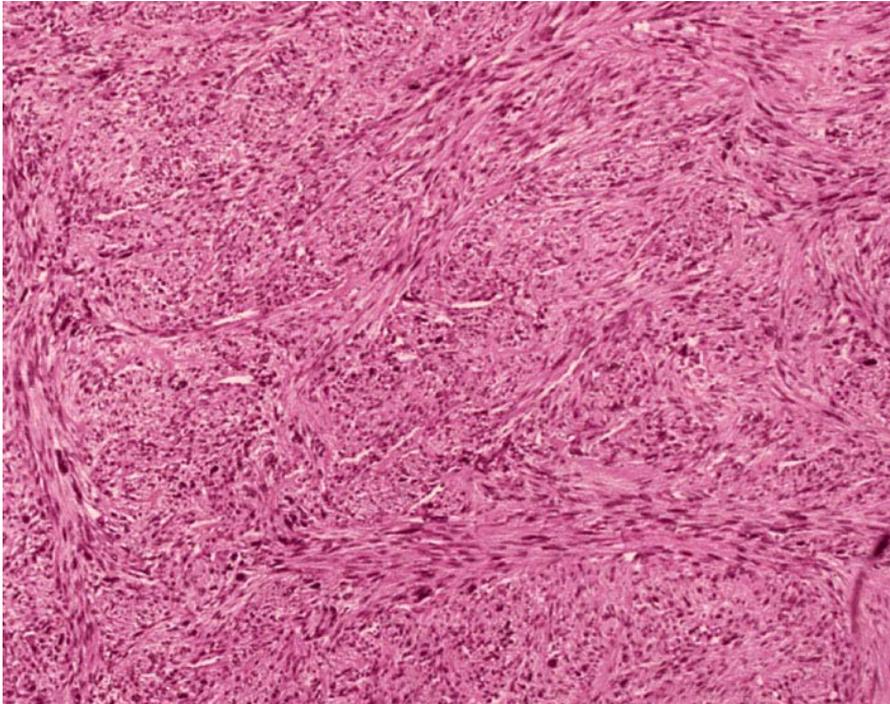


Fig. 13. Malignant fibrous histiocytoma of combined application of melatonin and mexidol. Extensive foci of fibrosis. A hematoxylin and eosin, x 200

Р и с. 13. Злокачественная фиброзная гистиоцитома комбинированного применения мелатонина и мексидола. Обширные очаги фиброза. Гематоксилин и эозин, x 200

Cells dominated by a pronounced polymorphism, a change in the relationship between the nucleus and the cytoplasm, the chaotic distribution of chromatin. A distinctive feature is the presence of mitoses in the cells of the tumors. In the stromal part of the tumor tissue were identified as lymphocytes, foam cells, hemosiderin, reactive macrophages.

Depending on the prevalence in tumor tissue cellular and fibrous structures were diagnosed with different pathological variants of malignant histiocytoma. Was often characteristic (fibrous) forms of soft-tissue malignant tumor fibrohistiocytoma origin submitted by cellular elements in the form histopathologic cells (fig. 14). Specific, that spindle-shaped tumor cells formed a characteristic “moire” of education.

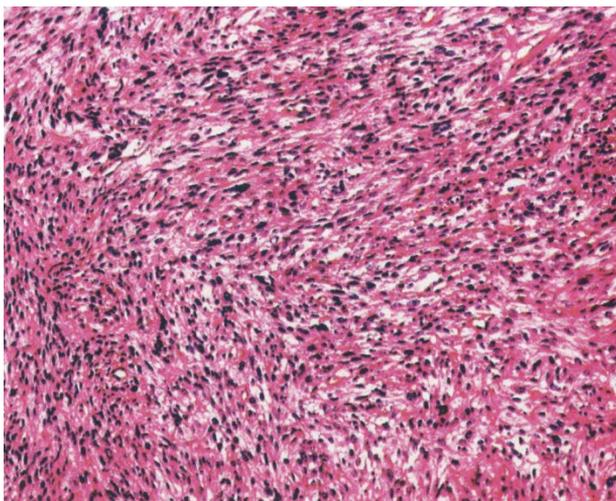


Fig. 14. Malignant fibrous histiocytoma of combined application of melatonin and mexidol. Fibroblastoid and histiocyte cell shape. A hematoxylin and eosin, x 200

Р и с. 14. Злокачественная фиброзная гистиоцитома в результате комбинированного применения мелатонина и мексидола. Фибробластоидная форма клеток и форма в виде листьев папоротника (гистиоцитерис). Гематоксилин и эозин, x 200

In some cases, tumor tissue has revealed a large number of giant multinucleated osteoclasts, with the presence of nuclei of irregular configuration (fig. 15).

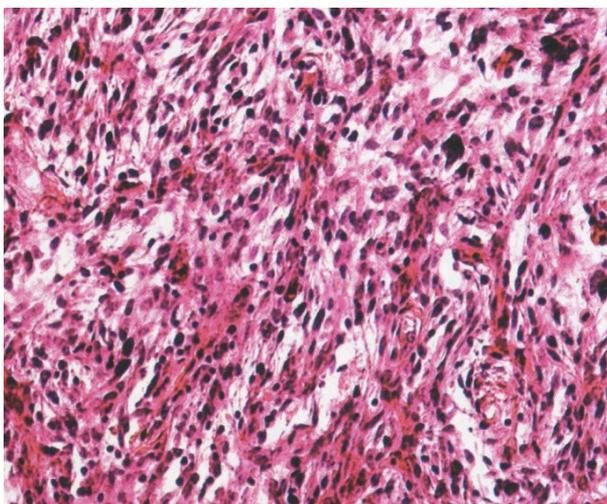


Fig. 15. Malignant tumor fibrohistiocytoma of the animal of combined application of melatonin and mexidol. Large multinucleated cell type of osteoclasts with diverse forms nuclei. A hematoxylin and eosin, x 200

Р и с. 15. Злокачественная фиброгистиоцитомная опухоль животного в результате комбинированного применения мелатонина и мексидола. Большой многоядерный тип клеток с различными формами ядер остеокластов. Гематоксилин и эозин, x 200



Thus, on the background of mexidol and melatonin in tumor sites that were induced by benzopyrene in experimental animals, formed the characteristic (fibrous) forms of malignant histiocytoma presented fusiform cell shapes with cell irregularities, and polymorphism. However, in the stroma of the tumor tissue was not identified pockets of mucus and myxomatosis, and areas of necrosis and hemorrhages were found in isolated cases. These morphologic signs are a manifestation of secondary changes in the tumor tissue. Reduction or absence of such secondary changes shows, in our opinion, about the possible slowdown of tumor progression.

Discussion and Conclusions

1. When induced tumor growth of soft tissue identify the various stages of the morphogenesis of malignancy: expansive growing tumor nodules, tumors with invasive growth and neoplasia with fuzzy boundaries, extensive lesions are ulcerated with the presence of secondary changes, necrosis and hemorrhages.

2. The combined use of melatonin and mexidol has the greatest onkotic effect that is manifested by positive dynamics of pathological changes: the absence of foci of mucus and myxomatosis in the stroma of the tumor tissue, and the presence of isolated areas of necrosis and hemorrhage.

REFERENCES

1. Anisimov V. N. [Molecular and physiological mechanisms of aging]. St. Petersburg : Nauka; 2003. 468 p. (In Russ.)
2. Anisimov V. N. [Aging and carcinogenesis]. *Uspekhi gerontologii* = Advances in Gerontology . 2002; 10:99–125. (In Russ.)
3. Anisimov S. V., Popovic N. Genetic analysis of melatonin biology. *Rev. Neurosci.* 2004; 15:209–230.
4. Anisimov V. N. Effects of exogenous melatonin – a review. *Toxicol. Pathol.* 2003; 31(6):589–603.
5. Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezhinski M. A. Melatonin and colon carcinogenesis: I. Inhibitory effects of melatonin on development of intestinal tumors induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats. *Carcinogenesis.* 1997; 18:1549–1553.
6. Bard F. M., Habit O. H. M., Harraz M. M. Radioprotective effect of melatonin assayed by measuring chromosomal damage in mitotic and meiotic cells. *Mutat. Res.* 1999; 444:367–372.
7. Bartsch H., Bartsch C., Deerberg F. The effects of melatonin and constant light on the development of spontaneous endometrial carcinomas in aging BDII/Han rats appear to be exerted by modulating maturation of the reproductive system. *Zschr. Gerontol. Ger.* 1999; 32(S2):12.
8. Bartsch C., Bartsch H., Karasek M. Melatonin in clinical oncology. *Neuroendocrinol. Lett.* 2002; 23(S1):30–38.
9. Wolden-Hanson T., Mitton, R. L. McCants D. R., et al. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology.* 2000; 141:487–497.
10. Dakshayani K. B., Subramanian P., Essa M. M. Effect of melatonin on N-nitroso-diethylamine-induced hepatocarcinogenesis in rats with reference to biochemical circadian rhythms. *Toxicol. Mech. Methods.* 2007; 17(2):67–75.

Submitted 26.06.2017; revised 20.07.2017; published online 29.09.2017

About the authors:

Olga N. Deryabina, Associated Professor of Chair of Oncology with Course of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Ph.D. (Medicine), Docent, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8814-3369>, dr.deryabina@gmail.com

Pathophysiology and experimental medicine



Nadezhda A. Plotnikova, Head of Chair of Normal and Pathological Anatomy with Course of Forensic Medicine, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Dr.Sci. (Medicine), Professor, plona@mail.ru

Svetlana B. Radynova, Associated Professor of Chair of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute, National Research Mordovia State University (68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Ph.D. (Medicine), Docent, dep-mail@adm.mrsu.ru

Contribution of the co-authors:

N. A. Plotnikova: scientific guidance, analysis and revision of the final text; O. N. Deryabina: writing the draft, analysis of literature data; S. B. Radynova: reviewing the relevant literature, word processing.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Поступила 26.06.2017; принята к публикации 20.07.2017; опубликована онлайн 29.09.2017

Об авторах:

Дерябина Ольга Николаевна, доцент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8814-3369>**, dr.deryabina@gmail.com

Плотникова Надежда Алексеевна, заведующая кафедрой нормальной и патологической анатомии с курсом судебной медицины, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), доктор медицинских наук, профессор, plona@mail.ru

Радынова Светлана Борисовна, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, доцент, dep-mail@adm.mrsu.ru

Вклад соавторов:

N. A. Plotnikova: научное руководство, анализ и доработка текста; O. N. Дерябина: подготовка начального текста с последующей доработкой, анализ литературных данных; С. Б. Радынова: подготовка и первичный анализ литературных данных, верстка и редактирование текста.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.



Информация для авторов и читателей

1. Редакция журнала «Вестник Мордовского университета» принимает оригинальные научные статьи на русском и английском языках, соответствующие профилю Журнала и отражающие результаты теоретических и/или экспериментальных исследований авторов кандидатов и докторов наук, преподавателей и аспирантов по следующим направлениям:

- 01.04.00 Физика
- 05.13.00 Информатика, вычислительная техника и управление
- 05.20.00 Процессы и машины агроинженерных систем
- 14.01.00 Клиническая медицина
- 14.03.00 Медико-биологические науки

Не допускается направление в редакцию ранее опубликованных статей или статей, отправленных на публикацию в другие журналы. В случае обнаружения одновременной подачи рукописи в несколько изданий опубликованная статья будет ретрагирована (отозвана из печати). Мониторинг несанкционированного цитирования осуществляется с помощью систем «Антиплагиат» и «CrossCheck». Журнал приветствует статьи, содержащие материал о значительных достижениях в указанных направлениях.

2. Особое внимание следует уделить качеству перевода. Желательно, чтобы он был выполнен носителем английского языка.

3. Необходимо указать **УДК**.

4. **Заголовок статьи** должен кратко (не более 10 слов) и точно отражать содержание статьи, тематику и результаты проведенного научного исследования. *Приводится на русском и английском языках.*

5. **Аннотация** (200–250 слов) выполняет функцию расширенного названия статьи и повествует о ее содержании. В ней должны быть четко обозначены следующие составные части:

- 1) Введение (Introduction);
- 2) Материалы и методы (Materials and Methods);
- 3) Результаты исследования (Results);
- 4) Обсуждение и заключения (Discussion and Conclusions).

Приводится на русском и английском языках.

6. **Ключевые слова** (5–10) являются поисковым образом научной статьи. В связи с этим они должны отражать основные положения, достижения, результаты, терминологию научного исследования. *Приводятся на русском и английском языках.*

7. **Благодарности**. В этом разделе следует упомянуть людей, помогавших автору подготовить настоящую статью, организации, оказавшие финансовую поддержку. Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам. *Приводятся на русском и английском языках.*

8. **Основной текст** статьи излагается на русском или английском языках.

1) Введение (1–2 стр.) – постановка научной проблемы, ее актуальность, связь с важнейшими задачами, которые необходимо решить, значение для развития определенной отрасли науки или практической деятельности.

2) Обзор литературы (1–2 стр.). Необходимо описать основные (последние по времени) исследования и публикации, на которые опирается автор; современные взгляды на проблему; трудности при разработке данной темы; выделение нерешенных вопросов в пределах общей проблемы, которым посвящена статья.

3) Материалы и методы (1–2 стр.). В данном разделе описываются процесс организации эксперимента, примененные методики, использованная аппаратура; даются подробные сведения об объекте исследования; указывается последовательность выполнения исследования и обосновывается выбор используемых методов (наблюдение, опрос, тестирование, эксперимент, лабораторный опыт и т. д.).

4) Результаты исследования. Это основной раздел, цель которого – при помощи анализа, обобщения и разъяснения данных доказать рабочую гипотезу (гипотезы). Результаты исследования должны быть изложены кратко, но при этом содержать достаточно информации для оценки сделанных выводов. Также должно быть обосновано, почему для анализа были выбраны именно эти данные. **Все**



названия, подписи и структурные элементы графиков, таблиц, схем и т. д. оформляются на русском и английском языках.

5) Обсуждение и заключения. В заключении суммируются результаты осмысления темы, делаются выводы, обобщения и рекомендации, вытекающие из работы, подчеркивается их практическая значимость, а также определяются основные направления для дальнейшего исследования в этой области.

9. **Список использованных источников** (оформляется в соответствии с требованиями ГОСТа Р 7.0.5–2008). Ссылаться нужно в первую очередь на оригинальные источники из научных журналов, включенных в глобальные индексы цитирования. Желательно использовать 30–40 источников. Из них за последние 3 года – не менее 20, иностранных – не менее 15. Следует указать DOI или адрес доступа в сети Интернет. *Оформляется на русском и английском языках.*

10. **Аффилиация авторов.** Ф.И.О., организация(и), адрес организации(й) (требуется указать все места работы автора, в которых выполнялись исследования (постоянное место, место выполнения проекта и др.)), должность и ученое звание, ORCID ID, Researcher ID, электронная почта, телефон, почтовый адрес для отправки авторского экземпляра. *Приводится на русском и английском языках.*

11. **Вклад соавторов.** В конце рукописи необходимо включить примечания, в которых разъясняется фактический вклад каждого соавтора в выполненную работу. *Приводится на русском и английском языках.*

При подаче статьи в редакцию автор соглашается с положениями размещенного на сайте лицензионного договора.

В журнале «Вестник Мордовского университета» принято «двустороннее слепое» рецензирование (рецензент и автор не знают имен друг друга).

Рецензент на основании анализа статьи принимает решение или о рекомендации ее к публикации (без доработки или с доработкой), или о ее отклонении. В случае несогласия автора статьи с замечаниями рецензента его мотивированное заявление рассматривается редакционной коллегией.

Политика редакционной коллегии журнала базируется на современных юридических требованиях в отношении клеветы, авторского права, законности и плагиата, поддерживает Кодекс этики научных публикаций, сформулированный Комитетом по этике научных публикаций, и строится с учетом этических норм работы редакторов и издателей, закрепленных в Кодексе поведения и руководящих принципах наилучшей практики для редактора журнала и Кодексе поведения для издателя журнала, разработанных Комитетом по публикационной этике (COPE).

Допускается свободное воспроизведение материалов журнала в личных целях и свободное использование в информационных, научных, учебных и культурных целях в соответствии со ст. 1273 и 1274 гл. 70 ч. IV Гражданского кодекса РФ. Иные виды использования возможны только после заключения соответствующих письменных соглашений с правообладателем.

Электронные версии статей размещаются на сайте Научной электронной библиотеки. Журнал распространяется по подписке, заявкам высших учебных заведений, учреждений образования и отдельных лиц, а также путем рассылки номеров наложенным платежом.

Вдовин Сергей Михайлович – главный редактор. Тел.: +7 (8342) 24-48-88.

Полутин Сергей Викторович – заместитель главного редактора. Тел.: +7 (8342) 32-81-57.

Гордина Светлана Викторовна – ответственный секретарь. Тел.: +7 (8342) 48-14-24.

Редактор – Л. А. Пудовкина

Перевод С. В. Голованова

Компьютерная верстка А. С. Полутина

Информационная поддержка Р. В. Карасева

Территория распространения – Российская Федерация, зарубежные страны.

Подписано в печать 05.09.2017 г. Дата выхода в свет 29.09.2017 г.

Формат 70 × 100 $\frac{1}{16}$. Усл. печ. л. 14,30.

Тираж 1 000 экз. 1 завод – 250 экз. Заказ № 1349. Свободная цена.

Адрес типографии: 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Советская, 24

(Издательство федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»)



Information for authors and readers of the journal

1. "Mordovia University Bulletin" accepts scholarly articles and debatable academic materials in Russian, English from holders of the following degrees: Ph.D., Dr.Sci., lecturer, postgraduate student. Articles should conform to the subject of the journal and report on the results of theoretical and/or experimental studies of the authors.

The journal covers the following specialties:

01.04.00 Physics

05.13.00 Computer Science, Computer Engineering and Computer Facilities and Management

05.20.00 Agroengineering System Processes and Machines

14.01.00 Clinical Medicine

14.03.00 Medical and Biological Sciences

Submission of a manuscript implies that the work described has not been published previously. In the case of simultaneous submission of manuscripts to several journals, the published article may later be retracted (i.e. withdrawn from the press). Monitoring of unauthorized citations is provided by services "AntiPlagiat" and "CrossCheck". The journal gives preference to the articles with containing significant advances in considered areas of science.

2. If you translate your text into English, please do so in correct English (either American or British usage is accepted, but not a mixture of both).

3. It is necessary to indicate the **UDC** code.

4. The title of the article should be short and informative (less than 10 words) and should be convey your essential points clearly.

The title is to be provided in Russian and English.

5. **The abstract** plays a role of an enhanced title. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions (200-250 words). It consists of 4 distinct parts:

1) Introduction

2) Materials and Methods

3) Results

4) Discussion and Conclusions

The abstract is to be provided in Russian and English.

6. The structure of the paper should contain the **list of keywords** (5–10 words) *in Russian and English*. They should reflect basic statements, results achieved and the terminology of the investigation.

7. **Acknowledgements:** List in this section those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.). *The acknowledgements are to be provided in Russian and English.*

8. **The main body** of the article should be presented in Russian or in English.

1) Introduction (1-2 pp.) is the challenge of the problem treated, its relevance, its connection with the chief tasks to be solved, its importance for the development of a definite area of science or for practical activity.

2) Literature review (1-2 pp.): It is necessary to describe the recent principal studies and publications relied upon by the author; modern views on the issue; difficulties in the development of the subject; the allotment of the outstanding issues within the general problem of the article.

3) Materials and methods (1-2 pp.): This section describes the process of the experiment, using techniques and equipment; provides detailed information about the target of research; indicates the sequence of research and justifies the choice of methods used (observation, survey, test, experiment, laboratory experience, analysis, modeling, learning and generalization, etc).

4) Results: In this section should be presented systematic analytical and statistical material. The research results should be described adequately, so that the reader can trace the process and assess the validity of the conclusions made by the author. This is the main section, which aims to prove a working hypothesis (or hypotheses) by analysis, synthesis and data clarification. All titles, signatures, and structural elements of graphs, tables, charts etc. should be in Russian and in English.

5) Discussion and conclusion: The conclusion must contain a brief summary of research results. The main points of the work must be repeated. It is better to present any repetition of the material with new formulations. It is necessary to compare the results with the target, indicated at the beginning of the article. In conclusion, the results are to be summarized from a theoretical and practical point of view; the main directions for further research are indicated in this area.

9. **Bibliography:** The bibliography should be drawn up strictly according to the GOST P 7.0.5-2008 and in uniform format (*in Russian and English*).

It would be desirable to refer to papers published in indexed journals with impact factor.

It is advisable to refer to 30-40 sources (at least 20-30 recent sources).



Citations of articles published in “Mordovia University Bulletin” should include author, title, volume number, year, and page number, DOI and/or URL.

The bibliography is to be provided in Russian and English.

10. **Institutional affiliation of authors:** Last name, first name, the name of the institution, the address of the institution, the place where the project occurred, the position and academic title of the author, ORCID ID, Researcher ID, e-mail, phone, postal address for delivery of obligatory copy (*in Russian and in English*).

11. **Authors' contributions.** At the end of the manuscript, authors should explain in the notes the actual contribution of each collaborator in the work performed. The order of the authors and co-authors of the article must be consistent in itself (*in Russian and in English*).

The author agrees to the terms of the enclosed license agreement by submission of the article.

The journal has adopted a “double blind” reviewing (reviewer and author are not familiar with each other).

A reviewer analyses an article and decides recommending it for publication (after revision of without it), additional reviewing or refusing of it. In case of noncompliance of an author with the comment of a reviewer, they can address a motivated statement to editorial council.

Editorial staff's policy is based on modern legal requirements concerning libel, copyright, legitimacy, plagiarism, ethical principles, kept in community of leading scientific issues publishers. Journal's editorial policy is based upon traditional ethical principles of Russian academic periodicals; it supports Academic Periodicals Ethical Codex, stated by Committee on Publication Ethics (Russia, Moscow) and it is formed in account of standards of ethics of editors' and publishers' work confirmed by Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors and Code of Conduct for Journal Publishers, developed by Committee on Publication Ethics (COPE).

Free reproduction of journal's material is allowed for personal purposes. Free use is permitted for informational, academic, educational and cultural purposes in compliance of paragraphs 1273 and 1274 of chapter 70, part IV of Civil Codex of Russia. Other types of use are possible only after making agreements in writing with copyright holder.

Electronic copies of the journal with full text of the articles in PDF are in free access at the website of Academic Electronic Library. The journal is distributed by subscription, requests of universities, educational institutions and individuals and pay-on-delivery mailing.

Sergey M. Vdovin – Editor in Chief. Tel.: +7 (8342) 24-48-88.

Sergey V. Polutin – Deputy Editor in Chief. Tel.: +7 (8342) 32-81-57.

Svetlana V. Gordina – Executive Editor. Tel.: +7 (8342) 48-14-24.

Editor *L. A. Pudovkina*

Translation *S. V. Golovanov*

Desktop publishing *A. S. Polutin*

Informational support *R. V. Karasev*

Distributed in Russian Federation and foreign countries.

Signed to print 05.09.2017. Date of publishing 29.09.2017.

Sheet size 70 × 100 ¹/₁₆. Conventional printed sheets 14,30.

Number of copies 1 000. Factory 1 – 250 copies. Order no. 1349. Free price.

Address of the Printing House: 24 Sovetskaya St., Saransk 430005, Republic of Mordovia
(Publishing House of National Research Mordovia State University)