

Журнал Научное обозрение. Медицинские науки зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-57452 выдано 27.03.2014.

**Двухлетний импакт-фактор РИНЦ=0,801
Пятилетний импакт-фактор РИНЦ=0,526**

*Учредитель, издатель и редакция:
ООО НИЦ «Академия Естествознания»*

*Почтовый адрес: 101000, г. Москва, а/я 47
Адрес учредителя, издателя: 410056, г. Саратов,
ул. им. Чапаева В.И., д. 56
Адрес редакции: 410035, г. Саратов,
ул. Мамонтовой, д. 5*

**Founder, publisher and edition:
LLC SPC Academy of Natural History**

**Post address: 101000, Moscow, p.o. box 47
Founder's, publisher's address: 410056, Saratov,
56 Chapayev V.I. str.
Editorial address: 410035, Saratov,
5 Mamontovoi str.**

*Подписано в печать 30.08.2024
Дата выхода номера 30.09.2024
Формат 60×90 1/8*

*Типография
ООО НИЦ «Академия Естествознания»,
410035, г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5*

**Signed in print 30.08.2024
Release date 30.09.2024
Format 60×90 8.1**

**Typography
LLC SPC «Academy of Natural History»
410035, Russia, Saratov, 5 Mamontovoi str.**

*Технический редактор Доронкина Е.Н.
Корректор Галенкина Е.С., Дудкина Н.А.*

*Распространяется по свободной цене
Тираж 1000 экз. Заказ НО 2024/4
Подписной индекс в электронном каталоге
«Почта России»: П6263
© ООО НИЦ «Академия Естествознания»*

Журнал «НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ» выходил с 1894 по 1903 год в издательстве П.П. Сойкина. Главным редактором журнала был Михаил Михайлович Филиппов. В журнале публиковались работы Ленина, Плеханова, Циолковского, Менделеева, Бехтерева, Лесгафта и др.

Journal «Scientific Review» published from 1894 to 1903. P.P. Soykin was the publisher. Mikhail Filippov was the Editor in Chief. The journal published works of Lenin, Plekhanov, Tsiolkovsky, Mendeleev, Bekhterev, Lesgaft etc.



М.М. Филиппов (M.M. Philippov)

С 2014 года издание журнала возобновлено
Академией Естествознания

**From 2014 edition of the journal resumed
by Academy of Natural History**

Главный редактор: к.м.н. Н.Ю. Стукова
Editor in Chief: N.Yu. Stukova

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ • МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

SCIENTIFIC REVIEW • MEDICAL SCIENCES

www.science-education.ru

2024 г.



***В журнале представлены научные обзоры,
статьи проблемного
и научно-практического характера***

***The issue contains scientific reviews,
problem and practical scientific articles***

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., профессор Аверьянов С.В. (Уфа); д.м.н., профессор Аксенова В.А. (Москва); д.м.н., профессор Аллахвердиев А.Р. (Баку); д.м.н., профессор Ананьев В.Н. (Москва); д.м.н., профессор Бегайдарова Р.Х. (Караганда); д.м.н., профессор Белов Г.В. (Ош); д.м.н., профессор Бодиенкова Г.М. (Ангарск); д.м.н., профессор Вильянов В.Б. (Москва); д.м.н., профессор Гажва С.И. (Нижний Новгород); д.м.н., профессор Горбунков В.Я. (Ставрополь); д.м.н., профессор Дгебуадзе М.А. (Тбилиси); д.м.н., профессор Лепилин А.В. (Саратов); д.м.н., профессор Макарова В.И. (Архангельск); д.б.н. Петраш В.В. (Санкт-Петербург); д.б.н., профессор Тамбовцева Р.В. (Москва); д.б.н., профессор Тукшаитов Р.Х. (Казань); д.м.н., профессор Цымбалов О.В. (Краснодар)

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

СТАТЬИ

ВЛИЯНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ПО ОБЪЕМУ ВИТРЕКТОМИИ ПРИ МАКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ НА ЧАСТОТУ ОТСЛОЕК СЕТЧАТКИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ <i>Величко П.Б., Звонарева Т.Ю.</i>	5
ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО И ЖИРОВОГО ОБМЕНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА <i>Меркулова М.Д., Королькова Л.Е., Поздняков А.В., Мокашева Евг.Н., Мокашева Ек.Н.</i>	10
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА МЕТОДОМ КОМПЛЕКСНОЙ ВЕРТЕБРЕКТОМИИ <i>Брысов К.Б., Жообасарова Д.Ж., Ыдырысов И.Т., Жумабаев А.Р.</i>	15
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА <i>Кирюшина Д.А., Полехина Н.Н., Шеламова С.С.</i>	20
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ	
ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2: ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ <i>Лазарева И.А., Цепелев В.Ю., Яковлева Д.Р.</i>	25
СОВРЕМЕННАЯ МОДЕЛЬ ПРЕВЕНЦИИ ОБЩЕСТВЕННО ОПАСНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ <i>Макушкина О.А., Леурда Е.В.</i>	32
НЕФТЕПРОДУКТЫ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И МЕТОДЫ ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ <i>Некрасова Л.П., Каменецкая Д.Б.</i>	41
ГИАЛУРОНАН КАК БИОМАРКЕР ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ СЕПСИСЕ <i>Пономаренко Е.А., Диатроптова М.А., Мхитаров В.А., Хомякова Т.И., Бабаев М.А., Артемьева К.А., Макарова О.В.</i>	49

CONTENTS

Medical sciences

ARTICLES

THE INFLUENCE OF MINIMAL VITRECTOMY IN MACULAR SURGERY ON THE INCIDENCE OF RETINAL DETACHMENTS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Velichko P.B., Zvonareva T.Yu. 5

FEATURES OF INDICATORS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH IMPAIRED CARBOHYDRATE AND FAT METABOLISM, DEPENDING ON GENDER

Merkulova M.D., Korolkova L.E., Pozdnyakov A.V., Mokasheva Evg.N., Mokasheva Ek.N. 10

SURGICAL TREATMENT OF METASTATIC SPINAL LESIONS BY COMPLEX VERTEBRECTOMY

Yrysov K.B., Zhoobasarova D.J., Ydyrysov I.T., Zhumabaev A.R. 15

CLINICAL CASE

THE POSSIBILITIES OF CLINICAL BIOCHEMISTRY IN THE LABORATORY DIAGNOSIS OF ACUTE AND CHRONIC PANCREATITIS

Kiryushina D.A., Polekhina N.N., Shelamova S.S. 20

REVIEWS

SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS: APPLICATION FEATURES IN MODERN CARDIOLOGY

Lazareva I.A., Tsepelev V.Yu., Yakovleva D.R. 25

MODERN MODEL OF PREVENTION OF SOCIALLY DANGEROUS BEHAVIOR OF PERSONS WITH MENTAL DISORDERS

Makushkina O.A., Leurda E.V. 32

PETROLEUM PRODUCTS IN ENVIRONMENTAL OBJECTS AND METHODS FOR THEIR DETERMINATION

Nekrasova L.P., Kamenetskaya D.B. 41

HYALURONAN AS A BIOMARKER OF MULTIPLE ORGAN FAILURE IN SEPSIS

Ponomarenko E.A., Diatroptova M.A., Mkhitarov V.A., Khomyakova T.I., Babaev M.A., Artemeva K.A., Makarova O.V. 49

СТАТЬИ

УДК 617.7

ВЛИЯНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ПО ОБЪЕМУ ВИТРЕКТОМИИ ПРИ МАКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ НА ЧАСТОТУ ОТСЛОЕК СЕТЧАТКИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ¹Величко П.Б., ²Звонарева Т.Ю.

¹ФГАУ «НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тамбовский филиал, Тамбов, e-mail: welichko222@mail.ru;

²ООО «Офтальмологический центр доктора Тарасова», Липецк, e-mail: naukatmb@mail.ru

Цель работы – исследовать частоту отслоек сетчатки после «минимальной» по объему витректомии 27G при макулярной патологии в сравнении со стандартной методикой и выявить наиболее вероятные факторы, послужившие причиной разрывов сетчатки с последующей ее отслойкой, а также разработать меры профилактики, минимизирующие их влияние. В исследовании было две группы пациентов. В основную группу вошли пациенты, ретроспективный анализ историй болезни которых состоял из 47 случаев отслойки сетчатки, произошедших в различные сроки после эндовитреального вмешательства 25G по поводу эпиретинального фиброза или макулярного разрыва. В контрольную группу авторы включили 32 операции при макулярной патологии, выполненные с использованием «минимальной» по объему трехпортовой витректомии 27G. Частота рехматогенных отслоек в исследовании составила 0,67%, что намного меньше данных других авторов. Связи между расположением разрывов сетчатки и ведущей рукой хирурга выявлено не было. По данным исследования, в группе операций, где тракции периферии сетчатки были максимально снижены за счет локального объема витректомии, отслоек сетчатки за период наблюдения не выявлено. При небольшом количестве осложненных случаев невозможно четко выявить закономерности и найти достоверную причину разрывов сетчатки. В качестве основных факторов, которые привели к периферическим разрывам и отслойке сетчатки, были определены тракции, возникающие при механической интраоперационной индукции ЗОСТ и работе витреотома на периферии. Методика макулярной хирургии с использованием дозированной, минимальной по объему витректомии является эффективной, безопасной и позволяет свести к минимуму или практически исключить риск возникновения периферических разрывов сетчатки и, как следствие, послеоперационной отслойки сетчатки.

Ключевые слова: рехматогенная отслойка сетчатки, макулярная хирургия, факторы риска, щадящая хирургия

THE INFLUENCE OF MINIMAL VITRECTOMY IN MACULAR SURGERY ON THE INCIDENCE OF RETINAL DETACHMENTS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD¹Velichko P.B., ²Zvonareva T.Yu.

¹The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov branch, Tambov, e-mail: welichko222@mail.ru;

²Tarasov's Ophthalmological center, Lipetsk, e-mail: naukatmb@mail.ru

Purpose: to investigate the frequency of retinal detachments after a “minimal” vitrectomy of 27 G in macular pathology in comparison with the standard technique; to identify the most likely factors that caused retinal tears with subsequent detachment and develop preventive measures to minimize their impact. The study included 2 groups of patients. The main one, which included patients whose retrospective analysis of medical records, consisted of 47 cases of retinal detachment that occurred at various times after endovitreous intervention 25G for epiretinal fibrosis or macular hole. A control group included 32 operations for macular pathology, performed using a “minimal” 27G three-port vitrectomy. The frequency of rhegmatogenous detachments in the study was 0.67%, which is much lower than the data of other authors. There was no relationship between the location of the retinal ruptures and the surgeon's dominant hand. According to the study, in the group of operations where traction of the retinal periphery was maximally reduced due to the local volume of vitrectomy, no retinal detachments were observed during the follow-up. With a small number of complicated cases, it is impossible to clearly identify patterns and find a reliable cause of retinal tears. The main factors that led to peripheral tears and retinal detachment were identified as the traction that occurs during mechanical intraoperative induction of ZOST and the operation of a vitreotome on the periphery. The technique of macular surgery using metered-dose, minimal-volume vitrectomy is effective, safe and allows you to minimize or almost eliminate the risk of peripheral retinal tears and, as a result, postoperative retinal detachment.

Keywords: rhegmatogenous retinal detachment, macular surgery, risk factors, gentle surgery

Введение

Одним из наиболее грозных осложнений хирургии заднего полюса глаза (макулярной хирургии) является рехматогенная отслойка сетчатки.

Общим этапом операций на макулярной области (мембранопилинг, аутопломбирование) является витректомия, различные моменты проведения которой и представляются причинами возникновения разрывов сетчатки [1; 2]. Е.Н. Николаенко, С.В. Соснов-

ский рассматривают в качестве негативных факторов витрэктомии следующие [1]:

- высокочастотные вибрации наконечника витреотома,
- интенсивная эндоиллюминация светом различной длины волны,
- колебания внутриглазного давления (ВГД),
- воздействие ирригационных растворов,
- заменители стекловидного тела (СТ),
- красители,
- механическое воздействие (при удалении мембран и тракций).

Большинство авторов выделяют как причины разрывов и отслойки сетчатки именно механические факторы:

- тракции, возникающие в стекловидном теле в момент введения и работы хирургических инструментов в полости глаза;
- активная, чрезмерная аспирация, особенно при работе вблизи сетчатки;
- прямой контакт инструмента с сетчаткой (травматизация инфузионной канюлей);
- ущемление стекловидного тела в склеральном отверстии во время удаления инструментов [1; 3, с. 97; 4].

Механизмы формирования периферических разрывов были изучены уже давно, но в последние годы эта проблема также поднималась. Так, в работе S. Mahesh, P.S. Tajinder с соавт. было проведено сравнение частоты возникновения регматогенных отслоек сетчатки после хирургии макулярных отверстий и эпиретинального фиброза.

Исследование выявило статистически значимую разницу частоты данных осложнений в двух группах, где при макулярном разрыве они встретились в 17% случаев, а при эпиретинальном фиброзе – только в 5%. По мнению авторов, это связано с тракциями периферической сетчатки, возникающими в момент поднятия задней гиаловидной мембраны, и с тем, что у пациентов с эпиретинальным фиброзом к моменту постановки диагноза обычно уже имеется полная ЗОСТ и они подвергаются меньшей хирургической травме [5].

В других исследованиях авторы обращают внимание на больший процент нижних разрывов и отслоек сетчатки после хирургии макулярных отверстий. Исследователи связывают это с тем, что наличие газового пузыря в глазу с неполной витрэктомией вызывает тракцию нижней периферической сетчатки, что приводит к возникновению нижних периферических разрывов. Кроме того, наличие пузыря газа, даже при наличии верхнего разрыва, вызовет нижнюю отслойку сетчатки [6; 7].

Авторы обращают внимание на то, что ни в одном глазу, где образовались нижние

разрывы, не наблюдалось полной ЗОСТ перед операцией. Учитывая, что глаза с макулярными разрывами имеют аномальные витреоретинальные связи, можно предположить, что разрывы произошли во время элевации неповрежденного заднего гиалоида из-за периферической тракции [6; 7].

Данные факторы могут привести к интраоперационным разрывам либо разрывам в раннем послеоперационном периоде (во время пневморетинопексии). Более поздние разрывы, образовавшиеся в верхних квадрантах, автор объясняет развитием контрактуры периферической части СТ, ущемленной при склеротомии [7].

Другие исследователи подтвердили, что полная адгезия ЗГМ (более двух квадрантов на периферии) повышала риск ятрогенных разрывов сетчатки в 10 раз при витрэктомии по поводу пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР), по сравнению с полной отслойкой СТ до операции [8]. Другие авторы выделяют в качестве причины повреждения сетчатки тракции, возникающие вследствие фибропролиферативных (репаративных) процессов в месте склеротомии [2].

Развитие хирургической техники и применение новых малоинвазивных инструментов малого диаметра, позволяющих оперировать через микропроколы, позволило значительно снизить число интра- и послеоперационных осложнений. Известен метод удаления задней гиаловидной мембраны (ЗГМ) и внутренней пограничной мембраны (ВПМ) совсем без проведения витрэктомии, предложенный Я.В. Байбородовым [9]. Но данный метод требует от хирурга большого опыта проведенных операций, так как является сложным в исполнении, а также требуется применение специального освещения во время вмешательства, что также не всегда возможно.

На основании обзора литературы удалось выяснить, что большинство авторов, исследующих данную проблему, указывают на то, что повреждения сетчатки во время макулярной хирургии происходят чаще всего в момент индукции ЗОСТ и при работе витреотомом вблизи периферических отделов сетчатки [10]. Поэтому возникла мысль минимизировать насколько возможно объем удаленного стекловидного тела во время хирургии макулярной зоны.

Цель исследования – разработать методику макулярной хирургии с использованием дозированной, минимальной по объему витрэктомии, позволяющую снизить количество отслоек сетчатки в послеоперационном периоде.

Материалы и методы исследования

Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 47 случаев отслойки сетчатки, произошедших в различные сроки (от 2 недель до 10 месяцев) после эндовитреального вмешательства 25G по поводу эпиретинального фиброза или макулярного разрыва за период с апреля 2012 по январь 2023 г. в Тамбовском филиале МНТК «Микрохирургия глаза». Эти пациенты составили основную группу.

Возраст пациентов варьировал от 52 до 85 лет (средний возраст 70,5 лет). Среди них было 19 мужчин и 28 женщин. У 24 из них основным диагнозом была эпиретинальная макулярная мембрана, у 23 – макулярный разрыв. Пациенты с сахарным диабетом в исследовании участия не принимали для исключения влияния диабетической ретинопатии на исход лечения. В основной группе 10 глаз были артификачными. 15 пациентов с миопией средней и высокой степени. 14 пациентов с периферической витрео-хориоретинальной дистрофией (ПВХРД).

Витреоретинальная операция проводилась с использованием трехпортовой витрэктомии 25G. В случае отсутствия ЗОСТ она была индуцирована. СТ, ЗГМ и ВПМ удалялись по стандартной технологии. Так, СТ удалялось витреотомом субтотально с использованием контрастирующего вещества (кеналог). В ряде случаев, при наличии ПВХРД, проводилась витрэктомия с применением интраоперационной склерокомпрессии для более тщательного удаления волокон СТ на периферии. Это должно было минимизировать тракции сетчатки на периферии в послеоперационном периоде.

Затем, после удаления СТ, производилось окрашивание эпиретинальных мембран и ВПМ трипановым синим. Их удаление проводилось пинцетом так, чтобы край мембранорексиса не пересекал середину расстояния между фовеа и краем диска зрительного нерва (Д.З.Н.) со стороны папилломакулярного пучка. Сверху и снизу край мембранорексиса формировался на расстоянии 1,5 диаметра Д.З.Н. от фовеа. С височной стороны край мембранорексиса формировался на расстоянии 2–3 диаметра Д.З.Н. от фовеа. Тем самым получали макулорексис овальной формы. В 45 случаях в завершении операции была проведена тампонада стерильным воздухом, в 4 – сульфургексафторидом (SF6).

7 операций были комбинированными с факоэмульсификацией катаракты и имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ). В четырех случаях макулярного разрыва была

использована обогащенная тромбоцитарная масса. В одном случае интраоперационно потребовалось проведение эндолазеркоагуляции (ЭЛК) вокруг дистрофических очагов. Все хирурги были правшами.

Во вторую, контрольную группу авторы включили 32 операции при макулярной патологии, выполненные в 2019–2023 гг. с использованием «минимальной» по объему трехпортовой витрэктомии 27G. Причем стекловидное тело удалялось минимально.

Витрэктомия выполнялась только в пределах премакулярной сумки СТ, не выходя за пределы сосудистых аркад. Витреотом двигался по окружности, концентрически сходясь от сосудистых аркад к области фовеа. Окно витреотома не поднималось по высоте выше 5–7 мм над сетчаткой, тем самым производилось локальное удаление СТ в пределах премакулярной сумки. Окрашивание стекловидного тела кеналогом не проводилось. После локального удаления стекловидного тела проводилась попытка удаления ЗГМ, не выходя за пределы диска зрительного нерва и сосудистых аркад. Если ЗГМ была плотно сращена с ВПМ и формировала конгломерат, то процесс отделения не форсировался, приступали к следующему этапу операции. ВПМ или оставшийся конгломерат из ЗГМ и ВПМ удалялись диаметром не более 4–5 мм с применением красителя трипанового синего. Иногда требовалось повторное окрашивание мембран (если ВПМ не удалялась сразу одним лоскутом вместе с ЗГМ или с целью контроля качества удаления мембран). В двух случаях интраоперационно потребовалось проведение эндолазеркоагуляции (ЭЛК) вокруг дистрофических очагов или дырчатых разрывов сетчатки на периферии. Причем перед проведением лазеркоагуляции проводилось локальное удаление СТ вокруг разрыва сетчатки и над зоной дистрофии. В четырех случаях операции были комбинированными с факоэмульсификацией катаракты и имплантацией (ИОЛ). У одного пациента со сквозным макулярным разрывом потребовалось введение обогащенной тромбоцитарной массы.

Результаты исследования и их обсуждение

У 40 из 47 пациентов первой группы отслойка сетчатки была выявлена в срок от 2 недель до 3 месяцев после операции (в среднем через 1,5 месяца), что соответствует раннему послеоперационному периоду и позволяет предположить прямую связь между регматогенной отслойкой сетчатки и проведенной операцией. Это позволяет определить ее как осложнение ви-

треоретинального вмешательства. У 7 пациентов сетчатка отслоилась в сроки более 3 месяцев.

У пациентов обеих групп все операции прошли без серьезных осложнений. Всем пациентам обеих групп проведена воздушная тампонада витреальной полости. Лишь в четырех случаях у пациентов первой группы и одном случае у пациента второй группы пришлось прибегнуть к тампонаде витреальной полости газозвоздушной смесью (SF₆) из-за обнаруженных интраоперационно очагов периферической витреохориоретинальной дистрофии и клапанного разрыва сетчатки без отслойки сетчатки на периферии.

После резорбции газозвоздушной смеси послеоперационный период у пациента протекал без особенностей. Послеоперационный период у всех пациентов первой группы протекал стандартно. Лишь в двух случаях потребовалось усиление гипотензивного режима. На пятый день наблюдения у пациента первой группы на фоне имевшейся глаукомы потребовалось назначение ингибитора карбоангидразы к назначенному ранее бета-адреноблокатору. На данном режиме внутриглазное давление нормализовалось. И в одном случае у пациента второй группы в сроке наблюдения 10 суток был выявлен подъем внутриглазного давления, что потребовало назначения бета-адреноблокатора.

Для выявления предполагаемой причины разрыва сетчатки был проведен анализ протоколов операции по поводу отслойки сетчатки всех 47 пациентов. В частности, были соотнесены расположение разрывов с местом склеротомии, расположением инфузионной канюли и ведущей рукой хирурга. Оценена роль сопутствующей патологии и других факторов, способных вызвать повреждение сетчатки.

Важно отметить, что в некоторых случаях конкретное место разрыва было не задокументировано, что было связано с осложнениями (периферическая витреохориоретинальная пролиферация), потребовавшими проведения круговой ретиномии.

Частота регматогенных отслоек в проведенном исследовании составила 0,67%, что намного меньше данных других авторов. Большинство задокументированных разрывов сетчатки встретились на правых глазах и располагались в нижних сегментах.

В результате анализа историй болезни пациентов первой группы были отмечены следующие особенности:

– связи между расположением разрывов сетчатки и ведущей рукой хирурга выявлено не было;

– не обнаружилось связи между местом склеротомии на факических глазах и местом разрыва;

– большинство разрывов располагались в нижне-наружном сегменте, там, где была установлена ирригационная канюля, но точной взаимосвязи выявить не удалось;

– было отмечено, что почти все пациенты основной группы к моменту макулярной хирургии не имели полной ЗОСТ, что, на взгляд авторов, имело решающее значение для возникновения отслойки сетчатки после операции, так как индукция ЗОСТ проводилась интраоперационно и разрывы сетчатки возникали, по всей видимости, в тот самый момент.

Предполагается, что в момент отделения заднего гиалоида вектор натяжения снизу менее тангенциальный, чем при отделении его сверху, что может объяснить преобладание нижних разрывов у наших пациентов.

По данным исследования, во второй группе пациентов, где тракции периферии сетчатки были максимально снижены за счет локального объема витрэктомии, отслоек сетчатки за период наблюдения не выявлено. За счет уменьшения объема удаляемого стекловидного тела и исключения этапа окраски стекловидного тела кеналогом достоверно уменьшилось время операции, по полученным данным в среднем на 15%.

Выводы

Это позволило сделать следующие выводы:

1. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов с отслойкой сетчатки после операции на макулярной области показал, что при небольшом количестве осложненных случаев невозможно четко выявить закономерности и найти достоверную причину разрывов сетчатки.

2. Основными факторами, которые привели к периферическим разрывам и отслойке сетчатки, были определены тракции, возникающие при механической интраоперационной индукции ЗОСТ и работе витреотома на периферии.

3. Методика макулярной хирургии с использованием дозированной, минимальной по объему витрэктомии является эффективной, безопасной и позволяет свести к минимуму или практически исключить риск возникновения периферических разрывов сетчатки и, как следствие, послеоперационной отслойки сетчатки. Из-за чего является вариантом выбора хирургического лечения витреомакулярного интерфейса.

4. Методика макулярной хирургии с использованием дозированной, минимальной по объему витрэктомии позволяет сокра-

тить время операции за счет уменьшения объема удаления стекловидного тела.

Список литературы

1. Николаенко Е.Н., Сосновский С.В. Электрофизиологический мониторинг сетчатки и проводящих путей после витрэктомии по поводу макулярного разрыва // Современные технологии в офтальмологии. 2015. № 3. С. 124–126.
2. Boden K.T., Januschowski K., Szurman P. Suprachoroidal Hydrogel Buckle – a new minimal invasive technique in treatment of rhegmatogenous retinal detachment. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2019. Vol. 236, Is. 3. P. 308–312. DOI: 10.1055/s-0043-102947.
3. Захаров В.Д. Витреоретинальная хирургия. М., 2013. 165 с.
4. Алиев А.Г.Д., Шарипова Д.Н., Алиев А.Г., Микаилова М.Т. Опыт хирургии рецидивов отслойки сетчатки после эписклеральных вмешательств // Офтальмологические ведомости. 2014. Т. 7, № 4. С. 22–26.
5. Mahesh S., Tajinder P.S., Rajesh R. Sutureless scleral buckle in the management of rhegmatogenous retinal detachment // *Indian J Ophthalmol.* 2015. Vol. 63, Is. 8. P. 645–648. DOI: 10.4103/0301-4738.169785.
6. Османов Р.Э. Клинико-эпидемиологические аспекты регматогенной отслойки сетчатки в Тамбовской области // Современные технологии в офтальмологии. 2016. № 4. С. 168–170.
7. Белоусова Е.В. Хирургическое лечение регматогенной отслойки сетчатки с использованием локальной однопортовой витрэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016. 17 с.
8. Керимов М.И., Касимов Э.М., Алиева И.Дж. Частота, факторы риска и результаты лечения регматогенной отслойки сетчатки после 23 gauge витрэктомии при пролиферативной диабетической ретинопатии // Офтальмологический журнал. 2017. Т. 476, № 3. С. 20–29.
9. Байбородов Я.В. Способ лечения первой стадии макулярного разрыва без витрэктомии и инструмент для его реализации // Патент РФ № 2589660. Патентообладатель Байбородов Я.В. 2015. Бюл. № 19.
10. Al-Harathi E., Abboud E.B., Al-Dhibi H., Dhindsa H. Incidence of sclerotomy-related retinal breaks. *Retina.* 2005. Vol. 25, Is. 3. P. 281–284.

УДК 616.1-008-055

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО И ЖИРОВОГО ОБМЕНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Меркулова М.Д., Королькова Л.Е., Поздняков А.В.,
Мокашева Евг.Н., Мокашева Ек.Н.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»,
Воронеж, e-mail: mermarina46@gmail.com

С возрастом происходит замедление обмена веществ, что приводит к ожирению. Увеличение веса может приводить или усугублять имеющиеся метаболические расстройства, что сопровождается выраженными признаками эндотоксикоза. В исследовании приняли участие 30 пациентов эндокринологического отделения больницы скорой медицинской помощи № 10 Железнодорожного района г. Воронежа, средний возраст которых составил $52,49 \pm 2,62$ года. На основе данных общего анализа крови были посчитаны лейкоцитарные индексы интоксикации, а благодаря антропометрическим данным были рассчитаны вегетативный индекс Кердо, индекс массы тела, пульсовое давление, адаптационный потенциал по способу Баевского, фактический индекс кровоснабжения по формуле Старра, коэффициент выносливости, индекс Робинсона, ударный объем сердца, среднее артериальное давление, коэффициент экономичности кровообращения, оценка функционального состояния по формуле Пироговой. Патология обмена веществ, ведущая к ожирению, влияет также и на адаптационные процессы. Мужчины с ожирением, в сравнении с группой мужчин с избыточной массой тела, в большей степени страдали нарушениями сна, имели худшие показатели адаптационного потенциала, насыщения миокарда кислородом, уровня физического состояния, а также активность их иммунной системы была понижена. То есть повышение индекса массы тела ведёт к увеличению риска развития болезней сердечно-сосудистой системы и снижению защитных свойств организма. Для женщин таких закономерностей не было выявлено.

Ключевые слова: ИМТ, обмен веществ, эндогенная интоксикация, сахарный диабет, пол

FEATURES OF INDICATORS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH IMPAIRED CARBOHYDRATE AND FAT METABOLISM, DEPENDING ON GENDER

Merkulova M.D., Korolkova L.E., Pozdnyakov A.V.,
Mokasheva Evg.N., Mokasheva Ek.N.

Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Voronezh, e-mail: mermarina46@gmail.com

With age, metabolism slows down, which leads to obesity. Weight gain can lead to or exacerbate existing metabolic disorders, which is accompanied by pronounced signs of endotoxiosis. The study involved 30 patients of the endocrinological department of the emergency hospital No. 10 of the Zheleznodorozhny district of Voronezh, whose average age was 52.49 ± 2.62 years. Based on the data of the general blood test, leukocyte intoxication indices were calculated, and thanks to anthropometric data, the vegetative Kerdo index, body mass index, pulse pressure, adaptive potential according to the Bayevsky method, the actual index of blood supply according to the Starr formula, endurance coefficient, Robinson index, heart stroke volume, average blood pressure, coefficient of efficiency of blood circulation, assessment of the functional state according to the Pirogova formula. Metabolic pathology leading to obesity also affects adaptive processes. Obese men, in comparison with the group of overweight men, suffered more from sleep disorders, had worse indicators of adaptive potential, myocardial oxygen saturation, physical condition, and the activity of their immune system was lowered. That is, an increase in body mass index leads to an increased risk of developing diseases of the cardiovascular system and a decrease in the protective properties of the body. No such patterns have been identified for women.

Keywords: BMI, metabolism, endogenous intoxication, diabetes mellitus, gender

Введение

Ожирение является мультифакториальным заболеванием, в основе которого лежит нарушение обмена веществ [1]. Наследственная предрасположенность реализуется в результате сочетанного воздействия нескольких факторов риска: малоподвижный образ жизни, хронический стресс и расстройство пищевого поведения [2]. К одной из важных причин увеличения массы тела

человека относят количественные и качественные изменения кишечной микробиоты. На фоне воспаления эндогенные кишечные токсины (липополисахариды, индоксилсульфат, паракрезилсульфат) при повреждении эпителия проникают в кровеносную систему и вызывают временную эндотоксемию, а при хронической интоксикации из-за нарушения питания могут быть причиной развития хронической сердечной недоста-

точности [3; 4]. В то же время дисфункция сердечно-сосудистой системы влияет на микроциркуляцию кишечника, нарушая тем самым его питание и увеличивая проницаемость кишечной стенки [4; 5].

Дисбаланс кишечной микробиоты формирует избыточное образование и поступление в кровеносную систему эндотоксинов и триметиламинооксида, что приводит к развитию синдрома системного воспалительного ответа, который является основой для прогрессирования метаболического синдрома. Кишечная микробиота служит связующим звеном между наследственной предрасположенностью и влиянием окружающей среды на человека при ожирении. Различный состав микробиома (например, увеличение количества бактерий семейства *Enterobacteriaceae*) и его метаболическая активность являются предрасполагающими факторами в развитии ожирения [4]. Дисбиоз кишечника способствует повышению уровня триметламин-N-оксида в плазме крови, вследствие чего риск развития сердечно-сосудистых заболеваний также растёт [5].

Выделение адипоцитами лептина, цитокинов, фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов, интерферона- γ создает условия для развития хронического воспаления, которое является субстратом для образования свободных радикалов. При ожирении в организме человека повышаются провоспалительные цитокины и С-реактивный белок. Они в свою очередь способствуют катаболизму мышц и приводят к развитию саркопенического ожирения. Абдоминальное ожирение и саркопения совместно усиливают резистентность организма к инсулину, что способствует развитию сахарного диабета. Хроническое воспаление и оксидантный стресс запускают механизм развития изменений в сосудистой стенке [5].

В свою очередь, повреждения эндотелия сосудов и структурные изменения гладкой мускулатуры, формирующиеся при инсулинорезистентности, способствуют атеросклеротическому поражению сердечно-сосудистой системы. На фоне хронического воспаления и гиперинсулинемии снижаются функция митохондрий и активность оксида азота (NO) в кардиомиоцитах, что приводит к развитию сердечной недостаточности [6]. Воспаление жировой ткани и ассоциированные с ним метаболические нарушения усугубляются с возрастом, так как способствуют развитию коморбидных заболеваний [7; 8].

По-разному влияя на возникновение ожирения у обоих полов могут также некоторые аспекты метаболического гомеостаза, поскольку они регулируются у мужчин и женщин не одинаково. Распределение

и мобилизация запасов жировой ткани, различия в чувствительности к инсулину и профилям липопротеинов, а также эффекты гонадных гормонов являются теми факторами, которые характеризуют фундаментальные различия у полов и играют ключевую роль в развитии заболеваний [9]. Мужчины имеют меньшую долю массы тела в виде жира и чаще откладывают его в области живота, в то время как у женщин он с большей долей вероятности будет откладываться на нижних конечностях и подкожно [9].

У женщин возможность формирования расстройств пищевого поведения (РПП) и депрессии в 2 раза выше, чем у мужчин. Роль хронического стресса отмечается в данном случае как у женского, так и у мужского пола. Под воздействием этого этиологического фактора люди употребляют больше вкусной пищи, чтобы снизить тревогу. В результате возрастает масса тела. При этом, предположительно, женщины более подвержены риску формирования РПП из-за более лабильной психики. У людей с расстройствами пищевого поведения наблюдается снижение уровня кортикотропин-релизинг фактора, концентрации катехоламинов и активности гипоталамо-гипофизарной системы, что в будущем может привести к гипозэстрогении [10].

Эстроген является тем фактором, который лежит в основе различий в ожирении между полами. Высокий уровень этого гормона в крови способствует накоплению жировой ткани подкожно, а его снижение (например, в менопаузу) приводит к увеличению висцерального жира [9; 10]. Ожирение и фертильность у представительниц женского пола связаны через лептин. Снижение уровня данного гормона также влечёт и снижение фертильности. При нормальной менструальной функции метаболический синдром у женщин фертильного возраста отмечается редко, но со временем это преимущество теряется, так как наступает менопауза [10]. По мнению ряда исследователей, избыточное накопление жировой ткани в нижних конечностях отражает адаптацию к репродуктивному процессу, а также родильной деятельности. Важно отметить тот факт, что висцеральный жир в сравнении с подкожной жировой клетчаткой характеризуется большей метаболической активностью, а также находится во взаимосвязи с инсулинорезистентностью и кардиометаболическим риском.

Цель исследования – оценить показатели сердечно-сосудистой системы и уровень эндогенной интоксикации у пациентов с нарушением углеводного и жирового обмена в зависимости от пола.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 30 пациентов эндокринологического отделения больницы скорой медицинской помощи № 10 Железнодорожного района г. Воронежа, средний возраст которых составил $52,49 \pm 2,62$ года. У всех больных были измерены рост, вес, артериальное давление, частота сердечных сокращений и частота пульса. В последующем были рассчитаны следующие индексы: вегетативный индекс Кердо (ИК), индекс массы тела (ИМТ), пульсовое давление (ПД), адаптационный потенциал по способу Баевского (АП), фактический индекс кровоснабжения по формуле Старра (ИКф), коэффициент выносливости (КВ), индекс Робинсона (ИР), ударный объем сердца (УОС), среднее артериальное давление (АДср), коэффициент экономичности кровообращения (КЭК), оценка функционального состояния по формуле Пироговой (УФС), лейкоцитарные индексы (ЛИИ). Также пациенты заполнили анкеты на уровень комплаентности и качество сна. Данные исследования были статистически обработаны методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента с использованием пакета прикладных программ Statistica version 6 и Microsoft Office

Excel 2011. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным результатам, все больные поделены на 4 группы в зависимости от пола и показателей ИМТ. В I группу вошли 11 мужчин с избыточной массой тела (ИМТ в диапазоне 25-29,9) и сахарным диабетом. 8 женщин с избыточной массой тела и сахарным диабетом составили II группу. Мужчин, страдающих ожирением (ИМТ более 30) и сахарным диабетом, в количестве 4 человек выделили в III группу. 7 женщин с ожирением и диабетом внесли в IV группу.

По данным, представленным в таблице 1, в группе III определяются наиболее высокие средние значения по возрасту ($66,0 \pm 3,30$).

Расчет индекса комплаентности показал, что в третьей группе наблюдается наиболее низкий уровень приверженности к лечению, так как он равен $2,75 \pm 0,13$ балла, по сравнению с остальными тремя группами. Исходя из данных анкеты по сну, у представителей третьей группы ($15,50 \pm 0,77$ балла) регистрируются нарушения сна, тогда как состояние в других группах можно расценить как пограничное.

Таблица 1

Средние значения возраста, комплаентности и качества сна по группам

Параметр	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
Возраст	$48,54 \pm 2,42$	$47,75 \pm 2,38$	$66,0 \pm 3,30$	$52,28 \pm 2,61$
Комплаентность	$3,27 \pm 0,16$	$3,50 \pm 0,17$	$2,75 \pm 0,13$	$3,85 \pm 0,19$
Качество сна	$19,0 \pm 0,95$	$19,37 \pm 0,96$	$15,50 \pm 0,77$	$19,14 \pm 0,95$

Таблица 2

Средние значения сердечно-сосудистых индексов

Индексы	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
ПД	$49,45 \pm 2,27$	$50,62 \pm 2,53$	$53,75 \pm 2,68$	$47,14 \pm 2,35$
ИК	$1,65 \pm 0,08$	$9,98 \pm 0,49$	$-5,16 \pm 0,25$	$-11,75 \pm 0,58$
ИР	$105,75 \pm 5,28$	$101,02 \pm 5,05$	$123,12 \pm 6,15$	$103,71 \pm 5,18$
КВ	$17,55 \pm 0,87$	$16,93 \pm 0,84$	$16,48 \pm 0,82$	$17,08 \pm 0,85$
АП	$2,03 \pm 0,10$	$1,95 \pm 0,09$	$2,93 \pm 0,14$	$2,49 \pm 0,12$
ИКф	$52,32 \pm 2,61$	$62,31 \pm 3,11$	$28,15 \pm 1,40$	$32,23 \pm 1,61$
УОС	$43,03 \pm 2,15$	$47,49 \pm 2,37$	$28,72 \pm 1,43$	$35,67 \pm 1,78$
АДср	$95,48 \pm 4,77$	$90,0 \pm 4,5$	$107,41 \pm 5,37$	$101,42 \pm 5,07$
КЭК	$4056,54 \pm 202,82$	$4172,50 \pm 208,62$	$4630,0 \pm 231,50$	$3662,85 \pm 183,14$
УФС	$0,38 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,006$	$0,38 \pm 0,019$

В таблице 2 представлены средние значения индексов сердечно-сосудистой системы исследуемых групп. Во всех группах наблюдается превышение средних показателей ПД относительно нормы (25-45 мм рт. ст.), что может свидетельствовать о повышенной жесткости артерий. Применительно к мужскому полу высокие значения ПД могут быть прогностическими факторами развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Тем не менее ни в одной из выделенных групп показатель пульсового давления не превышает 60 мм рт. ст. (самый высокий показатель составил 53,75 мм рт. ст. в третьей группе), что может говорить об отсутствии признаков атеросклеротического поражения стенок сосудов.

Индекс Кердо в первой и во второй группах положителен, что указывает на преобладание влияния со стороны симпатической нервной системы. В третьей и четвертой группах, напротив, данный индекс отрицательный, что характеризуется как превалирование парасимпатической нервной системы. То есть среди пациентов с ожирением чаще встречается именно активность парасимпатки, в то время как у больных с избыточной массой тела преобладает симпатический отдел вегетатики.

У представителей I, II и IV групп значения индекса Робинсона ниже среднего (т.е. в пределах 95–110), что указывает на нарушение регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС) вследствие дисбаланса в поставке кислорода к сердцу. В III группе отмечаются средние цифры индекса в пределах $123,12 \pm 6,15$, что свидетельствует о серьезных нарушениях регуляции ССС, вплоть до развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда из-за гипоксических нарушений в кардиомиоцитах.

Коэффициент выносливости во всех группах выше 16. Это означает, что работа сердечно-сосудистой системы ослаблена у всех обследуемых. Данным пациентам не рекомендуются силовые и скоростные нагрузки.

Согласно результатам, полученным по формуле Баевского, адаптационный потенциал у представителей третьей группы равен $2,942,93 \pm 0,14$. Это указывает на напряжение механизмов адаптации. Во всех остальных группах адаптационный потенциал ниже 2,6, что показывает удовлетворительную адаптационную возможность.

Фактический индекс кровоснабжения у первой группы находится в пределах нормы. У второй группы обследуемых средние значения выше показателей, характерных для их возрастной группы, что говорит о несоответствии паспортного возраста биоло-

гическому, то есть их биологический возраст сопоставим с более молодой группой лиц. В третьей и четвертой группах наблюдается снижение значений Икф. Подобный результат можно интерпретировать как преждевременное старение.

Значения ударного объема сердца во всех группах находятся ниже показателей нормы, что является признаком снижения насосной функции сердца и развития патологических процессов.

Средние значения артериального давления у лиц третьей и четвертой групп выше, чем у первой и второй. Это свидетельствует о более высоком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний у обследуемых с ожирением.

Коэффициент экономичности кровообращения у обследуемых из всех групп находится выше средних значений. Подобные показатели говорят о более экономном расходовании резервов ССС, а также об утомлении.

У обследуемых из второй и четвертой групп уровень физического состояния определяется как средний. Для первой группы значения УФС можно расценить как ниже среднего, для третьей – как низкий. При низком и ниже среднего УФС физическая работоспособность находится на уровне 50–75% от должной величины, практически на границе между нормой и патологией, что может способствовать развитию ИБС у обследуемых в этих группах.

Средние значения лейкоцитарных индексов интоксикации у исследуемых групп представлены в таблице 3.

Индекс алергизации (ИА) у обследуемых из третьей группы повышен, что указывает на повышение уровня аллергенов в периферической крови. В остальных группах этот показатель находится в пределах нормы.

Индекс Гаркави (ИГ) у всех групп находится в пределах нормы, что говорит о нормальном уровне функционирования адаптационных процессов.

Во всех группах отмечается повышение индекса Кребса (ИК), что свидетельствует о наличии легкой степени эндогенной интоксикации у обследуемых.

В третьей группе показатель отношения лейкоцитов к СОЭ (ЛСОЭ) находится в пределах нормы. У первой и четвертой групп обнаруживается снижение данного индекса, что можно трактовать как признак интоксикации, связанной с инфекционным процессом. Представители второй группы имеют этот показатель выше нормы, что говорит о наличии интоксикации аутоиммунного генеза.

Лейкоцитарные индексы у исследуемых групп

ЛИИ	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
ИА	0,90±0,04	0,89±0,04	1,12±0,05	0,84±0,04
ИГ	0,52±0,02	0,54±0,02	0,43±0,02	0,47±0,02
ИК	2,14±0,10	2,89±0,14	2,72±0,13	2,48±0,12
ЛСОЭ	1,09±0,05	3,12±0,15	1,92±0,09	1,62±0,08
СНкМ	11,43±0,57	8,81±0,44	8,66±0,43	9,42±0,47
СЛкМ	5,26±0,26	3,48±0,17	3,5±0,17	3,97±0,19
СЛкЭ	15,45±0,77	18,20±0,91	7,22±0,36	15,80±0,79
иКК	0,60±0,03	0,70±0,03	0,46±0,02	0,68±0,03
ИРО	0,88±0,04	1,05±0,05	1,35±0,06	0,82±0,04

Только в первой группе средние значения соотношения нейтрофилов к моноцитам (СНкМ) и лимфоцитов к моноцитам (СЛкМ) равны 11,43±0,57 и 5,26±0,26 соответственно, что интерпретируется как нормальные показатели. В остальных группах данные индексы снижены, что говорит об ослаблении защитных свойств организма.

Средние показатели по индексу соотношения лимфоцитов и эозинофилов (СЛкЭ) в первой, второй и четвертой группах выше нормы. В третьей группе – в пределах нормы.

Лейкоцитарный индекс интоксикации, определяемый по формуле Я.Я. Кальфа-Калифа (иКК), для первой, второй и четвертой групп находится в пределах нормы, что свидетельствует об отсутствии эндогенной интоксикации. В третьей группе средние значения иКК равны 0,46±0,02, что указывает на снижение активности иммунной системы.

В первой, второй и четвертой группах индекс резистентности (ИРО), характеризующий состояние неспецифической реактивности организма, определяется как нормальный. В третьей группе наблюдается повышение индекса, что может указывать на незначительное снижение риска воспалительных осложнений по сравнению с остальными исследуемыми группами.

Заключение

Исходя из результатов исследования, можно сделать предположение, что патология обмена веществ, ведущая к ожирению, влияет также и на адаптационные процессы. Мужчины с ожирением (ИМТ которых превышает 30), в сравнении с группой мужчин с избыточной массой тела, страдали нарушениями сна, имели худшие показатели адаптационного потенциала, насыщения миокарда кислородом, уровня физического

состояния, а также активность иммунной системы была понижена. То есть повышение индекса массы тела ведёт к увеличению риска развития болезней ССС и снижению защитных свойств организма. Для женщин таких закономерностей не было выявлено.

Список литературы

1. Шайхова Г.И., Иброхимова Д.Х., Зокирхонова Ш.А. Факторы риска развития ожирения и пищевого поведения у мужчин, страдающих ожирением // Медицинские новости. 2021. № 5. С. 41-44.
2. Горбатенко Т.А., Веретельникова А.И., Губина М.А., Максимов В.Н. Молекулярно-генетические маркеры ожирения // Биомедицина. 2021. № 3. С. 23-25.
3. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурин Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бирюкова Е.В., Бордан Н.С., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Вольникина А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Рюткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И. Ожирение // Consilium Medicum. 2021. № 4. С. 311-325.
4. Воловникова В.А., Котрова А.Д., Иванова К.А., Ермоленко Е.И., Шишкин А.Н. Роль кишечной микробиоты в развитии ожирения // Juvenis scientia. 2019. № 6. С. 4-10.
5. Нестеренко З.В., Хавкин А.И., Новикова В.П., Листопадава А.П. Кишечная микробиота и болезни сердечно-сосудистой системы // ЭиКГ. 2022. № 3. С. 125-133.
6. Зуйкова А.А., Шевцова В.И., Шевцов А.Н., Кургузова А.С. Саркопеническое ожирение у коморбидных пациентов // Клиническая практика. 2022. № 4. С. 60-67.
7. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В., Киселева К.Р., Лупашко Е.В., Рождественская О.А. Саркопения, ожирение, саркопеническое ожирение и нутритивный статус у людей в возрасте 60 лет и старше // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023. № 4. С. 462-487.
8. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Ожирение – основа метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. 2021. № 2. С. 142-149.
9. Маматов А.У., Полупанов А.Г., Какеев Б.А., Исмарова Г.С., Сабирова А.И. Половые и возрастные факторы, ассоциированные с развитием ожирения // The Scientific Heritage. 2021. № 68-2. С. 46-56.
10. Якимова А.В., Маринкин И.О. Пищевое поведение и ожирение женщин: эстрогены и анорексигенный эффект эстрадиола // ЭиКГ. 2021. № 7(191). С. 74-80.

УДК 616.711-033.2-07

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА МЕТОДОМ КОМПЛЕКСНОЙ ВЕРТЕБРЕКТОМИИ

Ырысов К.Б., Жообасарова Д.Ж., Ыдырысов И.Т., Жумабаев А.Р.

*Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек,
e-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com*

Цель исследования: представить результаты лечения метастатических поражений в грудном и поясничном отделах позвоночника методом комплексной вертебрэктомии. Проведено ретроспективное исследование, где дан анализ данных больных, подвергнутых комплексной вертебрэктомии по поводу первично злокачественных или метастатических поражений позвоночника. Данные результатов лечения 17 пациентов были анализированы. Для проведения вертебрэктомии показаниями служили: в 12 из 17 (71%) случаев – локальное лечение заболевания посредством онкологической резекции, в 2 (11,5%) случаях – декомпрессии конского хвоста, в 1 (6%) – устранение компрессии спинного мозга и в 2 (11,5%) случаях – рецидив опухоли. В итоге вертебрэктомиа изолированного заднего доступа была проведена 10 больным из 17 (59%), а операции с двойным доступом были выполнены 7 больным (41%). Из числа всех 17 больных, которым проведена вертебрэктомиа, 8 (47%) остались живыми и на амбулаторном наблюдении. Медиана выживаемости после операции в среднем 23,8 месяца. В случае рассмотрения отдельных больных с метастатическим заболеванием и локализованным заболеванием, таких как злокачественное прогрессирующее заболевание, медиана выживаемости составила соответственно 15 и 47,6 месяца. Результаты этого исследования показали техническую возможность воспроизводимости комплексной вертебрэктомии при опухолевых и метастатических поражениях позвоночника.

Ключевые слова: метастатические поражения позвоночника, хирургическое лечение, позвоночник, хирургия позвоночника, реконструктивное оперативное вмешательство

SURGICAL TREATMENT OF METASTATIC SPINAL LESIONS BY COMPLEX VERTEBRECTOMY

Yrysov K.B., Zhoobasarova D.J., Ydyrysov I.T., Zhumabaev A.R.

*Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek,
e-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com*

The purpose of the study: to present the results of treatment of metastatic lesions in the thoracic and lumbar spine by the method of complex vertebrectomy. A retrospective study was conducted, which analyzed the data of patients undergoing complex vertebrectomy for primary malignant or metastatic lesions of the spine. Data from the treatment results of 17 patients were analyzed. Indications for vertebrectomy were: in 12 out of 17 (71%) cases – local treatment of the disease by oncological resection, in 2 (11.5%) cases – decompression of the ponytail, in 1 (6%) – elimination of spinal cord compression and in 2 (11.5%) cases – tumor recurrence. As a result, vertebrectomy of the isolated posterior access was performed in 10 patients out of 17 (59%), and operations with double access were performed in 7 patients (41%). Of all 17 patients who underwent vertebrectomy, 8 (47%) remained alive and under outpatient supervision. The median survival rate after surgery is 23.8 months on average. In the case of individual patients with metastatic disease and localized disease, such as malignant progressive disease, the median survival was 15 and 47.6 months, respectively. The results of this study showed the technical feasibility of reproducibility of complex vertebrectomy for tumor and metastatic lesions of the spine.

Keywords: metastatic spinal lesions, surgical treatment, spine, spinal surgery, reconstructive surgery

Введение

Позвоночник является наиболее распространенным местом метастатического поражения костей у онкологических больных. Примерно у 70% онкологических больных метастазы попадают в позвоночник либо через сегментарные артерии, либо через венозное сплетение Бэтсона (сеть бесклапанных вен) [1; 2]. Комплексная ламинэктомия, также известная как спондилэктомия, является все более распространенной процедурой лечения опухолевых поражений позвоночника. Эта процедура включает в себя аблятивную резекцию всей опухоли и одного из пораженных позвонков. Цель этой опера-

ции – излечение или локальный контроль над опухолью (Enneking's Principles of Oncological Surgery). Несколько предыдущих исследований показали превосходство вертебрэктомии над интраоперационной резекцией опухоли для местного контроля [3-5].

Последние достижения в области техники соединения позвонков позволили выполнять сложные резекции позвоночника более безопасно и качественно [6-8].

Тотальная спондилэктомия приводит к полной потере непрерывности и стабильности позвоночника. Поэтому широко изучаются и обсуждаются лучшие формы стабилизации и реконструкции позвоноч-

ника с целью достижения максимальной стабильности. Существует несколько стратегий, одна из которых – острое укорочение позвоночника [9]. Этот подход повышает стабилизацию после реконструкции позвоночника [9-11]. Одноблочная ламинэктомия применяется у пациентов с первичными и метастатическими поражениями спинного мозга [2; 5] благодаря совершенствованию технологий и широкому распространению этой методики.

Высокий процент инвалидности, смертности и осложнений сохраняется, несмотря на использование достижений технологического прогресса. В ряде предыдущих исследований представлен сравнительный анализ рисков, когда жертвуются критические структуры с последующими функциональными проблемами в рамках онкологических границ. Ряд небольших операций, не соответствующих этим критериям, производили в комбинации с адьювантной терапией [3]. Основными побочными эффектами этого доступа являются неврологическое выпадение, инфекция после операции, кровотечение, истечение ликвора и смерть. Следует отметить, что адьювантная терапия химио- или радиотерапией после операции может повлиять на продление восстановительного периода [3; 4; 12]. В предыдущих исследованиях были отражены результаты по выживаемости и качеству жизни больных после дискэктомии. Но ретроспективное исследование по методу «случай – контроль» показало, что качество жизни 27 пациентов, перенесших en bloc дискэктомию, было значительно хуже, чем в общей популяции США [12]. Однако в исследовании 2013 года 25 пациентов, перенесших частичную или полную резекцию позвонков, было отмечено, что независимо от количества удаленных позвонков качество их жизни в среднесрочной и долгосрочной перспективе было удовлетворительным по сравнению с общей популяцией [13].

Поскольку эти опухоли встречаются редко, литературные исследования с использованием образцов значительного размера ограничены.

Цель данного исследования: представить результаты операций методом комплексной вертебрэктомии на грудном и поясничном отделах позвоночника при метастатическом поражении за пятилетний период, а также указать особенности используемого метода с анализом послеоперационных осложнений.

Материал и методы исследования

Данная работа представляет собой ретроспективное исследование, где проведен

анализ результатов лечения серии случаев больных с метастатическими поражениями позвоночника. Используются данные медицинских карт больных, получивших лечение в период с 2016 по 2022 год. Среди пациентов было 9 мужчин (53%), 8 женщин (47%). Средний возраст пациентов составил 44,5 года, а медиана – 52 года (диапазон: 18-68 лет). Конфиденциальность личных данных больных в исследовании сохранена авторами.

Критериям включения отвечали больные, у которых были диагностированы первичные злокачественные или метастатические поражения позвоночника и им в период исследования была выполнена комплексная ламинэктомия.

Все операции проводились в клинике нейрохирургии Национального госпиталя Киргизской Республики. Со всех пациентов были собраны следующие данные: возраст, пол, тип оперативного доступа, послеоперационные осложнения, выживаемость после операции, критерий Френкеля (неврологический дефицит при первичном обращении) и шкала Карнофски (степень инвалидизации или функционального дефицита). Для больных со злокачественными опухолями применялась модифицированная шкала Токухаши. Система классификации Spinal Unstability Neoplastic Score (SINS) использует шестифакторную оценку (положение позвоночника, боль, качество пораженной кости, рентгенологическое выравнивание, коллапс позвонков, заднебоковые поражения позвонков); использовалась для оценки всех пациентов с нестабильностью, связанной с опухолью.

Авторами также использована система стадирования опухолей по Эннекингу и классификация WBB (Weinstein, Boriani and Biagini). Классификация WBB представляет собой стратифицированную оценку поражений спинного мозга. Авторы использовали рентгеновские снимки, магнитно-резонансную и компьютерную томографию. В некоторых случаях для иллюстрации использовались интраоперационные изображения.

Результаты исследования и их обсуждение

В общей сложности 17 пациентам была выполнена ламинэктомия в период с 2016 по 2022 год. У 9 (53%) больных были обнаружены метастатические опухоли, в 5 (29%) случаях диагностированы доброкачественные прогрессирующие опухоли. В 3 (18%) случаях были выявлены первичные злокачественные опухоли. Наиболее частой первичной опухолью у пациентов

с вторичным заболеванием была опухоль почки (5 из 9 пациентов, 55,5%).

Шкала Френкеля показала, что 6 из 17 пациентов (35%) набрали балл по шкале Френкеля E (отсутствие неврологического дефицита), 7 (41%) – D, 1 – C и 3 набрали балл по шкале Френкеля V. Результаты индекса Карнофски показали следующие оценки пациентов: 6 из 16 пациентов (37,5%) набрали 100 баллов, что указывает на то, что пациент полностью способен выполнять обычные действия и трудовую деятельность, 2 (12,5%) набрали 80 баллов, 2 (12,5%) – 70 баллов, 2 (12,5%) – 60 баллов, 1 (6,2%) – 50 баллов, а остальные 3 пациента (18,8%) набрали 40 баллов.

Оценка по Токухаши была применена к пациентам со злокачественными новообразованиями. Было 4 пациента (23,6%), которые набрали от 0 до 8 баллов (средняя выживаемость 6 месяцев), 7 пациентов (41,3%) – и 8 (47,1%) пациентов были в диапазоне от 9 до 11 баллов (выживаемость от 6 до 12 месяцев).

Основными причинами, по которым была показана вертебрэктомия, были следующие: 12 из 17 (71%) пациентов были направлены на онкологическую резекцию для локального лечения заболевания, 2 (11,5%) – для компрессии конского хвоста, 1 (6%) – для медуллярной компрессии и 2 (11,5%) – при рецидиве опухоли.

Доброкачественные прогрессирующие опухоли в 5 случаях (29%) из 17 относились к 3-й стадии по Эннекингу. Злокачественные опухоли в 9 (53%) случаях из 17 отнесены к метастатической стадии 3 по Эннекингу. Опухоли высокой степени злокачественности без отдаленных метастазов по Эннекингу 2B были у 3 пациентов (18%) [4].

В 13 (76%) случаях из 17 опухоли, согласно шкале WBB, поражали все тело позвонка, у пяти пациентов (38%) – только тело (области 4-9). Опухоли, занимающие все тело позвонка (области 1-12), были выявлены у 8 пациентов (62%). Позвонок был поражен только с одной стороны у 4 из 17 пациентов (24%). Слева было 3 опухоли (области 1-6) и 1 справа (области 8-12). Всем пациентам была выполнена комплексная вертебрэктомия. Данные показали, что 14 из 17 опухолей (82%) проникли в эпидуральное пространство (слой D).

Оценка SINS показала, что у 3 из 17 пациентов (18%) баллы варьировались от 0 до 6 (стабильные поражения), у 13 (76%) – от 7 до 12 (поражения с неопределенной нестабильностью), а у 1 (6%) – от 13 до 18 (нестабильное поражение).

Вертебрэктомии выполнялись либо односторонним задним доступом, либо двойным

доступом, который был либо передним, либо боковым и задним. 10 пациентам (59%) была выполнена вертебрэктомия изолированным задним доступом [7; 8]. Остальным 7 пациентам (41%) были выполнены операции из двойного доступа. В большинстве случаев только один позвонок был удален блоком. Однако в четырех случаях были резецированы несколько позвонков. В одном случае были блочно резецированы до четырех позвонков. В этом случае были резецированы Th10, Th11, Th12 и L1. В другом случае три позвонка (Th12, L1 и L2) были резецированы двойным доступом. Уровень операции в большинстве случаев варьировался от Th5 до L4, когда была показана резекция поясничных позвонков, авторы использовали двойной доступ для проведения процедуры. В большинстве случаев торакальной вертебрэктомии авторы использовали процедуру изолированного заднего доступа. Кроме того, 4 из 17 пациентов (23,5%) перенесли предыдущие операции в другой клинике до поступления к нам.

Передний отдел позвоночника каждого пациента был реконструирован с помощью титанового сетчатого каркаса (каркас Хармса) после сложной дискэктомии с заменой тела, с последующей задней фиксацией с помощью педикулярных винтов, также 2-3 уровня выше и ниже уровня дискэктомии фиксировались стержнями. У одного пациента, где пришлось резецировать четыре позвонка единым блоком, реконструкция передней части позвоночника авторами выполнена с помощью гетерологичного трансплантата из бедренной кости. Фиксация трансплантата к плечевой кости при этом произведена посредством интрамедуллярного стержня.

Средняя длительность операций, состоящих из двух этапов, заняла 784,3 минуты. А длительность операций, состоящих из одного этапа, составила 508,4 минуты в среднем. Средний объем интраоперационного кровотечения во время двухэтапных операций составил 5125 мл, а при однократных операциях – 2383 мл. В среднем сроки госпитализации были 25,8 дня, при этом между пациентами, подвергнутыми двойным доступам, и пациентами, у которых операции выполнялись одним изолированным задним доступом, существенной разницы не было.

По данным результатов лечения стало известно, что интра- и послеоперационные осложнения отмечены в 13 (76,5%) случаях из 17, а повторные хирургические вмешательства потребовались в 6 (46%) случаях из числа 13 больных с осложнениями. Развитие острой инфекции на месте операции отмечено у 5 (29%) из 17 пациентов, все эти

больные получили одну или несколько процедур санации. В одном случае (6%) имело место интраоперационное поражение селезенки, и пациенту была выполнена спленэктомия во время той же операции. В другом случае (6%) у пациента развился псевдоартроз и отказ синтезируемого материала без признаков инфекции. Пациентам была проведена новая операция по коррекции материала сращения; один пациент умер на следующий день после операции из-за вазоваскулярного геморрагического шока (осложнение операции).

В когорте из 17 пациентов, перенесших одноблочную резекцию, 8 человек выжили и находятся под амбулаторным наблюдением (47%). Из этих 8 пациентов у 5 (62,5%) были доброкачественные инвазивные поражения спинного мозга, а у трех (37,5%) – другие поражения: у 2 – саркома Юинга, у другого – метастатическая гемангиоэперицитомы. Почти у всех (8 из 9) больных с метастатическими поражениями отмечен летальный исход. Другой больной из числа умерших имел саркому. Послеоперационная медиана выживаемости была 23,8 месяца. Безусловно, показатель выживаемости колебался от умерших в первый месяц и проживших 70 месяцев пациентов.

Результаты лечения больных с метастатическим поражением и локализованным заболванием (злокачественное и доброкачественное прогрессирующее заболвание) оценивались авторами отдельно. По данным проведенного анализа, медиана выживаемости при метастатических поражениях составила 15 месяцев, а при локализованных злокачественных и доброкачественных прогрессирующих заболваниях – 47,6 месяца.

Вертебрэктомия позволяет местный и системный контроль поражения позвоночника при метастатических и локализованных заболваниях. Среди пациентов, подвергнутых комплексной резекции, преобладали молодые пациенты (в среднем до 48 лет), что отразилось в получении хороших клинических результатов (средний балл Карнофски 75).

Вертебрэктомия – это очень сложная процедура, которая за последние несколько лет усовершенствовалась. Из-за ограниченного числа показаний только в ограниченном количестве центров в мире выполняют этот вид операции. И как следствие, вышеуказанные факторы сказываются на подготовке специалистов. Такие операции могут выполняться только в специализирующихся на хирургии рака центрах. Для достижения наилучших результатов в указанных случаях необходимы многопрофильная команда и самые современные технологии.

В данном исследовании оценка результатов лечения проводилась с применением шкал и классификации Карнофски, Френкеля, Эннекинга, Токухаши, а также использованы SINS и WBB. Каждая классификация была использована при оценке в отдельных случаях для определения окончательных показаний к сложной ламинэтомии. Авторы наблюдали пациентов с системными метастазами, и медиана выживаемости после процедуры была признана удовлетворительной – 15 месяцев. Ожидаемая выживаемость пациентов с метастатической болезнью составляла 6-12 месяцев по классификации Токухаши (0-11 баллов). Однако медиана выживаемости после операции для этих пациентов составила 15 месяцев. Почти у всех больных с метастатическим поражением отмечалась радиорезистентность и резистентность к химиотерапии первичного рака, особенно это наблюдалось у больных с новообразованиями почек и щитовидной железы. У онкологических больных с метастатическими поражениями качество жизни снижено, нередко отмечают патологические переломы, иногда со сдавлением спинного мозга, зачастую их беспокоят невыносимые боли [2]. Публикации последних лет показали, что хирургическое удаление метастатических поражений в некоторых случаях повышает уровень выживаемости и снижает процент рецидивов местного характера в сравнении с оперативным вмешательством [2; 14].

Сроки выживаемости больных с локальными метастатическими поражениями составили 34 месяца, и несколько пациентов до сих пор находятся под амбулаторным наблюдением. В недавнем ретроспективном исследовании была представлена серия из 29 пациентов, которые наблюдались более 10 лет после комплексной ламинэтомии. Авторы сообщили, что в 19 случаях были первичные поражения (доброкачественные или злокачественные опухоли низкой степени злокачественности) и в 10 случаях были метастатические поражения с единичным метастазом [9; 11; 13]. Другие авторы сообщили о клинических результатах 19 пациентов с остеосаркомой позвоночника и пришли к выводу, что выживаемость пациентов с агрессивными поражениями оставалась низкой. Тем не менее наблюдалась тенденция делать выбор в пользу комплексных вертебрэктомий, поскольку выживаемость выше, чем при внутрисуставных резекциях [12].

Оценка SINS направлена на выявление нестабильности позвоночника в соответствии с клиническими критериями и критериями визуализации. Самостоятельный

анализ оценки SINS показал, что у большинства пациентов были поражения в категории неизвестной стабильности. Это подтверждает концепцию о том, что трудно установить степень нестабильности опухолевых поражений [14].

Высокий уровень осложнений (76,5%), выявленный в нашем исследовании, является одним из факторов, делающих эту операцию сложной. В другом недавнем исследовании было сообщено об опыте выполнения изолированных вертебрэктомий задним доступом en bloc в течение 13 лет. Авторы отметили такие осложнения, как повреждение плевры, аорты и нижней полой вены, значительное кровотечение, отсутствие синтетического материала и выпячивание синтетического материала, требующее резекции [1]. В исследовании, опубликованном в 2014 году, исследователи описали переднюю спинномозговую грыжу у пациента с гигантоклеточной опухолью через пять лет после резекции. Среднее количество кровотечений, связанных с этими процедурами, длительность пребывания в стационаре и большое количество сопутствующих осложнений – все эти факторы подтверждают необходимость наличия хорошо подготовленной мультидисциплинарной команды для успешного ведения таких случаев [13].

Комплексная вертебропластика – это хирургическая процедура, требующая высокой степени технического мастерства как со стороны хирургической бригады, так и со стороны отделения больницы, в котором эти операции выполняются. Данное исследование демонстрирует возможность воспроизводимости комплексной вертебрэктомии [6; 7].

Трудность обучения специалистов, необходимость наличия специализированной междисциплинарной команды ограничивают широкое применение этой методики. Тем не менее во всем мире публикуются данные о прогрессивно улучшающихся результатах, что способствует утверждению этой методики.

Заключение

Возраст больных, клинические особенности, тип опухоли, наличие сопутствующих заболеваний, отдаленные метастазы, местная инвазия жизненно важных структур, степень и количество пораженных по-

звонок являются факторами, определяющими показания к выполнению комплексной вертебрэктомии. С целью разделения случаев на группы по выживаемости, агрессивности опухоли, нестабильности позвоночника, локализации поражения позвоночника результаты лечения были классифицированы по различным баллам.

Список литературы

1. Mesfin A., El Dafrawy M.H., Jain A. Total En Bloc Spondylectomy for Primary and Metastatic Spine Tumors // *Orthopedics*. 2015. Vol. 38(11). P. 995-1000.
2. Howell E.P., Williamson T., Karikari I. Total en bloc resection of primary and metastatic spine tumors // *Ann Transl Med*. 2019. Vol. 7(10). P. 226. DOI: 10.21037/atm.2019.01.25.
3. Araujo A.O., Narazaki D.K., Teixeira W.G.J. En bloc vertebrectomy for the treatment of spinal lesions. Five years of experience in a single institution: a case series // *Clinics (Sao Paulo)*. 2018. Vol. 73. P. 95. DOI: 10.6061/clinics/2018/e95.
4. Mathieu J., Talbot J.F. Magnetic Resonance Imaging for Spine Emergencies // *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2022. Vol. 30(3). P. 383-407. DOI:10.1016/j.mric.2022.04.004.
5. Spiessberger A., Dietz N., Arvind V. Spondylectomy in the treatment of neoplastic spinal lesions – A retrospective outcome analysis of 582 patients using a patient-level meta-analysis // *J Craniovertebr Junction Spine*. 2021. Vol. 12(2). P. 107-116. DOI:10.4103/jevjs.jevjs_211_20.
6. Stener B. Total spondylectomy in chondrosarcoma arising from the seventh thoracic vertebra // *J Bone Joint Surg Br*. 1971. Vol. 53(2). P. 288-295.
7. Roy-Camille R., Mazel C., Saillant G. Treatment of malignant tumors of the spine with posterior instrumentation. In: Sundaresan N., Schmidek H.H., Schiller A.L., Rosenthal D.I., (eds), *Tumors of the spine, diagnosis and clinical management*. W B Saunders: Philadelphia, PA. 1990. P. 473-487.
8. Tomita K., Kawahara N., Baba H. Total en bloc spondylectomy. A new surgical technique for primary malignant vertebral tumors // *Spine*. 1997. Vol. 22(3). P. 324-333.
9. Kato S., Murakami H., Demura S. More than 10-year follow-up after total en bloc spondylectomy for spinal tumors // *Ann Surg Oncol*. 2014. Vol. 21(4). P. 1330-1336.
10. Pinter N.K., Pfiffner T.J., Mechtler L.L. Neuroimaging of spine tumors // *Handb Clin Neurol*. 2016. Vol. 136. P.689-706.
11. Nijland H., Overbosch J., Ploegmakers J.J.W. Long-Term Halo Follow-Up Confirms Less Invasive Treatment of Low-Grade Cartilaginous Tumors with Radiofrequency Ablation to Be Safe and Effective // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10(9). P. 1817. DOI: 10.3390/jcm10091817.
12. Colman M.W., Karim S.M., Lozano-Calderon S.A. Quality of life after en bloc resection of tumors in the mobile spine // *Spine J*. 2015. Vol. 15(8). P. 1728-1737.
13. Mazel C., Owona P., Cogana A. Long-term quality of life after en-bloc vertebrectomy: 25 patients followed up for 9 years // *Orthop Traumatol Surg Res*. 2014. Vol. 100(1). P. 119-126.
14. Bernard F., Lemée J.M., Lucas O. Postoperative quality-of-life assessment in patients with spine metastases treated with long-segment pedicle-screw fixation // *J Neurosurg Spine*. 2017. Vol. 26(6). P. 725-735.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 611.08:611.37:612.015

**ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ
В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА****Кирюшина Д.А., Полехина Н.Н., Шеламова С.С.***ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», Орел,
e-mail: kiryushinadash@yandex.ru, polexina.nat@yandex.ru, stanislava.shelamova@inbox.ru*

Целью работы стал анализ двух клинических случаев панкреатита, в которых по лабораторным показателям проводилось сравнение нормы основных значений активности и функциональности ферментов с имеющимися клиническими данными, при наличии заболевания панкреатит. Клинико-лабораторные исследования проводились на базе БУЗ ОО «БСМП имени Н.А. Семашко» терапевтического отделения г. Орла. Полученные данные указывают на возможные биохимические и физиологические изменения в организме, которые могут способствовать возникновению рассматриваемых заболеваний с точки зрения биохимии (изменения метаболизма ферментов поджелудочной железы и других метаболитов). В статье отмечается, что основные ферменты, при изменении активности в сыворотке крови которых возникают клинические признаки и симптомы острого и хронического панкреатитов – это панкреатическая альфа-амилаза, щелочная фосфатаза и липаза, что позволяет применять с высокой точностью биохимический анализ для постановки диагноза и определения формы заболевания. Лабораторная диагностика в виде клинического биохимического анализа дополнительных ферментов и метаболитов, таких как аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, С-реактивный белок, общий билирубин и другие, показывает высокую эффективность данного исследования в сфере диагностики заболеваний поджелудочной железы в клинической практике.

Ключевые слова: клиническая биохимия, острый панкреатит (ОП), хронический панкреатит (ХП), липаза, панкреатическая амилаза, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, билирубин, С-реактивный белок, глюкоза

**THE POSSIBILITIES OF CLINICAL BIOCHEMISTRY
IN THE LABORATORY DIAGNOSIS
OF ACUTE AND CHRONIC PANCREATITIS****Kiryushina D.A., Polekhina N.N., Shelamova S.S.***Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel,
e-mail: kiryushinadash@yandex.ru, polexina.nat@yandex.ru, stanislava.shelamova@inbox.ru*

The aim of the work was to analyze two clinical cases of pancreatitis, in which, according to laboratory parameters, the norm of the main values of enzyme activity and functionality was compared in a comparative manner with the available clinical data in the presence of pancreatitis disease. Clinical and laboratory studies were conducted on the basis of the BUZ NGO BSMP named after N.A. Semashko of the therapeutic department of Oryol. The data obtained indicate possible biochemical and physiological changes in the body that may contribute to the occurrence of the diseases in question from the point of view of biochemistry (changes in the metabolism of pancreatic enzymes and other metabolites). The article notes that the main enzymes, when changing the activity of which clinical signs and symptoms of acute and chronic pancreatitis occur, are pancreatic alpha-amylase, alkaline phosphatase and lipase, change their activity in blood serum, which allows for the use of biochemical analysis with high accuracy to diagnose and determine the form of the disease. Laboratory diagnostics in the form of clinical biochemical analysis of additional diagnostic parameters – enzymes and metabolites such as aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, C-reactive protein, total bilirubin, etc. It shows high efficiency of laboratory diagnostics of pancreatic diseases in combination with clinical biochemistry.

Keywords: clinical biochemistry, acute pancreatitis (OP), chronic pancreatitis (CP), pancreatic amylase, lipase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, bilirubin, alkaline phosphatase, C-reactive protein, glucose

Введение

Согласно исследованиям статистических данных по заболеваниям желудочно-кишечного тракта в данных мировой статистики, в год панкреатитом заболевают от 200 до 800 человек из миллиона населения, с переходом большинства случаев острой формы заболевания в хроническую стадию заболевания [1]. При этом среди наиболее частых причин развития острого панкреатита является разрушение активи-

рованными ферментами клеток паренхимы поджелудочной железы.

Цель исследования: исследовать и провести биохимический анализ специфических характеристик ферментов поджелудочной железы в разных клинических случаях при наличии хронического или острого панкреатитов.

Материалы и методы исследования

Авторами были исследованы два клинических случая 2024 года, взятых на базе те-

рапевтического отделения БУЗ ОО «БСМП имени Н.А. Семашко». На их основе были проведены клинико-лабораторные исследования и рассмотрены изменения биохимических показателей при остром и хроническом панкреатите. Исследовались активность и функциональность ферментов поджелудочной железы (панкреатическая альфа-амилаза, щелочная фосфатаза, липаза) в сыворотке крови.

Результаты исследований и их обсуждения

Этиология хронического панкреатита наиболее многообразна: злоупотребление алкоголем, курение, муковисцидоз, гиперкальциемия и ряд других факторов, однако наиболее вероятной причиной развития является сочетание нескольких факторов, причем у каждого такой набор индивидуален. Например, наиболее частым сценарием развития хронического панкреатита является сочетание перенесенного острого панкреатита в детстве с злоупотреблением жирной пищей, приемом алкоголя в подростковом возрасте [2].

При постановке диагноза ОП наличие повреждения ацинарных клеток следует подтвердить с помощью выявления феномена «уклонения» ферментов в кровь, исследуя активность различных ферментов [3].

Чаще всего в сыворотке крови обнаруживают секреторные, экскреторные и внутриклеточные разновидности ферментов. По их расположению отмечают следующие

группы: органоспецифические, локализирующиеся в отдельных, характерных для них тканях и органах, и другой вид – неспецифические, связанные с метаболическими процессами внутри отдельных клеток и их совокупностей, то есть тканей, к примеру амилаза, липаза, аспаратаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза. Здесь они находятся в достаточно высоких концентрациях по сравнению с нормой (табл. 1) [4].

При этом увеличение функциональности ферментов в определенном органе говорит нам о воспалении и повреждении клеток только этой совокупности тканей, что не может наблюдаться больше ни в какой другой группе клеток. Большинство выделительных ферментов (липаза, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза) синтезируются печенью, поджелудочной железой или клетками слизистой оболочки тонкого кишечника. При патологических состояниях синтезирующих их органов концентрация этих ферментов сильно увеличивается, с учетом того, что в норме их активность либо низка, либо постоянна.

Для количественной оценки активности ферментов Комиссия по ферментам Международного биохимического союза рекомендовала стандартную международную единицу (МЕ) [4]. За единицу активности любого фермента в лабораторной диагностике принимают то его количество, которое в оптимальных условиях катализирует превращение 1 мкмоль субстрата в 1 мин. (мкмоль/мин.) при 37 °С [4].

Таблица 1

Специфичность ферментов для диагностики патологий разных органов

№	Фермент	Орган	Диагностическое значение
1	α-амилаза	Поджелудочная железа, слюнные железы	Острый панкреатит, отит
2	АЛТ	Печень	Заболевания паренхимы печени
3	АСТ	Миокард, печень	Инфаркт миокарда, заболевания паренхимы печени, поражения скелетных мышц
4	ГГТ	Печень	Патология желчевыводящих путей, алкоголизм
5	КК	Скелетные мышцы, сердце, гладкие мышцы	Инфаркт миокарда, поражения мышечной ткани
6	КФ	Простата, костная ткань	Аденома, рак простаты, метаболические заболевания костной ткани
7	ЛДГ	Печень, сердце, скелетные мышцы, эритроциты, тромбоциты, лимфатические узлы	Заболевания паренхимы печени, инфаркт миокарда, гемолиз, неэффективный эритропоэз, лимфомы
8	Липаза	Поджелудочная железа	Острый панкреатит
9	Холинэстераза	Печень	Отравления фосфорорганическими соединениями, заболевания паренхимы печени
10	ЩФ	Печень, костная ткань, кишечник, почки	Метаболические заболевания костной ткани, гепатобилиарная патология

Как можно заметить из таблицы 1, для диагностики острого или хронического панкреатита в основном используются панкреатическая альфа-амилаза, липаза и щелочная фосфатаза.

Основной функцией панкреатической альфы-амилазы является расщепление углеводов до олиго- и моносахаридов. Её активность существенно повышается при остром панкреатите, но данная ситуация может наблюдаться и при других заболеваниях ЖКТ, поэтому целесообразно не воспринимать амилазу основным маркером панкреатита. Её показатели также не изменяются при хроническом панкреатите.

Одной из главных функций липазы является лизис жиров до глицерина и жирных кислот. Стоит заметить, что именно этот фермент представляет собой наиболее важный маркер для поджелудочной железы. В клинических случаях острого панкреатита наблюдается интенсивное увеличение содержания липазы в сыворотке крови. Однако при хроническом панкреатите активность липазы находится в норме.

Скорость, при которой происходит снижение содержания как амилазы, так и липазы в сыворотке крови до нормального состояния, зависит от степени повреждения клеток ПЖ и может помочь врачам в клинической практике для прогнозирования развития заболевания.

Фосфатазы осуществляют процесс отщепления остатка фосфорной кислоты от её органического соединения. Щелочная фосфатаза преимущественно локализуется в плаценте, печени и костях. Соответственно, её функциональность увеличивается при проявлении и развитии заболеваний именно этих органов. Наиболее часто повышение концентрации ЩФ наблюдается при лизисе гепатоцитов или при нарушении оттока желчи.

Инсулин и глюкагон отвечают за регуляцию уровня глюкозы в крови и ее транспорта в тканях. Соразмерно, что при воспалении поджелудочной железы увеличивается концентрация глюкозы в крови, так как возникает деструкция ее эндокринной части.

Стоит учесть, что если панкреатит развивается на фоне желчнокаменной болезни (билиарный панкреатит) [5], то нередко проявляется повышение ферментов печени, например, АСТ, АЛТ и общего билирубина. У пациентов с характерными клиническими симптомами панкреатита превышение уровня АЛТ более 150 Ед/л свидетельствует в пользу билиарного панкреатита [6].

С-реактивный белок – высокочувствительный и неспецифический маркер активного воспаления и повреждения, деструкции тканей.

Копрограмму можно считать важным дополнительным обследованием, необходимым для уточнения диагноза панкреатита. Необходимо подчеркнуть, что данный тест имеет наибольшее значение при диагностике хронического панкреатита, он характеризуется недостаточностью пищеварительных ферментов поджелудочной железы [7], таких как липаза, амилаза, трипсин и другие. Отсутствие нормального уровня данных ферментов может привести к существенным нарушениям расщепления сахаров, липидов и белков, что проявляется специфическими изменениями в копрограмме и многочисленными возникновением различных заболеваний ЖКТ.

Результаты исследования и их обсуждение

При рассмотрении первого клинического случая анализировались изменения биохимического анализа сыворотки крови при развитии патологии желудочно-кишечного тракта. После изучения амбулаторной карты пациента, поступившего в приемное отделение в марте 2024 года (женщина, 50 лет) с жалобами на боли в эпигастральной области, выше пупка, снижение артериального давления и рвоту, врач предварительно диагностировал острый панкреатит [8]. С применением знаний этиологии развития заболевания при развитии острого панкреатита определялись следующие биохимические показатели в сыворотке крови (табл. 2).

Таблица 2

Показатели при остром панкреатите

Биохимический показатель	Норма	Результаты анализа
Глюкоза	3,3-5,5 ммоль/л	4,9 ммоль/л
Общий билирубин	3,1–17 мкмоль/л	19 мкмоль/л
Щелочная фосфатаза	3,5-55 МЕ/л	99,1 МЕ/л
Панкреатическая амилаза	0-50 ед/л	164 ед/л
С-реактивный белок	0,008 мл/л	0,0236 мл/л
Липаза	1,38+/- 0,24 ед/мл	24,06 ед/мл

По результатам анализа биохимии крови: ОАК от 03.03.2024, представленного в таблице 2:

- 1) глюкоза в пределах нормы;
- 2) общий билирубин выше нормы;
- 3) щелочная фосфатаза выше нормы;
- 4) панкреатическая амилаза выше нормы в 3 раза;
- 5) С-реактивный белок выше нормы в 2-3 раза;
- 6) фактический показатель липазы превышает норму.

Повышенная концентрация панкреатической амилазы в сыворотке крови говорит об интенсивном развитии патологических процессов в поджелудочной железе, что приводит к уменьшению ферментативного гидролиза, то есть расщепления крахмала. В случае острого панкреатита увеличивается содержание панкреатической амилазы по сравнению с нормой в 3 раза, и данный эффект длится три-пять дней.

Стоит заметить, что гиперамилаземия наблюдается не только при остром панкреатите, но и при других патологиях (онкологии), так как заболевания отличаются этиологией.

При остром панкреатите повышение активности панкреатической амилазы в основном характеризуется увеличением активности другого фермента – липазы. Фактический показатель липазы в биохимическом исследовании сыворотки крови в первом клиническом случае превышает норму, что доказывает развитие патологии острый панкреатит (табл. 2). Активность фермента может повышаться в незначительной степени, однако интенсивность действия липазы намного дольше остается увеличенной.

Рост уровня глюкозы объясняется недостаточностью биосинтеза и секреции инсулина клетками типа В островков Лангерганса ПЖ, что также указывает на нарушения биохимических процессов рассматриваемого органа.

Повышение количества билирубина наблюдается в случае перекрытия увеличившейся поджелудочной железой желчевыводящих путей, с клинической биохимией, специфичной для механической желтухи [9; 10].

Увеличение показателя С-реактивного белка может обозначать, что в данном случае имеется активное воспаление и деструкция ткани поджелудочной железы.

Таким образом, биохимическое исследование сыворотки крови (лабораторная диагностика) и анализ данных из истории болезни пациента подтверждают изначально поставленный диагноз – острый панкреатит.

При рассмотрении второго клинического случая также проводился анализ амбулаторной карты пациента, поступившего в приемное отделение в мае 2020 года (женщина, 39 лет). Пациент обратился с жалобами на боли в эпигастральной области с иррадиацией в спину, имеющей опоясывающий характер, рвоту, которая не приносит облегчение, снижение массы тела, неустойчивый стул. Врач, учитывая сочетанные показатели развития патологии, диагностировал хронический панкреатит после перенесенного лекарственного гепатита.

По результатам анализов биохимии крови: ОАК от 14.06.2020, представленного в таблице 3:

- 1) панкреатическая амилаза выше нормы в 1-2 раза;
- 2) щелочная фосфатаза выше нормы в 2 раза;
- 3) общий билирубин превышает норму в 1-2 раза;
- 4) липаза выше нормы;
- 5) АСТ в пределах нормы;
- 6) АЛТ в пределах нормы;
- 7) С-реактивный белок выше нормы.

Показатели уровня амилазы и липазы в крови при хроническом панкреатите могут как повышаться, так и понижаться, что зависит от продолжительности и формы заболевания [11].

Таблица 3

Показатели при хроническом панкреатите

Биохимический показатель	Норма	Результаты анализа
Панкреатическая амилаза	0-50 ед/л	86 ед/л
Щелочная фосфатаза	3,5-55 МЕ/л	92,3 МЕ/л
Общий билирубин	3,1–17 мкмоль/л	26,64 мкмоль/л
Липаза	1,38+/- 0,24 ед/мл	9,68 ед/мл
С-реактивный белок	0,008 мл/л	0,0016 мл/л
АСТ	0-31 ед/л	26,7 ед/л
АЛТ	0-31 ед/л	23,56 ед/л

Во втором клиническом случае (табл. 3) уровень панкреатической амилазы составил 86 ед/л, что по сравнению с показателем при остром панкреатите (186 ед/л) уменьшается в 2 раза. Снижение уровня в сыворотке крови панкреатической амилазы при хроническом панкреатите объясняется патологией биохимического процесса синтеза данного фермента при угнетении функции поджелудочной железы.

В данном клиническом случае уровень липазы 9,68 ед/мл снижен по сравнению с первым клиническим случаем, при котором уровень липазы составил 24,06 ед/мл (табл. 2), что объясняется большим поражением тканей ПЖ и ее функций при хроническом панкреатите, нежели при остром панкреатите [12].

Повышение показателей АСТ и АЛТ во втором клиническом случае свидетельствует о нарушении функций печени после диагностированного перенесенного лекарственного гепатита, чего не наблюдается в первом клиническом случае.

Увеличение количества билирубина 26,64 мкмоль/л при хроническом панкреатите связано с большим перекрытием желчного пузыря из-за сильного отека поджелудочной железы [13], однако при остром панкреатите уровень билирубина ниже 19 мкмоль/л, так как в таком случае повреждение поджелудочной железы не так значительно и отек возникает в основном в головке ПЖ.

Повышение уровня С-реактивного белка в 2 раза – 0,0016 мг/л, в данном клиническом случае свидетельствует о наличии воспалительного процесса в печени, вследствие перенесенного лекарственного гепатита, нежели в поджелудочной железе. Больше увеличение показателя С-реактивного белка мы можем заметить при первом клиническом случае, равное 0,0236 мг/л (табл. 2), что, вероятно, указывает на развитие острого воспалительного процесса именно в тканях поджелудочной железы.

Повышение показателя щелочной фосфатазы связано с большим перекрытием желчевыводящих путей, что напрямую связано с отеком тканей поджелудочной железы, который при хроническом панкреатите несет не локализованный, а местный характер, так как происходит деструкция не отдельной части ПЖ, а всей её ткани.

Таким образом, анализ данных биохимического исследования сыворотки крови (лабораторная диагностика) и анамнеза пациента подтверждают изначально поставленный диагноз – хронический панкреатит после перенесенного лекарственного гепатита, что согласуется с литературными данными [14; 15].

Заключение

Научное исследование биохимического определения ключевых показателей при предварительной диагностике поражений поджелудочной железы и анализ клинических показателей в полной мере характеризуют возможный потенциал клинической биохимии в лабораторной диагностике как острого, так и хронического панкреатита. С помощью данных исследований можно эффективно проследить множественность нарушений в биохимических и функциональных особенностях активности ферментов поджелудочной железы. Это главное подтверждение качественного диагностирования заболеваний вышеупомянутого органа пищеварительной системы, и только в спорных моментах рекомендуется продолжить исследования с целью диагностики или динамики лечения патологии.

Список литературы

1. Трэвис С.П.Л., Тэйлор Р.Х., Мисевич Дж.Дж. Гастроэнтерология. М.: Медицинская литература, 2002. 600 с.
2. Щеголев А.А. Хронический панкреатит. М.: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2021. 31 с.
3. Губергриц Н.Б. Возможности лабораторной диагностики заболеваний поджелудочной железы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. № 5. С. 93-101.
4. Ярец Ю.И. Биохимические тесты в практической медицине: пособие для врачей: в 2 частях. Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2016.
5. Ибраимов Д.С., Токтосунов А.С., Чапыев М.Б., Жусуп уулу У., Сапаров С.Ш. Диагностика и лечение билиарного панкреатита // Научное обозрение. Медицинские науки. 2023. № 1. С. 28-32.
6. Ранцев М.А., Прудков М.И., Чупахин О.Н. Острый пост-манипуляционный панкреатит после вмешательства на большом дуоденальном сосочке // Пермский медицинский журнал. 2023. № 5. С. 167-177.
7. Егоров В.И., Кучерявый Ю.А. Книга для пациентов. Заболевания поджелудочной железы. М., 2023. 142 с.
8. Имаева А.К., Мустафин Т.И., Шарифгалиев И.А. Острый деструктивный панкреатит. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2021. 68 с.
9. Томнюк Н.Д., Данилина Е.П., Белобородова Ю.С., Белобородов А.А. Современные представления о диагностике и лечении хронического панкреатита // Успехи современного естествознания. 2015. № 5. С. 45-48.
10. Седова Г.А., Федоров И.Г., Косюра С.Д., Шустова Н.С., Ильченко Л.Ю., Сторожаков Г.И. Современные представления о классификации хронического панкреатита // Доказательная гастроэнтерология. 2013. № 1. С. 62-67.
11. Кучерявый Ю.А., Кирюкова М.А., Дубцова Е.А., Бордин Д.С. Клинические рекомендации АСГ-2020 по диагностике и лечению хронического панкреатита: обзор ключевых положений в практическом преломлении // Эффективная фармакотерапия. 2020. № 15. С. 60-72.
12. Протасевич А.И. Хронический панкреатит: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2015. 36 с.
13. Бондарев Г.А., Лукашов М.М., Саломатина А.В. К вопросу о дифференциальной диагностике механической желтухи // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32295> (дата обращения: 15.04.2024).
14. Раевнева Т.Г., Ли Цзоу, Алексейчик С.Е., Малюта Е.М., Алексейчик Д.С. Этиология хронического панкреатита // Медицинский журнал. 2017. № 2. С. 36-42.
15. Мехтиев С.Н., Немцов В.И. Хронический панкреатит. СПб.: ПСПбГМУ, 2022. 47 с.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 616.12-008.46:615.065

**ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2:
ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ****Лазарева И.А., Цепелев В.Ю., Яковлева Д.Р.***ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск,
e-mail: kurskmed@mail.ru*

Цель данной работы – изучение влияния ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера на сердечно-сосудистую систему у коморбидных пациентов. Было проанализировано 29 научных публикаций с использованием научной базы PubMed, акцентирующих внимание на особенностях применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 у пациентов с различными сопутствующими патологиями и возможной коррекцией данных состояний. Тактика ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью является распространенной проблемой в современной кардиологии. При некоторых патологических состояниях прием базовых препаратов, например влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, необходимо отменить. Для сохранения и улучшения качества жизни пациентов рекомендован переход на ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2. Для изучения особенностей влияния на различные коморбидные состояния важно понимать механизм и точки приложения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2. Грамотное использование препаратов данной группы приводит к снижению частоты госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью, вероятности развития нефропатии. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 положительно влияют на ионный баланс в кардиомиоцитах и энергетический обмен. Однако необходимо учитывать возможные риски развития нежелательных реакций, что может внести определенные коррективы в тактику лечения. При некоторых патологических состояниях для коррекции хронической сердечной недостаточности будет необходимо перейти на другую фармакологическую группу. Препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 являются уникальными и высокоэффективными фармакологическими средствами с минимальным набором побочных эффектов, способствующими увеличению продолжительности и качества жизни у различных групп пациентов.

Ключевые слова: хроническая недостаточность, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, сердечно-сосудистый риск, кардиопротекция, сахарный диабет 2 типа

**SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS:
APPLICATION FEATURES IN MODERN CARDIOLOGY****Lazareva I.A., Tsepelev V.Yu., Yakovleva D.R.***Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk,
e-mail: kurskmed@mail.ru*

The purpose of this work is to study the effect of sodium-glucose cotransporter inhibitors on the cardiovascular system in comorbid patients. Materials and methods of research: analyzed 29 scientific publications using the PubMed scientific database, focusing on the features of the use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with various concomitant pathologies and possible correction of these conditions. Results and discussion: the management of patients with chronic heart failure is a common problem in modern cardiology. In some pathological conditions, the use of basic drugs, for example, those affecting the renin-angiotensin-aldosterone system, must be discontinued. To preserve and improve the quality of life of patients, it is recommended to switch to sodium-glucose cotransporter inhibitors 2. To study the characteristics of the effect on various comorbid conditions, it is important to understand the mechanism and application points of sodium-glucose cotransporter inhibitors 2. Proper use of drugs of this group leads to a decrease in the frequency of hospitalizations in patients with heart failure, the likelihood of developing nephropathy. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors have a positive effect on the ion balance in cardiomyocytes and energy metabolism. However, it is necessary to take into account the possible risks of adverse reactions, which may make certain adjustments to treatment tactics. In some pathological conditions, it will be necessary to switch to another pharmacological group to correct chronic heart failure. Conclusion: preparations of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor group are unique and highly effective pharmacological agents with a minimal set of side effects that contribute to an increase in life expectancy and quality of life in various groups of patients.

Keywords: chronic insufficiency, inhibitors sodium-glucose cotransporter 2, cardiovascular risk, cardioprotection, type 2 diabetes

Введение

В настоящее время актуальной проблемой является разработка методов коррекции хронической сердечной недостаточности. По оценкам экспертов, в России хронической сердечной недостаточностью

страдают около 12,35 млн чел., из которых 35% составляют пациенты моложе 60 лет. Существует ряд схем назначения и комбинаций различных препаратов. Однако в марте 2024 г. Американской коллегией кардиологов были обновлены рекомендации по лечению хронической сердечной

недостаточности со сниженной фракцией выброса. В данном документе была подчеркнута важность 4-компонентной терапии, включающей ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 [1].

Цель исследования – изучить фармакологические эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 и оценить особенности влияния на сопутствующие патологические состояния.

Материалы и методы исследования

Был проведен анализ литературных источников платформы PubMed за последние 5 лет, содержащих данные, отвечающие современным вопросам особенностей применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2.

Результаты исследования и их обсуждение

Важную роль в метаболизме глюкозы играют белки-переносчики – глюкозные транспортеры (ГЛЮТ) и натрий-глюкозные котранспортеры (НГЛТ). Они обеспечивают оптимальный трансмембранный перенос глюкозы, причем ГЛЮТ облегчают диффузию молекул моносахарида, а НГЛТ – активный транспорт D-глюкозы и ионов натрия. Гипотезу о НГЛТ впервые выдвинул Боб Крейн в 1960 г., описав схему переноса глюкозы и ионов натрия через мембрану щеточной каемки тонкой кишки. Позднее данная гипотеза была подтверждена и расширена. В настоящее время изучено большое количество структур белков НГЛТ, однако наибольший интерес у ученых вызывают НГЛТ 1 и 2 типа. НГЛТ 1 типа является преимущественным транспортером глюкозы в кишечнике и расположен на щеточной каемке энтероцитов. Функция транспортера заключается в абсорбции глюкозы в кровоток, поэтому при поступлении больших объемов глюкозы наблюдается повышение количества НГЛТ. У пациентов с СД 2 типа количество НГЛТ превышает его объем у здоровых лиц в 4 раза, в результате чего наблюдается постпрандиальная динамика гликемии и возникает важность блокирования НГЛТ-1. НГЛТ-2 расположены преимущественно на апикальной мембране эпителиоцитов почечных канальцев и отвечают за реабсорбцию глюкозы (в S1-S2 сегментах реабсорбируется 90% глюкозы, в S3 – 10%). У пациентов, страдающих СД 2 типа, количество транспортеров значительно увеличено, что приводит к активной реабсорбции и развитию состояния гипергликемии. Ингибирование данной цепочки осуществляется за счет ингибиторов НГЛТ-2, которые обеспечивают сахароснижающий

эффект, а также снижение массы тела, за счет выведения некоторой концентрации глюкозы с мочой. Однако при блокировании SGLT-2 роль переносчиков глюкозы активно берут на себя SGLT-1. Этим объясняется низкий фармакологический эффект iSGLT-2 [2, 3].

В настоящее время известны четыре iSGLT-2: эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, эртуглифлозин. Было выявлено, что данная группа лекарственных средств оказывает благоприятное влияние на показатели АД, массу тела, уровень мочевой кислоты и внутрисердечную гемодинамику.

Известно, что iSGLT-2 снижают сердечно-сосудистые риски и частоту госпитализации пациентов с сердечной недостаточностью, однако механизм развития данной патогенетической цепочки до сих пор остается невыясненным. Для изучения механизмов кардиопротекции было проведено исследование с крысами, страдающими инфарктом миокарда. Поддержание оптимального pH и уровня натрия обеспечивается за счет мембранного насоса – NaH-обменника (NHE), обеспечивающего перенос ионов натрия в клетку, а водорода – из клетки. Данный переносчик преимущественно располагается в сердечно-сосудистой системе. При развитии некоторых патологических состояний, например СД, активность NHE может значительно повышаться. При активации обменника происходит внутриклеточная натриевая перегрузка кардиомиоцитов и впоследствии приводит к реперфузионным повреждениям миокарда. Применение iSGLT-2 способно угнетать процессы, приводящие к повреждениям миокарда, за счет ингибирования NHE. Для изучения данного эффекта проводилась перевязка левой передней нисходящей коронарной артерии у 56 мышей. Все количество мышей было рандомизировано в группы, получавшие эмпаглифлозин (одна группа в момент эксперимента, вторая – после), метформин и плацебо. Через неделю после операции было выявлено, что выживаемость была достоверно выше в группах мышей, принимавших метформин и эмпаглифлозин. Также у мышей, получавших эмпаглифлозин, не наблюдалось снижения систолической функции левого желудочка. При гистологическом исследовании у исследуемой группы мышей наблюдался меньший по размеру фибриозный постинфарктный очаг и незначительный уровень гипертрофии в очаге, расположенном вблизи зоны инфаркта. Таким образом, можно сделать вывод, что терапия iSGLT-2 значительно уменьшает зону некроза сердечной мышцы и значительно улучшает выживаемость [4–6].

Важно понимать, что сердечная недостаточность является довольно распространенным заболеванием, не только приводящим к снижению продолжительности жизни, но и ухудшающим ее качество. Предположительно, следствием СН может выступать развитие СД 2 типа. Поэтому таким пациентам важно следить за уровнем глюкозы в крови. В настоящее время широкое распространение получили iSGLT. Представители данной группы используются не только в эндокринологии, но и вошли в стандарт лечения ХСН. Несмотря на основные эффекты iSGLT, выясняется механизм влияния на энергетические процессы в миокарде, а также функционирование почек. В 2015 г. было проведено исследование Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (EMPA-REG OUTCOME), участие в котором приняли 7020 чел. с СД2, рандомизированных на эмпаглифлозин или плацебо, со средним периодом наблюдения 3,1 года. Наблюдалось поразительное снижение частоты основных нежелательных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ); (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74–0,99), смертности от всех причин (ОР 0,68; 95% ДИ 0,57–0,82), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49–0,77) и госпитализации с СН (ОР 0,65; 95% ДИ 0,50–0,85) [7–9].

Исследование «Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при сердечной недостаточности» (DAPA-HF) было первым, в котором проспективно изучались преимущества дапаглифлозина в популяции пациентов с СН со сниженной фракцией выброса с сахарным диабетом или без него. Дапаглифлозин продемонстрировал значительное снижение общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или обострения СН (определяемой как госпитализация или срочное посещение по поводу СН) (ОР 0,74 [95% ДИ 0,65–0,85]). У пациентов, получавших дапаглифлозин, также наблюдалось меньше симптомов СН по сравнению с традиционной терапией СН, о чем свидетельствует значительное и клинически значимое улучшение показателей по опроснику Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [10, 11].

Сердечно-сосудистая система и почки являются связанными системами, поэтому при нарушении функционирования одной из систем возникает нарушение в другой и приводит к развитию кардиоренального синдрома. Примерно 60% пациентов, помимо СН, страдают ХБП, что, несомненно, увеличивает риск смертности. У пациентов с СД 2 типа вследствие повышения концентрации глюкозы в моче повышается экс-

прессия SGLT 1 и 2 типа в проксимальных канальцах. Вследствие повышения абсорбции глюкозы возникает электролитный дисбаланс, приводящий к расширению почечных артериол и гиперфльтрации. Важно учитывать, что пациентам с кардиоренальным синдромом не рекомендуется назначать ИАПФ, БРА, АРНИ, так как они повышают риск острого повреждения почек и гиперкалиемии. В исследовании CRE-DENCE у 4401 пациента была диагностирована хроническая болезнь почек, у 50,4% также было установлено сердечно-сосудистое заболевание, и у 16% была исходная СН. Канаглифлозин замедлял прогрессирование заболевания почек (ОР 0,60; 95% ДИ 0,48–0,76) и снижал риск терминальной стадии заболевания почек (ОР 0,68; 95% ДИ 0,54–0,86). Риск госпитализации по поводу СН также был снижен на 39% [12, 13].

Исследование по оценке влияния дапаглифлозина на почечные исходы и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с хронической болезнью почек (DAPA-CKD) дает дополнительные подтверждения применению ингибиторов SGLT2 как при диабетической, так и при недиабетической этиологии ХБП. Дапаглифлозин снижал риск ухудшения функции почек или смерти от почечной недостаточности на 44%, госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти на 29% и смертности от всех причин на 31% (все $p < 0,05$) [14–16].

Одной из причин смертности у пациентов с СД 2 типа являются злокачественные новообразования. Особенно связь «СД 2 типа – рак предстательной или молочной желез» широко распространена в Японии. Соответственно, Японское диабетическое общество и Японская онкологическая ассоциация выпустили предупреждение относительно повышенного риска развития рака у пациентов с сахарным диабетом. Предполагается, что iSGLT обладают противораковым эффектом. Это было продемонстрировано на экспериментальных моделях с раком молочной и предстательной желез. В исследовании оценивалась экспрессия SGLT2 в клетках рака молочной железы человека, который не экспрессируется в нормальной молочной железе человека. Результаты показали, что ингибитор SGLT2 ипраглифлозин ослабляет пролиферацию клеток рака молочной железы и синтез ДНК. Кроме того, при пероральном приеме ипраглифлозин распределяется в железистых тканях в аналогичных или более высоких концентрациях по сравнению с сывороткой. Хотя рост также подавлялся при более низкой дозе ипраглифлозина. Ипраглифлозин в высокой дозе, 50–100 мкм, снижал

синтез ДНК. Эти данные свидетельствуют о том, что ипраглифлозин ослабляет пролиферацию клеток рака молочной железы не только за счет ингибирования синтеза ДНК, но и других механизмов, таких как гибель клеток, включая апоптоз. Также было установлено, что ипраглифлозин подавляет поглощение натрия через SGLT2 и индуцирует гиперполяризацию мембраны клеток MCF-7 [17–19].

Миокардит – это воспалительное сердечно-сосудистое заболевание, которое способствует развитию дилатационной кардиомиопатии (ДКМ) и сердечной недостаточности. Установлено, что канаглифлозин оказывает противовоспалительное и кардиопротекторное действие при сердечной недостаточности, помимо развития гипогликемического эффекта. Проводилось исследование с участием самцов мышей BALB/c (возраст 6–8 недель, вес 19 ± 1 г). Мышей иммунизировали подкожно (200 мкг на мышшь) пептидом МуНС- α , эмульгированного 1:1 с полным адьювантом Freund's на 0 и 7-й дни. Все животные были случайным образом разделены на три группы ($n = 5$ на группу): контрольную группу (мышам вводили внутривенно только физиологический раствор (150 мкл/сут на мышшь)) группу EAM (мышам вводили подкожно МуНС- α и вводили внутривенно физиологический раствор (150 мкл/сут на мышшь)); группу CANA (мышам вводили подкожно МуНС- α и внутривенно с канаглифлозином (30 мг/кг/сут, разведенным в 150 мкл физиологического раствора)). Мышам вводили физиологический раствор или канаглифлозин в течение 21 дня подряд. На 21-й день всех животных взвешивали, подвергали эвтаназии и проводили гистологическое исследование сердца и селезенки. У мышей в группах EAM и CANA проявлялись такие симптомы, как усталость, изменение оттенка шерсти, нечувствительность к стимуляции или раздражительности, начиная с 5-го дня после подкожной иммунизации пептидом МуНС- α , в то время как в контрольной группе данной симптоматики не наблюдалось. Мыши в группе EAM были слабее по сравнению с таковыми в группе CANA. Канаглифлозин вызывал снижение уровня глюкозы в крови, при этом не имел статистической разницы по сравнению с контрольной группой и группой EAM (все $P > 0,05$). Соотношение массы сердца к массе тела (HW/BW), уровни сTnT в сыворотке крови и патологические показатели срезов сердца, которые обычно ассоциируются с тяжестью миокардита, были значительно увеличены в группе EAM по сравнению с контрольной

группой (все $P < 0,05$), при этом показатели оценки тяжести повреждения сердца были ниже в группе CANA (все $P < 0,05$). Исходя из этих результатов, можно предполагать, что лечение канаглифлозином может облегчить тяжесть воспаления сердца при EAM. Эхокардиографию использовали для оценки сердечной функции мышей в разных группах на 21-й день. Изображения в M-режиме показали, что ФВЛЖ и LVFS были явно снижены в группах EAM и CANA по сравнению с контрольной группой (все $P < 0,01$), а средние значения LVID были выше в группах EAM и CANA по сравнению с контрольной группой (все $P < 0,05$). В группе EAM был значительно более высокий процент клеток Th17 селезенки по сравнению с контрольной группой ($P < 0,01$). Кроме того, доля клеток Th17 в селезенке в группе CANA была ниже, чем в группе EAM ($P < 0,05$). Процент Th1-клеток селезенки был выше в группе EAM, чем в контрольной группе, в то время как статистическая значимость между этими двумя группами отсутствовала. Примечательно, что процент Th1-клеток селезенки в группе CANA был значительно снижен по сравнению с группой EAM ($P < 0,01$). IL-17 является репрезентативным маркером клеток Th17. С помощью иммуногистохимического исследования обнаружили, что экспрессия IL-17 в тканях сердца в группах EAM и CANA была намного выше, чем в контрольной группе, тогда как в группе CANA уровень экспрессии IL-17 был заметно ниже по сравнению с группой EAM ($P < 0,01$) [20–22].

Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови часто наблюдается у людей с сахарным диабетом 2 типа и часто бывает связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП. Таким образом, снижение уровня мочевой кислоты в плазме крови рассматривалось как потенциальное лечение, позволяющее остановить растущую распространенность диабетической нефропатии. Однако недавние исследования не смогли продемонстрировать преимущества снижения образования мочевой кислоты в почках с помощью ингибитора ксантиноксидазы – аллопуринола у людей с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Тем не менее имеются данные о нефропротективном эффекте за счет снижения концентрации мочевой кислоты iSGLT. Целью исследования было изучение урикозурического эффекта с помощью ингибирования SGLT2 у людей с сахарным диабетом 2 типа и сохраненной функцией почек. В это исследование были включены 54 участника, получавших ингибиторы SGLT2, из которых 44 были участ-

никами исследования RED и 10 – участниками исследования UREX. Участниками были преимущественно мужчины с избыточным весом, хорошо контролируемым сахарным диабетом 2 типа и сохранной функцией почек. Исследование RED проводилось с целью оценки гемодинамических эффектов 12-недельного приема ингибитора SGLT2 дапаглифлозина по сравнению с гликлазидом сульфонилмочевины. Участниками выступили мужчины или женщины в постменопаузе в возрасте от 35 до 75 лет с СД 2 типа с уровнем HbA1c от 7 до 9% и индексом массы тела > 25 кг/м². Все участники получали монотерапию метформином в стабильной дозе в течение ≤ 3 месяцев. Участники были рандомизированы на дапаглифлозин в дозе 10 мг в день и гликлазид в дозе 30 мг в день В исследовании UREX изучалось влияние 1-недельной моно- и комбинированной терапии ингибитором URAT1 бензбромароном и ингибитором SGLT2 эмпаглифлозином на уровень мочевой кислоты в плазме и фракционную экскрецию мочевой кислоты (FE-UA). Для изучения роли URAT1 в глюкозурии, индуцированной SGLT2, использовали бензбромарон для ингибирования активности переносчика URAT1. У участников, получавших дапаглифлозин, уровень мочевой кислоты в плазме крови снижался натошак с 5,5±1,1 до 4,6±1,0 мг/дл (P < 0,001), при гиперинсулинемически-эугликемическом состоянии с 5,2±1,1 до 4,2±1,1 мг/дл (P < 0,001), а при гипергликемии – с 5,0±0,9 до 4,2±0,9 мг/дл (P < 0,001). У лиц, получавших гликлазид, уровень мочевой кислоты в плазме значительно повышался натошак с 5,2±0,9 до 5,6±0,9 мг/дл (P = 0,02) и при гиперинсулинемически-эугликемическом состоянии с 5,0±0,9 до 5,4±0,9 мг/дл (P = 0,02), тогда как при гипергликемических состояниях он не менялся. Изменение концентрации мочевой кислоты в плазме крови после 12 недель лечения дапаглифлозином и гликлазидом достоверно различалось при лечении натошак, эугликемии и гипергликемии (P < 0,001 для всех). Содержание FE-UA в моче за 24 ч значительно увеличилось после лечения дапаглифлозином с 5,5%±2,3% до 8,5%±2,6% (P < 0,001); оно увеличилось с 8,2±2,6 до 10,8±4,3% (P = 0,003) при гиперинсулинемически-эугликемических состояниях, тогда как при гипергликемических состояниях оно не изменилось (с 14,3±3,1 до 13,0±3,3%; P = 0,16). Изменение концентрации FE-UA после 12 недель лечения достоверно различалось между дапаглифлозином и гликлазидом при любых условиях (P < 0,001). Во время гипергликемии уровень FE-UA снижался при применении да-

паглифлозина по сравнению с гликлазидом. После 12 недель лечения дапаглифлозином FE-UA был положительно связан с FE-Gluc (r = 0,44; P < 0,001). Исходно уровень мочевой кислоты в плазме крови составлял 5,3±0,9 мг/дл и снижался на 1,0±0,4 мг/дл при приеме эмпаглифлозина (P = 0,02), на 3,5±0,4 мг/дл при приеме бензбромарона (P < 0,001) и на 3,1±0,4 мг/дл при комбинированной терапии эмпаглифлозином и бензбромароном (P < 0,001). Параллельно уровень FE-UA увеличился с исходных 5,6±2,5% на 5,0±3,3% при приеме эмпаглифлозина (P = 0,04), на 18,8±3,3% при приеме бензбромарона (P < 0,001) и на 17,1±3,3% при их комбинации (P < 0,001) [23, 24].

Большая часть применения ингибиторов SGLT2 сосредоточена на пациентах с сердечной недостаточностью или сахарным диабетом 2 типа. Учитывая, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа и сопутствующим атеросклеротическим поражением сосудов имеют высокий сердечно-сосудистый риск, была проведена оценка влияния применения ингибиторов SGLT2 у таких пациентов. В исследование были включены пациенты в возрасте 65–105 лет с диагнозами как атеросклероза, так и сахарного диабета, зарегистрированными в период с 1 апреля 2016 г. по 31 марта 2020 г. [25].

Для изучения частоты назначений iSGLT было составлено 4 когорты и идентифицировано 139653, 145950, 152313 и 158566 пациентов с диагнозом как сахарного диабета, так и атеросклеротических поражений в когортах 2016/17, 2017/18, 2018/19 и 2019/20 гг. соответственно. В исследовании приняли участие 208303 уникальных пациента со средним возрастом 74,0 (межквартильный диапазон [IQR] 68,0–80,0) лет, из которых 132 196 (63,5%) были мужчинами. В каждой ежегодной когорте около 94,5% пациентов имели артериальную гипертензию, 26,8–28,5% – ХБП, около 21,5% – сердечную недостаточность, 73,2–74,8% получали статины и 63,7–66,6% получали ингибиторы АПФ / БРА исходно. Во всех когортах пациенты, которым назначали ингибитор SGLT2, по сравнению с пациентами, которым не назначали ингибитор SGLT2, были моложе (например, когорта 2019/20: средний возраст 72,0 года [IQR 68,0–76,0 года] против 76,0 года [IQR 71,0–82,0 года]) (p < 0,001 для каждого ежегодного сравнения), имели меньше сопутствующих заболеваний и более низкие показатели оценки риска госпитальной смертности (например, когорта 2019/20: среднее значение 2,94 [стандартное отклонение 4,53] против 5,19 [стандартное отклонение 6,99]) (p < 0,001 для каждого ежегодного сравнения) [26].

Доля пациентов, получавших ингибитор SGLT2 в течение одного года после поступления в когорту, увеличилась примерно в три раза за период исследования, с 7,0% в 2016/17 г. до 10,9% в 2017/18 г., 15,1% в 2018/19 г. и 20,1% в 2019/20 г. Доля назначений ингибиторов SGLT2 увеличилась с 42,2% пациентов в 2016/17 г. до 73,1% пациентов в 2019/20 г. Доля пациентов, получавших статины в течение одного года после включения в когорту, незначительно увеличилась за период исследования, а доля пациентов, получавших ингибитор АПФ/БРА в течение одного года после включения в когорту, незначительно снизилась. В 2016/17 г. количество назначений статинов и ингибиторов АПФ/БРА было примерно в 10 раз больше, чем ингибиторов SGLT2 ($p < 0,001$), тогда как в 2019/2020 г. количество назначений статинов и ингибиторов АПФ/БРА было примерно в 4 раза больше, чем количество назначений ингибиторов SGLT2 ($p < 0,001$). Количество назначений эмпаглифлозина увеличилось в 5,1 раза за период исследования, количество назначений дапаглифлозина увеличилось в 3,1 раза, а количество назначений канаглифлозина не увеличилось [27].

Назначение ингибиторов SGLT2 увеличилось во всех подгруппах. У пациентов в возрасте 75 лет и старше, пациентов с ХБП и пациентов с сердечной недостаточностью наблюдался наибольший относительный прирост в 3,8 раза за период исследования. В 2019/20 г. количество назначений ингибиторов SGLT2 среди лиц в возрасте 75 лет и старше по-прежнему было на 54,4% ниже, чем среди лиц моложе 75 лет (12,9% против 28,3%, $p < 0,001$). Назначение ингибиторов SGLT2 было на 49,7% выше у мужчин, чем у женщин (22,9% против 15,3%, $p < 0,001$), на 47,3% выше у лиц без ХБП, чем у лиц с ХБП (22,1% против 15,0%, $p < 0,001$) и на 34,2% выше у лиц без сердечной недостаточности, чем у лиц с сердечной недостаточностью (21,2% против 15,8%, $p < 0,001$). Частота назначения ингибиторов SGLT2 различалась. Были выявлены гендерные и социально-экономические различия при назначении ингибиторов SGLT2. Мужчины на 42% чаще, чем женщины, получали ингибитор SGLT2 [28].

Одним из нежелательных эффектов применения ингибиторов SGLT-2 является развитие кетоацидоза. Вследствие снижения концентрации глюкозы в крови происходит компенсаторное повышение уровня глюкагона. Так как углеводное депо не способно покрыть потребность организма в энергии, запускаются процессы липолиза. В большинстве случаев каскад данных реакций

приводит к снижению веса у людей и лабораторных животных, за счет снижения объема висцерального и подкожного жира. При распаде жиров синтезируется большая концентрация продуктов распада, в частности ацетил-КоА. Важно подчеркнуть, что состояние эугликемического ацидоза при назначении ISGLT-2 не является частым побочным эффектом, а вероятным состоянием. Эугликемический кетоацидоз возникает лишь при дисбалансе между дозировкой препарата и уровнем инсулина в крови [29].

Заключение

Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера являются уникальными препаратами и обладают различными положительными эффектами. Применение таких препаратов у лиц с СД 2 типа и различными сопутствующими патологическими состояниями влияет на высокий уровень приверженности к лечению и, как следствие, увеличению продолжения и качества жизни, что является важным аспектом лечения. Также препараты данной группы являются вполне безопасными, так как практически не вызывают нежелательных реакций.

Список литературы

1. Kolwelter J., Kannenkeril D., Linz P., Jung S., Nagel A.M., Bosch A., Ott C., Bramlage P., Nöh L., Schiffer M., Uder M., Achenbach S., Schmieder R.E. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces tissue sodium content in patients with chronic heart failure: results from a placebo-controlled randomised trial // *Clinical Research in Cardiology*. 2023. Vol. 112, Is. 1. P. 134–144. DOI: 10.1007/s00392-022-02119-7.
2. Zhang Y., Han Q. A review of cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors. *Medicine (Baltimore)*. 2022. Vol. 101, Is. 36. P. 1–5. DOI: 10.1097/MD.00000000000030310.
3. Jiang K., Xu Y., Wang D., Chen F., Tu Z., Qian J., Xu S., Xu Y., Hwa J., Li J., Shang H., Xiang Y. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis // *Protein Cell*. 2022. Vol. 13, Is. 5. P. 336–359. DOI: 10.1007/s13238-020-00809-4.
4. Croteau D., Baka T., Young S., He H., Chambers J.M., Qin F., Panagia M., Pimentel D.R., Balschi J.A., Colucci W.S., Luptak I. SGLT2 inhibitor ertugliflozin decreases elevated intracellular sodium, and improves energetics and contractile function in diabetic cardiomyopathy // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023. P. 1–13. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114310.
5. Chawla G., Chaudhary K.K. A complete review of empagliflozin: Most specific and potent SGLT2 inhibitor used for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019. Vol. 13, Is. 3. P. 1685–2328. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.04.035.
6. Kongmalai T., Hadnorntun P., Leelahavarong P., Kongmalai P., Srinonprasert V., Chirakarnjanakorn S., Chaikledkaew U., McKay G., Attia J., Thakkestian A. Comparative cardiovascular benefits of individual SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes and heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023. P. 1–13. DOI: 10.3389/fendo.2023.1216160.
7. Voorrips S.N., Saucedo-Orozco H., Sánchez-Aguilera P.I., De Boer R.A., Van der Meer P., Westenbrink B.D. Could SGLT2 Inhibitors Improve Exercise Intolerance in Chron-

- ic Heart Failure? // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, Is. 8631. P. 1–32. DOI: 10.3390/ijms23158631.
8. Nelinson D.S., Sosa J.M., Chilton R.J. SGLT2 inhibitors: a narrative review of efficacy and safety // *Journal of Osteopathic Medicine*. 2021. Vol. 121, Is. 2. P. 229–239. DOI: 10.1515/jom-2020-0153.
9. Gao Y.M., Feng S.T., Wen Y., Tang T.T., Wang B., Liu B.C. Cardiorenal protection of SGLT2 inhibitors – Perspectives from metabolic reprogramming // *EBioMedicine*. 2022. P. 229–239. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104215.
10. Ho C.K., Turley A., Hammonds M. Evaluation of clinical practice regarding SGLT2 inhibitor use in patients with type 2 diabetes mellitus and established coronary artery disease in James Cook University Hospital // *Clinical Medicine*. 2022. Vol. 82, Is. 4. P. 88–89. DOI: 10.7861/clinmed.22-4-s88.
11. Fathi A., Vickneson K., Singh J.S. SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis // *Heart Failure Reviews*. 2021. Vol. 26, Is. 3. P. 623–642. DOI: 10.1007/s10741-020-10038-w.
12. Chen H.B., Yang Y.L., Meng R.S., Liu X.W. Indirect comparison of SGLT2 inhibitors in patients with established heart failure: evidence based on Bayesian methods // *ESC Heart Failure Journal*. 2023. Vol. 10, Is. 2. P. 1231–1241. DOI: 10.1002/ehf2.14297.
13. Nonomura K., Iizuka K., Kuwabara-Ohmura Y., Yabe D. SGLT2 Inhibitor and GLP-1 Receptor Agonist Combination Therapy Substantially Improved the Renal Function in a Patient with Type 2 Diabetes: Implications for Additive Renoprotective Effects of the Two Drug Classes // *Journal of Internal Medicine*. 2020. Vol. 59, Is. 12. P. 1535–1539. DOI: 10.2169/internalmedicine.4323-19.
14. Wang W., Chen L.Y., Walker R.F., Chow L.S., Norby F.L., Alonso A., Pankow J.S., Lutsey P.L. SGLT2 Inhibitors Are Associated With Reduced Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes: An Analysis of Real-World Data // *Mayo Clinic Proceedings*. 2023. Vol. 98, Is. 7. P. 985–996. DOI: 10.1016/j.mayocp.2023.01.023.
15. Ishibashi T., Morita S., Furuta H., Nishi M., Matsuo-ka T.A. Renoprotective potential of concomitant medications with SGLT2 inhibitors and renin-angiotensin system inhibitors in diabetic nephropathy without albuminuria: a retrospective cohort study // *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13, Is. 1. P. 1–8. DOI: 10.1038/s41598-023-43614-9.
16. Komatsu S., Nomiya T., Numata T., Kawanami T., Hamaguchi Y., Iwaya C., Horikawa T., Fujimura-Tanaka Y., Hamanoue N., Motonaga R., Tanabe M., Inoue R., Yanase T., Kawanami D. SGLT2 inhibitor ipragliflozin attenuates breast cancer cell proliferation // *Endocrine Journal*. 2020. Vol. 67, Is. 1. P. 99–106. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0428.
17. Jaiswal A., Jaiswal V., Ang S.P., Hanif M., Vadhera A., Agrawal V., Kumar T., Nair A.M., Borra V., Garimella V., Ishak A., Wajid Z., Song D., Attia A.M., Huang H., Aguilera Alvarez V.H., Shrestha A.B., Biswas M. SGLT2 inhibitors among patients with heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomised controlled trials // *Medicine (Baltimore)*. 2023. Vol. 102, Is. 39. P. 1–7. DOI: 10.1097/MD.00000000000034693.
18. Tanaka A., Node K. Clinical application of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor into a real-world setting of heart failure care // *Cardiovascular Diabetology*. 2020. Vol. 19, Is. 132. P. 1–3. DOI: 10.1186/s12933-020-01113-5.
19. Long Q., Li L., Yang H., Lu Y., Yang H., Zhu Y., Tang Y., Liu C., Yuan J. SGLT2 inhibitor, canagliflozin, ameliorates cardiac inflammation in experimental autoimmune myocarditis // *International Immunopharmacology*. 2022. Vol. 110. P. 1–5. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109024.
20. Sayour A.A., Ruppert M., Oláh A., Benke K., Barta B.A., Zsáry E., Merkely B., Radovits T. Effects of SGLT2 Inhibitors beyond Glycemic Control-Focus on Myocardial SGLT1 // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, Is. 9852. P. 1–14. DOI: 10.3390/ijms22189852.
21. Oh T.J., Moon J.Y., Hur K.Y., Ko S.H., Kim H.J., Kim T., Lee D.W., Moon M.K., Committee of Clinical Practice Guideline, Korean Diabetes Association; Committee of the Co-operative Studies, Korean Society of Nephrology. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor for Renal Function Preservation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Korean Diabetes Association and Korean Society of Nephrology Consensus Statement // *Diabetes & Metabolism Journal*. 2020. Vol. 44, Is. 4. P. 489–497. DOI: 10.4093/dmj.2020.0172.
22. Suijk D.L.S., van Baar M.J.B., van Bommel E.J.M., Iqbal Z., Krebber M.M., Vallon V., Touw D., Hoorn E.J., Nieuwdorp M., Kramer M.M.H., Joles J.A., Bjornstad P., van Raalte D.H. SGLT2 Inhibition and Uric Acid Excretion in Patients with Type 2 Diabetes and Normal Kidney Function // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2022. Vol. 17, Is. 5. P. 663–671. DOI: 10.2215/CJN.11480821.
23. Wang Y., Gao T., Meng C., Li S., Bi L., Geng Y., Zhang P. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: an updated systematic review and meta-analysis // *European Journal of Medical Research*. 2022. Vol. 27, Is. 314. P. 1–9. DOI: 10.1186/s40001-022-00945-z.
24. Modzelewski K.L., Pipilas A., Bosch N.A. Comparative Outcomes of Empagliflozin to Dapagliflozin in Patients With Heart Failure // *JAMA Network Open*. 2024. Vol. 7, Is. 7. P. 1–4. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.9305.
25. Chen Y.C., Jandeleit-Dahm K., Peter K. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitor Dapagliflozin Stabilizes Diabetes-Induced Atherosclerotic Plaque Instability // *Journal of the American Heart Association*. 2022. Vol. 11, Is. 1. P. 1–11. DOI: 10.1161/JAHA.121.022761.
26. Ozaki A.F., Ko D.T., Chong A., Fang J., Atzema C.L., Austin P.C., Stukel T.A., Tu K., Udell J.A., Naimark D., Booth G.L., Jackevicius C.A. Prescribing patterns and factors associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor prescribing in patients with diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease // *Canadian Medical Association Journal*. 2023. Vol. 11, Is. 3. P. 494–503. DOI: 10.9778/cmajo.20220039.
27. Hayes A.G., Raven L.M., Viardot A., Kotlyar E., Greenfield J.R. SGLT2 Inhibitor-Induced Ketoacidosis in a Patient Without Diabetes // *Diabetes Care*. 2024. Vol. 47, Is. 1. P. 1–2. DOI: 10.2337/dc23-1903.
28. Zügner E., Yang H.C., Kotzbeck P., Boulgaropoulos B., Sourij H., Hagvall S., Elmore C.S., Esterline R., Moosmang S., Oscarsson J., Pieber T.R., Peng X.R., Magnes C. Differential In Vitro Effects of SGLT2 Inhibitors on Mitochondrial Oxidative Phosphorylation, Glucose Uptake and Cell Metabolism // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, Is. 14. P. 1–17. DOI: 10.3390/ijms23147966.
29. Palmer B.F., Clegg D.J. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2021. Vol. 16, Is. 8. P. 1284–1291. DOI: 10.2215/CJN.17621120.

УДК 616.895.87:616.89-008.444.9:340.131.6:577.171

СОВРЕМЕННАЯ МОДЕЛЬ ПРЕВЕНЦИИ ОБЩЕСТВЕННО ОПАСНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Макушкина О.А., Леурда Е.В.

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва,
e-mail: makushkina@serbsky.ru*

Цель исследования заключается в обобщении информации о современных методах и технологиях профилактики общественно опасного поведения у лиц с психическими расстройствами. В работе применялись библиографический и аналитический методы, с использованием наукометрических баз данных (PubMed, Google Scholar, eLIBRARY), материалы исследования включают отечественные и зарубежные научные публикации. В процессе работы проанализировано более 60 источников, из которых в списке литературы указано 29 ключевых исследований. Результат исследования представлен описанием наиболее важных разделов в организации и моделировании профилактической работы в системе психиатрической помощи. Особое внимание уделено роли научных разработок в формировании ее методологических основ. Представлены современные подходы и новые инструменты оценки риска противоправного поведения лиц с психическими расстройствами. Продемонстрирована важность интеграции биологических маркеров в процесс определения вероятности агрессивного поведения. В контексте концепции полифакторного генеза опасного поведения, произошедших изменений в нормативном правовом регулировании определена необходимость реализации биопсихосоциального подхода к оказанию психиатрической помощи в период диспансерного наблюдения и исполнения принудительных мер медицинского характера. К ориентирам развития системы превенции отнесены: доказательность и многомерность оценки риска с интеграцией выводов разных специалистов; внедрение валидных диагностических технологий с их широким применением в клинической практике; реализация междисциплинарного принципа превентивной работы. Исследование обобщает основные тенденции и подходы к предупреждению общественно опасного поведения, демонстрируя необходимость непрерывного совершенствования методологических принципов и организационных структур.

Ключевые слова: психиатрическая служба, лица с психическими расстройствами, профилактика общественно опасного поведения, оценка риска общественной опасности, способ оценки риска, технология, нормативно-правовое обеспечение психиатрической помощи, развитие служб психического здоровья

MODERN MODEL OF PREVENTION OF SOCIALLY DANGEROUS BEHAVIOR OF PERSONS WITH MENTAL DISORDERS

Makushkina O.A., Leurda E.V.

*V. Serbskiy National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow,
e-mail: makushkina@serbsky.ru*

The aim of the study is to summarize information about modern methods and technologies of prevention of socially dangerous behaviour in persons with mental disorders. Bibliographic and analytical methods were applied in the work, using databases (PubMed, Google Scholar, eLIBRARY), the research materials include domestic and foreign scientific publications. In the process of work, more than 60 sources were analysed, of which 29 key studies are indicated in the list of references. The result of the study is presented by the description of the most important sections in the organisation and modelling of preventive work in the system of psychiatric care. Special attention is paid to the role of scientific developments in the formation of its methodological foundations. Modern approaches and new tools for assessing the risk of unlawful behaviour of persons with mental disorders are presented. The importance of integrating biological markers into the process of determining the likelihood of aggressive behaviour has been demonstrated. In the context of the concept of multifactorial genesis of dangerous behaviour and changes in the normative legal regulation, the necessity to implement a biopsychosocial approach to the provision of psychiatric care during the period of dispensary observation and execution of compulsory medical measures was determined. The guidelines for the development of the prevention system include: evidence-based and multidimensional risk assessment with the integration of the conclusions of different specialists; introduction of valid diagnostic technologies with their widespread use in clinical practice; implementation of the interdisciplinary principle of preventive work. The study summarises the main trends and approaches to the prevention of socially dangerous behaviour, demonstrating the need for continuous improvement of methodological principles and organisational structures.

Keywords: psychiatric service, persons with mental disorders, prevention of socially dangerous behavior, risk assessment of public danger, method of risk assessment, technology, regulatory and legal provision of psychiatric care, development of mental health services

Введение

Профилактика общественно опасного поведения у лиц с психическими расстройствами является приоритетным направлением работы психиатрической службы на всех уровнях. Несмотря на то, что лица с тяжелыми психическими заболеваниями совершают менее 1,5% от общего числа правонарушений, данные Государственной статистической отчетности указывают на значительную частоту насильственных преступлений и высокий уровень рецидивов в этой группе. Это определяет значимость разработки мер превенции для обеспечения общественной безопасности.

Медицинские организации выполняют профилактические мероприятия, направленные на предотвращение общественно опасных действий (ООД) у пациентов, никогда не совершавших данных действий, а также у тех, кто имеет склонность к рецидивам ООД. Ключевым элементом профилактической работы является своевременное выявление потенциально опасных лиц среди пациентов с психическими расстройствами. Для предотвращения общественно опасных инцидентов система медицинской помощи включает в себя различные меры, такие как меры принудительного медицинского характера, недобровольное освидетельствование и госпитализация, диспансерное и активное диспансерное наблю-

дение. В настоящее время большая часть ресурсов лечебных подразделений психиатрической службы направлена на решение этих задач, при этом около 20% коечного фонда психиатрических стационаров предназначено для предотвращения рецидивов общественно опасного поведения (рис. 1).

Высокий уровень рецидивов среди пациентов, ранее совершавших ООД (более 20%, рис. 2), указывает на необходимость тщательного мониторинга и коррекции их состояния. Повышение точности оценки риска и эффективности профилактических мероприятий может существенно сократить вероятность повторных противоправных действий, способствуя безопасности общества и улучшению качества жизни пациентов.

Учитывая изложенное, следует подчеркнуть, что система превенции противоправного поведения лиц с психическими расстройствами требует совершенствования, в частности непрерывного пересмотра методологических принципов, внедрения новых технологий и разработки нормативно-правовых актов, учитывающих потребности данного вида деятельности.

Цель исследования – обобщение основных направлений развития системы профилактики общественно опасных действий пациентов с психическими расстройствами в Российской Федерации.

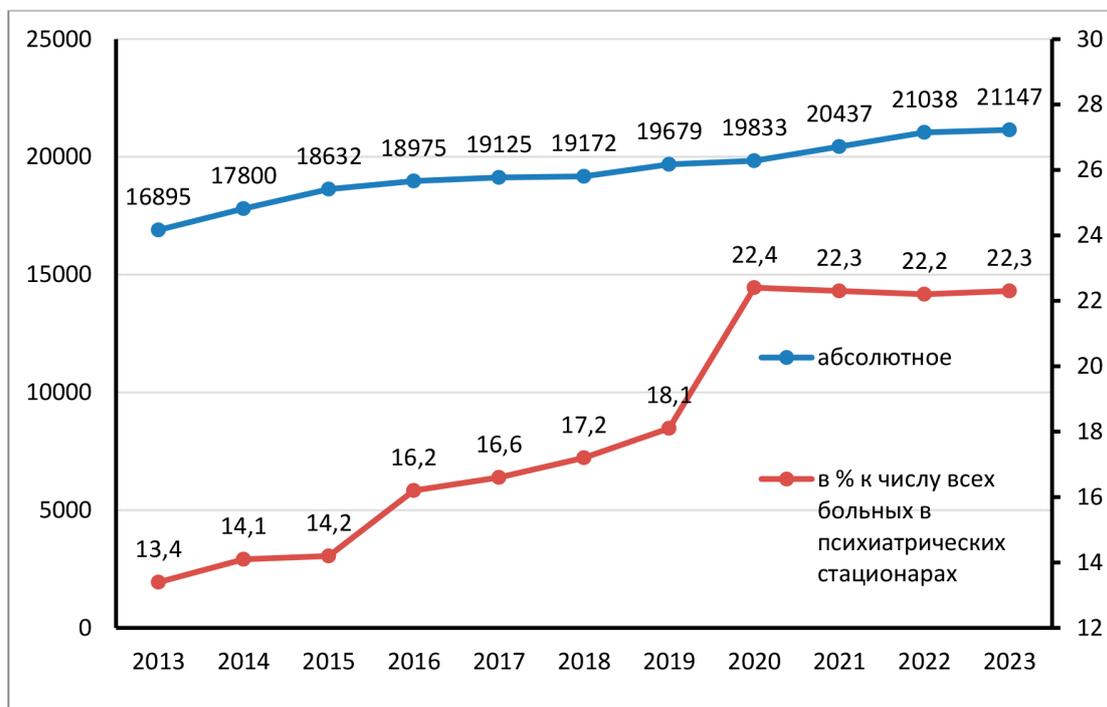


Рис. 1. Количество пациентов, находящихся на принудительном лечении, к числу всех больных в психиатрических стационарах (РФ, 2013–2023 гг.)



Рис. 2. Динамика показателей повторных противоправных действий (РФ, 2013–2023 гг.)

Материалы и методы исследования

В исследовании применяются библиографический и аналитический методы, с применением наукометрических баз данных (PubMed, Google Scholar databases, eLIBRARY), проанализировано более 60 зарубежных и отечественных источников литературы, из них выделено 29 ключевых источников, перечисленных в списке литературы.

Результаты исследования и их обсуждение

Научно-исследовательская основа

История изучения генеза общественной опасности в отечественной практике

Изучение формирования общественно опасного поведения начинается с выявления факторов, влияющих на его развитие, что способствует улучшению профилактических мер. Исследования в этой области прошли несколько ключевых этапов, от изучения клинических проявлений у правонарушителей до создания методов для оценки риска. Сотрудники Центра имени В.П. Сербского внесли существенный вклад в развитие этих направлений. На начальных этапах исследования акцентировались на клинико-психопатологических особенностях, способствующих раз-

витию опасного поведения. В частности, изучались психотические расстройства, такие как синдром Кандинского – Клерамбо, расстройства сознания и бредовые идеи преследования. Выявлено, что рост риска ООД связан с прогрессированием психопатологических синдромов и влиянием экзогенных факторов. Было обнаружено, что некоторые противоправные действия не связаны напрямую с продуктивными симптомами, а имеют так называемую «бытовую» природу. Среди данного контингента значительную распространенность имели психопатоподобные синдромы: выраженные нарушения поведения, игнорирование социальных норм и расстройства влечений. В дальнейшем это привело к переосмыслению и расширению представлений о потенциально опасных состояниях [1–3]. Математические и статистические методы позволили создать глоссарий синдромов и определить критерии общественной опасности у больных шизофренией [4]. Критерии, определяющие степень общественной опасности и характер необходимого профилактического вмешательства, включают: клинические характеристики заболевания, наличие у больного криминальных навыков, микросоциальные факторы, особенности правонарушения, психологические свойства личности и коморбидность основного заболевания с зависимостью от ПАВ [1, 2, 5]. Было сформулировано определе-

ние психопатологического механизма ООД как результата взаимодействия клинических характеристик заболевания, личностных особенностей и ситуационных факторов, что исключает криминализацию таких действий [1, 3, 6]. Разработанная типология механизмов ООД и концепция «синдром – личность – ситуация» [7] подчеркивают мультифакторный подход в современной психиатрической практике.

Таким образом, в результате изучения генеза общественной опасности в отечественной практике была установлена исключительная важность влияния на формирование ООД клинико-психопатологических, психологических и ситуационных факторов. Учет взаимовлияния данных параметров является методологической основой работы специалистов психиатрической службы по оценке риска и профилактике ООД.

Зарубежные разработки

В зарубежной научной практике по вопросам выявления признаков, повышающих вероятность совершения противоправных действий, следует также выделить несколько этапов. Начальный этап был представлен преимущественно клинической оценкой риска, которая проводилась на основе субъективного клинического опыта врачей-психиатров. Начиная с 1970-х гг. исследователи критически пересмотрели способность психиатров оценивать потенциальную опасность. Было показано, что число ошибочных прогнозов встречалось в три раза чаще, чем корректных. Дальнейшее изучение было направлено на выявление связей между насильственными действиями и психическими расстройствами, а также другими факторами [8–10]. На втором этапе выявлялись статистически значимые факторы, повышающие вероятность опасных действий. Благодаря этому подходу был накоплен значительный объем данных, проведена систематизация по критериям, связанным с клиническими, личностными, социальными, демографическими особенностями больных. Разработаны актуарные методики оценки риска, основанные на статистически значимых предикторах, однако данные параметры являются анамнестическими и неизменными, что не позволяет в полной мере сфокусироваться на разработке мер превенции. Среди широко известных актуарных методов – Руководство по оценке риска насилия (VRAG) и Руководство по оценке риска для сексуальных преступников (VRAG-R) [10, 11]. На третьем и четвертом этапах был совершен переход к методу структурированного профессионального суждения (SPJ), он за-

ключался в попытке объединения клинического и актуарного подходов. Одним из примеров реализации такого подхода является инструмент HCR–20 [12, 13].

Совершенствование методологии оценки риска и превенции

На сегодняшний день преобладающей парадигмой разработки проблемы ООД лиц с психическими расстройствами в Российской Федерации является повышение доказательности и точности принятия клинических решений, а также персонализированный подход к формированию мер превенции. Для выполнения подобных задач необходимо использование эпидемиологических и когортных исследований, а также методов математического моделирования. Ключевой задачей является выявление факторов, статистически значимо влияющих на вероятность совершения ООД. В одном из исследований, проведенных сотрудниками Центра имени В.П. Сербского, по результатам проведения регрессионного анализа были идентифицированы характеристики, способствующие и препятствующие совершению агрессивных действий у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами [14]. Полученные результаты показаны на рис. 3.

В этой работе с помощью математико-статистического инструментария (метод бинарной логистической регрессии) выявлены наиболее значимые предикторы агрессии у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами. Подобные исследования являются важными ввиду необходимости теоретического обоснования генеза опасных действий, кроме того, имеют значение для практической деятельности, определяя необходимость разработки дифференцированных мер превенции с комплексацией усилий специалистов и персонализацией лечебной работы в рамках биопсихосоциального подхода.

Приоритетным направлением развития здравоохранения в настоящее время является разработка персонализированного подхода к диагностике и терапии заболеваний. В настоящее время в психиатрии имеется дефицит диагностических инструментов, в том числе для оценки потенциальной общественной опасности лиц с психическими расстройствами. В целях повышения доказательности и обоснованности в процессе оказания медицинской помощи требуется создание новых технологий.

Вопрос о необходимости применения мер предупреждения противоправных действий психических больных диктуется уголовным законодательством, законодательством в области психиатрии и другими нормативными правовыми актами.

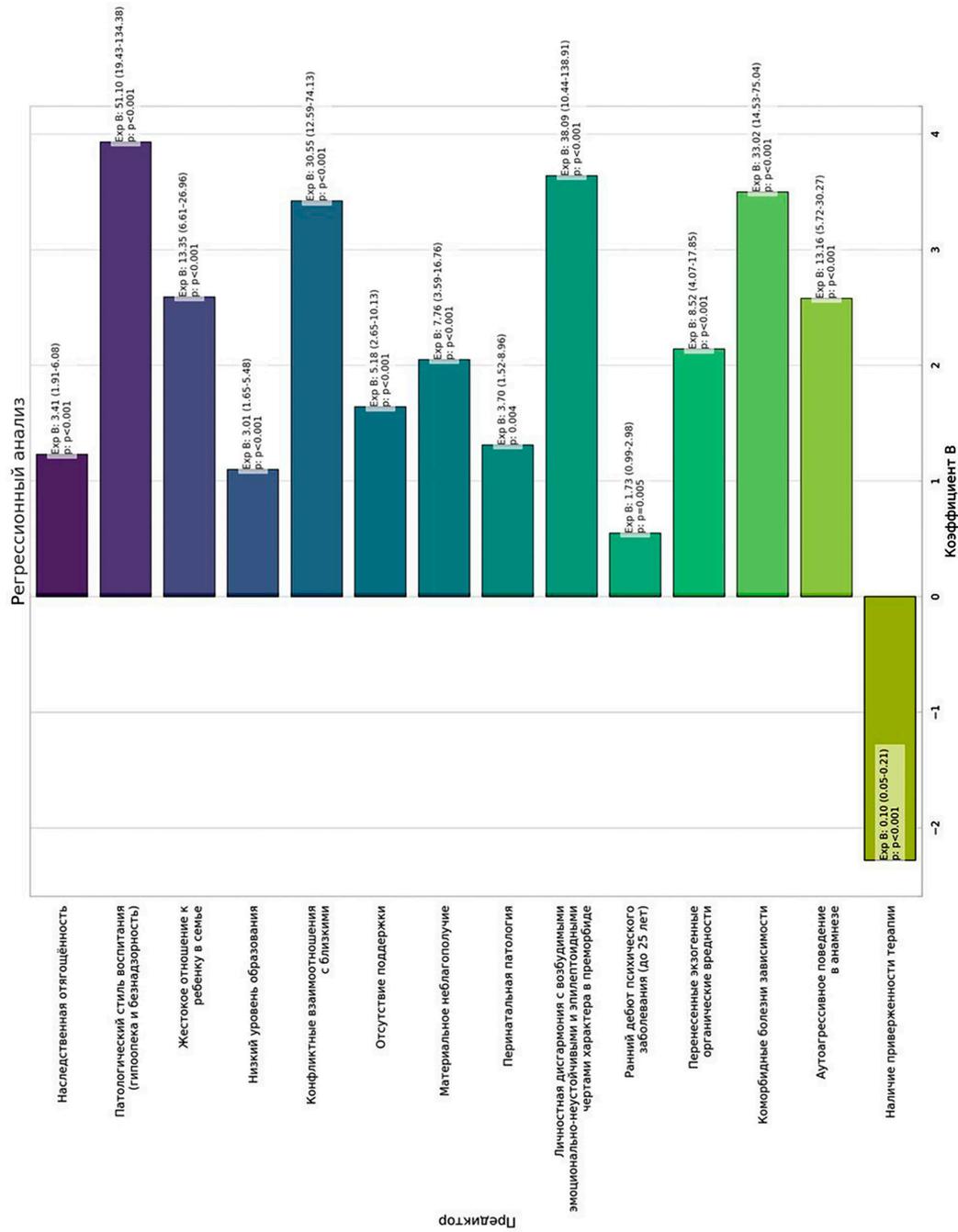


Рис. 3. Данные статистического анализа по выделению социальных и клинических предикторов агрессии. Примечание. В зоне положительных значений коэффициента B находятся предикторы, повышающие вероятность совершения ООД, в зоне отрицательных значений – уменьшающие вероятность

ние тестостерона к кортизолу значительно превышало показатели контрольной группы ($p = 0,001$). Полученные результаты позволяют рассматривать эти биохимические характеристики в качестве предикторов агрессивного поведения, наряду с низким уровнем серотонина [14]. Установленный недостаток серотонина у лиц с психическими нарушениями и стойким агрессивным поведением, а также результаты исследований, направленных на разработку биологических методов лечения импульсивной агрессии [25, 26], позволяют предположить возможность направленной коррекции психофармакотерапии. В частности, применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина предположительно может снизить риск агрессивных проявлений.

По результатам сравнительного анализа с помощью методов математического моделирования была сформирована *прогностическая модель вероятности агрессивного поведения у лиц с тяжелыми психическими расстройствами в зависимости от концентрации биологических веществ*. Модель представлена уравнением (рис. 4).

На основе данной модели разработан Способ оценки риска агрессивного поведения у лиц с тяжелыми психическими расстройствами (Патент № 2804673, зарегистрированный 3 октября 2023 г.). Технология включает комплексное применение лабораторных исследований и психометрии. На первом этапе производится забор мочи и крови у обследуемого для определения уровней серотонина в моче, а также кортизола и тестостерона в крови. Затем рассчитывается уравнение регрессии по формуле, указанной на рис. 4. На втором этапе проводится скрининг общественной опасности по методике СОРОП. На третьем этапе, используя результаты лабораторных исследований и психометрии, делается заключение о риске агрессивного поведения и вероятности совершения насильственных общественно опасных действий [27].

Учитывая отсутствие в настоящее время инструментов для определения склонности к агрессии, основанных на биологических предикторах, предлагаемая технология может существенно повысить точность и доказательность оценки вероятности агрессивного противоправного поведения.

Следует подчеркнуть, что современная модель оценки риска и предотвращения общественной опасности у лиц с психическими расстройствами базируется на комплексном анализе. Она включает клинико-динамические характеристики заболеваний с учетом коморбидности и комплаентности пациента, а также личностные и патопсихологические особенности и социальную адаптацию. Специалисты исследуют структуру деятельности, саморегуляции и дисрегуляции поведения, выявляя и оценивая нарушенные элементы. Диагностические процедуры направлены на определение слабых звеньев в когнитивной, эмоционально-волевой и личностной сферах, их влияние на психическую деятельность пациента и степень выраженности дисрегуляции. Оценка риска достигается путем объединения компетенций психиатров, медицинских психологов и при необходимости сексологов, применением стандартизированных процедур, сочетанием клинической оценки с психометрией и другими методами. Психологический анализ основывается на структурной и синтетической оценке личности, учитывая индивидуально-психологические особенности как результат психического развития и сочетанного влияния факторов риска, протективных факторов. Многоуровневый клинико-психопатологический и патопсихологический анализ включает определение слабых звеньев, провоцирующих ситуаций, моделирование возможных психологических «срывов», прогнозирование клинико-психопатологических обострений и декомпенсаций. Цель анализа – определение потенциальной общественной опасности и выбор эффективной индивидуальной превентивной стратегии для каждого пациента.

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 1,916 - 0,005 * X_k + 0,1 * X_T - 0,07 * X_C$$

где

P – вероятность совершения агрессивных действий, X_k – уровень кортизола (нмоль/л),
 X_T – уровень тестостерона (нмоль/л); X_C – уровень серотонина (нг/мл),
 e – математическая константа число Эйлера ($\approx 2,718$)

Рис. 4. Прогностическая модель риска агрессии по уровню биологических показателей

Политика предупреждения общественной опасности лиц с психическими расстройствами

Процесс предотвращения общественно опасного поведения у лиц с психическими расстройствами представляет собой многомерный процесс, интегрирующий разнообразные мероприятия и межведомственное сотрудничество. Для достижения эффективности в профилактике опасных действий применяется подход, разработанный Всемирной организацией здравоохранения, который разделяет профилактику на универсальную, селективную и индикативную. Основная задача специалистов заключается в воздействии на основные детерминанты риска и защитные факторы. Среди ключевых аспектов профилактики выделяются: *влияние на процесс становления личности и ее ценностных ориентиров*, учитывая проявления психического дизонтогенеза, условия воспитания и особенности социализации; *социальная поддержка*, направленная на индивида с высокой степенью дезадаптации и материальных трудностей, включающая образовательные меры, трудоустройство, обеспечение жильем и социальное попечительство. Эти мероприятия направлены на снижение уровня общественной опасности и способствуют социальной интеграции лиц с психическими нарушениями.

В системе здравоохранения предупреждение общественной опасности, связанное с психическими расстройствами, реализуется через два основных направления. Первое включает в себя диагностические и лечебно-реабилитационные мероприятия, применяемые ко всем пациентам. Второе сфокусировано на специализированных мерах предотвращения рисков у определенных, наиболее уязвимых групп пациентов. Основные элементы профилактической работы включают разработку методологических основ и инновационных технологий оценки риска с определением потребностей пациента для его преодоления, а также улучшение организационной структуры и нормативно-правовой базы.

Недавние законодательные инициативы имеют существенную профилактическую направленность. К ключевым документам относится Приказ Минздрава России от 14 октября 2022 г. № 668н, установивший новые правила оказания медицинской помощи лицам с психическими расстройствами. Им впервые определены правила организации медицинских подразделений для принудительного лечения пациентов в амбулаторных условиях и в психиатрических стационарах различных типов. В него

интегрированы правила деятельности кабинетов активного диспансерного наблюдения и проведения амбулаторного принудительного лечения, предусматривающие комплексный подход к терапии и реабилитации с использованием психосоциальных методов, направленных на повышение качества профилактики общественно опасных действий [28]. Еще один основополагающий для психиатрической службы документ – это Приказ от 30 июня 2022 г. № 453н, который ввел регламент диспансерного наблюдения за лицами, страдающими хроническим и затяжным психическим расстройством с тяжелыми, стойкими или часто обостряющимися болезненными проявлениями [29]. В системе диспансерного наблюдения выделена группа Д-5 (активное диспансерное наблюдение), определен порядок курации пациентов, склонных к общественно опасным действиям. К его особенностям относится периодичность диспансерных приемов не реже одного раза в месяц и межведомственное взаимодействие врачей-психиатров с полицией и уголовно-исполнительными инспекциями для предотвращения противоправных действий пациентов, а также контроль наличия и концентрации лекарственных препаратов в биологических образцах. Целью лечебно-реабилитационных мероприятий в этой группе является улучшение психического состояния пациента и предупреждение общественно опасных действий. Эти законодательные новеллы в области охраны психического здоровья успешно интегрированы в современную модель превентивной работы и способствуют повышению ее эффективности.

Заключение

Современная модель профилактики общественной опасности пациентами с психическими расстройствами основана на междисциплинарном взаимодействии специалистов, включая психиатров и медицинских психологов. Она предусматривает интеграцию их компетенций в оценке риска и учитывает потребности пациентов в биологической терапии и психосоциальной реабилитации. Ключевым аспектом является использование, наряду с клинической оценкой и наблюдением за больным, психометрических шкал и валидизированных методов с достоверными оценочными параметрами. Основные методологические ориентиры реализации системного подхода включают: доказательность, многомерность оценки риска с учетом мнений различных специалистов; реализацию междисциплинарного принципа превентивной работы;

разработку и внедрение инновационных диагностических, лечебно-реабилитационных и организационных технологий. Особое внимание уделяется совершенствованию нормативно-правового регулирования медицинской помощи лицам с психическими расстройствами, склонным к общественно опасным действиям; интеграции научных разработок в клиническую практику.

Список литературы

- Харитоновна Н., Булыгина В., Малкин Д., Горинов В., Дозорцева Е., Фастовцов Г., Яхимович Л. Руководство по судебной психиатрии в 2 т. Т. 1. 3-е изд., перераб. и доп. Практическое пособие. М.: Litres, 2021. 449 с.
- Рощин Ю.В., Останков С.Б. Факторы риска совершения общественно опасных действий лицами, страдающими шизофренией (обзор литературы) // Актуальные проблемы психиатрии, наркологии и медицинской психологии: Всероссийская научно-практическая конференция посвященная памяти профессора А.В. Погосова. (г. Курск 16-17 мая. 2022 г.). Курск: КГМУ, 2022. С. 14-20.
- Булыгина В.Г. Психологическая концепция профилактики общественно опасных действий лиц с тяжелыми психическими расстройствами: дис. ... докт. психол. наук. Санкт-Петербург, 2016. 393 с.
- Мухтарова Х.К., Истамов М.Б. Общественно опасные действия в психиатрической практике // Research Journal of Trauma and Disability Studies. 2023. Т. 2, № 5. С. 256–263.
- Колмаков П.А. Проблемные аспекты назначения принудительных мер медицинского характера // Вопросы правовой теории и практики. 2016. № 1. С. 77–86.
- Мальцева М.М. Психопатологические механизмы общественно опасных действий больных с психическими расстройствами. Руководство по судебной психиатрии: Практическое пособие. М.: Юрайт, 2021. 411 с.
- Сафуанов Ф.С. Комплексная судебная психолого-психиатрическая экспертиза обвиняемых в агрессивных преступлениях: краткая история развития до введения в действие нового Уголовного кодекса РФ 1996 года // Судебная психиатрия. Актуальные проблемы. 2015. № 3. С. 137–161.
- Monahan J., Skeem J.L. Risk assessment in criminal sentencing // Annual Review of Clinical Psychology. 2016. Vol. 12, Is. 1. P. 489–513.
- Goel S., Shroff R., Skeem J., Slobogin C. The accuracy, equity, and jurisprudence of criminal risk assessment // Research Handbook on Big Data Law. Edward Elgar Publishing. 2021. P. 9–28.
- Douglas T., Pugh J., Singh I., Savulescu J., Fazel S. Risk assessment tools in criminal justice and forensic psychiatry: The need for better data // European Psychiatry. 2017. Vol. 42. P. 134–137.
- Quinsey V.L. Violence risk appraisal guide (VRAG) and the violence risk appraisal guide-revised (VRAG-R). The SAGE Encyclopedia of Criminal Psychology. 2019. Vol. 4. P. 1637–1640. DOI: 10.4135/9781483392240.
- De Ruiter C., Hildebrand M. Violence risk assessment: Research and practice. Clinical Forensic Psychology: Introductory Perspectives on Offending. 2022. P. 479–514.
- Douglas K.S., Shaffer C.S. The science of and practice with the HCR-20 V3 (historical-clinical-risk management-20, version 3). Handbook of Violence Risk Assessment. Routledge. 2020. P. 253–293.
- Макушкина О.А., Гурина О.И., Голенкова В.А. Клинико-социальный и биологический аспекты предикции агрессивного противоправного поведения лиц с тяжелыми психическими расстройствами // Психическое здоровье. 2023. Т. 22, № 3. С. 3–15. DOI: 10.25557/2074-014X.2023.03.3-15.
- Makushkina O. Risk assessment of dangerous behavior in persons with mental disorders // Forensic Psychiatry. 2018. Vol. 48. P. 379.
- Макушкина О.А. Методика структурированной оценки риска опасного поведения лиц с психическими расстройствами (СОРОП). Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», 2020. 37 с.
- Monahan J., Skeem J. Risk assessment in criminal sentencing // Annual Review of Clinical Psychology. 2018. Vol. 12. P. 489–513.
- Макушкина О.А., Леурда Е.В. Структурированное профессиональное психологическое суждение в системе оценки риска общественной опасности лиц с психическими расстройствами // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2023. Т. 57, № 4. С. 66–74. DOI: 10.31363/2313-7053-2023-801.
- Макушкина О.А., Шарабидзе Н.Г., Авдонина С.М., Макушкин Е.В. Способ диагностики патологического влечения к психоактивным веществам у лиц с тяжелыми психическими расстройствами, находящихся на принудительном лечении, с применением трекинга глаз // Российский психиатрический журнал. 2020. № 3. С. 28–37. DOI: 10.24411/1560-957X-2020-10304.
- Carre J.M., Robinson B.A. Testosterone administration in human social neuroendocrinology: Past, present, and future // Hormones and Behavior. 2020. No. 122. P. 104754. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2020.104754.
- De Almeida R.M., Cabral J.C., Narvaes R. Behavioural, hormonal and neurobiological mechanisms of aggressive behaviour in human and nonhuman primates // Physiol Behav. 2015. Vol. 143. P. 121–135. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.02.053.
- Davidson M., Rashidi N., Nurgali K., Apostolopoulos V. The role of tryptophan metabolites in neuropsychiatric disorders // International Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23, Is. 17. P. 9968. DOI: 10.3390/ijms23179968.
- Максимова Н.М., Булгакова Т.С., Узбеков М.Г. Роль цитокинов в патогенезе и терапии психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29, № 3. С. 71–77.
- Douglas K.S. Risk assessment for criminal and violent behavior amongst adults. Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. Elsevier. 2022. DOI: 10.1016/B978-0-323-91497-0.00208-3.
- Butler T., Schofield P.W., Knight L., Ton B., Greenberg D., Scott R.J., Carr V. Sertraline hydrochloride for reducing impulsive behaviour in male, repeat-violent offenders (REINVEST): protocol for a phase IV, double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. BMJ Open. 2021. Vol. 11, Is. 9. P. e044656. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044656.
- Da Cunha-Bang S., Knudsen G.M. The modulatory role of serotonin on human impulsive aggression // Biological Psychiatry. 2021. Vol. 90, Is. 7. P. 447–457. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.05.016.
- Макушкина О.А., Леурда Е.В. Способ оценки риска общественно опасного агрессивного поведения у лиц с тяжелыми психическими расстройствами // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. Т. 2, № 119. С. 5–15. DOI: 10.26617/1810-3111-2023-2(119)-5-15.
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 668н от 14.10.2022 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения» [Электронный ресурс]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202211140024> (дата обращения: 10.06.2024).
- Приказ Министерства здравоохранения РФ № 453н от 30.06.2022 г. «Об утверждении Порядка диспансерного наблюдения за лицом, страдающим хроническим и затяжным психическим расстройством с тяжелыми стойкими или часто обостряющимися болезненными проявлениями» [Электронный ресурс]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202207280028> (дата обращения: 10.06.2024).

УДК 614.7

НЕФТЕПРОДУКТЫ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И МЕТОДЫ ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Некрасова Л.П., Каменецкая Д.Б.

ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью»

Федерального медико-биологического агентства, Москва, e-mail: info@cspfmba.ru

Объекты производства, хранения и использования нефти и нефтепродуктов оказывают комплексное воздействие на все геосферы Земли и, как следствие, здоровье населения. Цель исследования – анализ и обобщение литературных данных по источникам загрязнения окружающей среды нефтепродуктами, оказываемого влияния на здоровье населения и методам их количественного определения. Проведен анализ более 80 научных публикаций, представленных в международных базах данных Scopus, РИНЦ, PubMed и электронной библиотеке eLIBRARY.RU за период с 1987 по 2023 г., отобрано 50 публикаций. Источники техногенного загрязнения нефтью и нефтепродуктами представляют реальную угрозу как окружающей среде, так и здоровью населения. Идентификация нефтепродуктов относится к сложным задачам, так как нефти имеют многокомпонентный изменяющийся состав в результате как формирования залежей, так и воздействия природных факторов. Принимая во внимание особенности химического состава нефти и процессов трансформации нефтепродуктов в природных объектах при выборе метода контроля содержания нефтепродуктов необходимо учитывать: концентрации, в которых они могут присутствовать в атмосферном воздухе, воде, почвах и грунтах, скорость их разложения, а также степень токсичности и влияние на здоровье населения. Проведенный анализ научных публикаций и методов, связанных с реализацией задач по контролю загрязнений нефтепродуктами, позволил сформировать перечень утвержденных и действующих на настоящий момент нормативно-методических документов, необходимых для его осуществления.

Ключевые слова: нефтепродукты, методы определения, загрязнители окружающей среды, влияние на здоровье населения, контроль качества

PETROLEUM PRODUCTS IN ENVIRONMENTAL OBJECTS AND METHODS FOR THEIR DETERMINATION

Nekrasova L.P., Kamenetskaya D.B.

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, e-mail: info@cspfmba.ru

Facilities for the production, storage and use of oil and petroleum products have a complex impact on all geospheres of the Earth and, as a result, the health of the population. The purpose of the study is to analyze and summarize the literature data on the sources of environmental pollution by petroleum products, the impact on public health and methods of their quantitative determination. The analysis of more than 80 publications presented in the international databases Scopus, RSCI, PubMed and the electronic library was carried out eLIBRARY.RU, for the period from 1987 to 2023, 50 scientific publications were selected. Sources of man – made pollution by oil and petroleum products pose a real threat to both the environment and public health. Identification of petroleum products is a difficult task, since oils have a multicomponent changing composition, both as a result of the formation of deposits and the effects of natural factors. Taking into account the peculiarities of the chemical composition of oil and the processes of transformation of petroleum products in natural objects, when choosing a method for controlling the content of petroleum products, it is necessary to take into account: the concentrations in which they may be present in atmospheric air, water and soils, the rate of their decomposition, as well as the degree of toxicity and impact on public health. The analysis of scientific publications and methods related to the implementation of tasks for the control of pollution by petroleum products allowed us to form a list of approved and currently valid regulatory and methodological documents necessary for its implementation.

Keywords: petroleum products, determination methods, environmental pollutants, health effects, quality control

Введение

Нефть и продукты ее переработки – наиболее распространенные загрязнители окружающей среды. В санитарно-эпидемиологическом и природоохранном законодательстве при контроле качества природных вод, почв, воздуха их относят к обязательно нормируемым показателям.

Нефть и нефтепродукты (НП) представляют собой многокомпонентную смесь веществ переменного состава, которая включает порядка 2000 индивидуальных соединений, характеризующихся разным токсическим действием [1; 2]. Основными компонентами нефти, составляющими 90–95 %, являются углеводороды, представленные главным образом соединениями

трех классов: алканов (парафинов) $C_n H_{2n+2}$, нафтенов (циклопарафинов) $C_n H_{2n}$ и ароматических углеводородов $C_n H_n$ [3, с. 8]. Получаемые из нефти нефтепродукты также можно объединить в три основные группы (углеводородные фракции) [3, с. 11–14]:

– легкая фракция ($C < 11$, температура кипения менее $150^\circ C$), может присутствовать в воздухе, воде и почвах, токсична, может проникать в клетки организмов, дезорганизуя их цитоплазматические мембраны, быстро испаряется на поверхности, мигрирует по водоносному горизонту и почвенному профилю;

– средняя фракция ($C_{10} - C_{20}$, температура кипения от 150 до $400^\circ C$), практически нерастворима в воде, нетоксична для живых организмов, замедляет подвижность нефти при разливах на почвенной поверхности, испаряется более 10 суток;

– тяжелая фракция ($C > 20$, температура кипения более $400^\circ C$) практически не испаряется, осаждается в воде [4, с. 14–16] и накапливается в донных отложениях [5].

Следует отметить, что в техническом смысле «нефтепродукты» – это продукты переработки сырой нефти, включающие такие углеводородные фракции, как бензины ($C_4 - C_{12}$), керосины ($C_{12} - C_{16}$), дизельные топлива ($C_{16} - C_{25}$), отличающиеся температурными интервалами кипения [3, с. 13], а также котельные топлива, масла различного назначения – автомобильные, промышленные, трансформаторные, турбинные [6, с. 8]. Однако в гидрохимии в аналитическом понимании «нефтепродукты» – это углеводородные фракции, состоящие из неполярных и малополярных алифатических, ароматических, алициклических углеводородов, извлекаемые из воды неполярным органическим растворителем [6, с. 15]. В международной практике при определении содержания в воде нефтепродуктов используют термин «углеводородный нефтяной индекс» (hydrocarbon oil index) [7].

Цель научного обзора – анализ и обобщение литературных данных по источникам загрязнения окружающей среды нефтепродуктами, влиянию на здоровье населения и методам их количественного определения.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ более 80 публикаций, представленных в международных базах данных Scopus, РИНЦ, PubMed и электронной библиотеке eLIBRARY.RU за период с 1987 по 2023 г. Отобрано 50 научных публикаций, освещающих как существующие формы соединений нефтяных углеводородов и влияние их на здоровье населения, так и методы их контроля в объектах окружающей среды.

Результаты исследования и их обсуждение

Присутствие в окружающей среде и влияние на здоровье населения. Объекты производства, хранения и использования нефти и нефтепродуктов оказывают комплексное воздействие на все геосферы Земли. Степень такого воздействия связана как с характеристиками самого источника загрязнения, так и с путем поступления загрязняющих веществ [8–10]. Определяющими параметрами, от которых зависит территория распространения и длительность воздействия загрязнения, являются нефтяными углеводородами, являются в первую очередь скорость рассеивания, растворения и трансформации этих веществ, обусловленная естественными процессами, происходящими в окружающей среде [11–13].

Преимущественно химический состав НП определяет их растворимость в воде: при уменьшении в составе нефтепродуктов ароматических углеводородов и увеличении содержания парафиновых она уменьшается [3, с. 14]. Для нефти растворимость в воде составляет $10-50$ мг/дм³, для дизельного топлива – $8-22$ мг/дм³, для керосинов – $2-5$ мг/дм³, для бензинов – до 5 мг/дм³ [3, с. 14]. Наиболее растворимы в воде легкие ароматические углеводороды и газообразные алканы $C_1 - C_4$ [4, с. 15]. Установлено, что при попадании нефти в воду происходит неравномерное распределение входящих в ее состав соединений в толще воды [14]. Поэтому при отборе проб воды для анализа на содержание НП необходимо учитывать это обстоятельство.

Предотвращение негативного влияния нефти и НП на объекты окружающей среды – это одна из задач экологического мониторинга, так как масштабы возможного загрязнения могут привести к непоправимым последствиям. Например, в работе [15] проведена оценка загрязнения НП заливов Белого моря, по результатам которой выявлено превышение содержания нефтепродуктов в воде и накопление их в донных отложениях в районах интенсивной хозяйственной деятельности. Такие же тенденции отмечены при исследовании северного региона Каспийского моря [16], где регистрировались загрязнения вод и донных отложений нефтепродуктами в местах нефтяных месторождений, которые оказывают токсическое действие на живые организмы, обитающие в водной среде. В работе [17] отмечается, что в зависимости от близости к источнику загрязнения нефтепродуктами увеличивается токсичность вод бассейна р.

Енисей, а нефтедобывающие предприятия, по материалам [18], служат источником интенсивного загрязнения водных объектов бассейна р. Белой в Республике Башкортостан. Наряду с другими соединениями именно нефтепродукты отнесены к числу приоритетных загрязнителей воды и донных отложений Азовско-Черноморского бассейна [19]. Степень воздействия нефти и ее производных на объекты окружающей среды зависит не только от концентрации и длительности воздействия, но и углеводородного состава [19].

Соотношение между отдельными углеводородами сильно варьирует не только в зависимости от вида нефти и продуктов ее переработки, но и в результате воздействия природных факторов, способствующих трансформации нефтепродуктов [3, с. 17]. Под действием солнечного света и кислорода атмосферного воздуха разрушение компонентов нефти может протекать в результате химического окисления, скорость которого отличается для углеводородов различных классов. [3, с. 23]. Наряду с процессами химического окисления нефтепродуктов [4, с. 28] большую роль играют процессы их биологического разрушения под действием углеводородных бактерий [14].

Источники техногенного загрязнения нефтью и нефтепродуктами представляют реальную угрозу как окружающей среде [9; 11; 20], так и здоровью населения [21–23], что подтверждают материалы многочисленных исследований.

Так, при изучении токсикологического воздействия НП на население при длительной экспозиции отмечалось снижение неспецифической иммунной защиты у наиболее уязвимых групп населения (дети и подростки) [24; 25], а при хроническом воздействии ароматических углеводородов были выявлены тяжелые поражения крови, кровеносных органов и сосудистой системы [25; 26]. Подобные же эффекты установлены при оценке риска здоровью населения на территориях и предприятиях нефтедобычи, где длительное загрязнение питьевых вод и атмосферного воздуха приводит к высоким хроническим рискам во всех жизненно важных системах организма (поражения органов дыхания, системы крови, печени, центральной нервной системы, почек, репродуктивной системы), формируя риски нарушения процессов развития организма [27; 28].

Особого внимания при оценке риска заслуживают объекты так называемого «накопленного вреда окружающей среде», к которым относятся территории производств (предприятий), связанные с послед-

ствиями добычи, хранения или переработки нефти. Длительное и бесконтрольное их существование является причиной загрязнения почв, подземных водоносных горизонтов и поверхностных вод, тем самым увеличивая риски для здоровья жителей близлежащих территорий [20]. Так, например, по результатам проведенной оценки канцерогенных и неканцерогенных рисков для населения территорий Самарской области, где располагаются предприятия нефтехимии и нефтепереработки, установлено, что максимальный суммарный коэффициент опасности неканцерогенных эффектов связан с длительным употреблением водопроводной воды, содержащей повышенные концентрации в том числе и нефтепродуктов [29].

Анализ методов определения нефтепродуктов. Для определения НП в объектах окружающей среды используют достаточно широкий спектр методов анализа [30]: гравиметрический, флуориметрический, спектрофотометрический в УФ- и ИК-области, газохроматографический. Нормативная база определения нефтепродуктов в объектах окружающей среды включает: государственные стандарты, природоохранные нормативные документы (ПНД Ф) и руководящие документы (РД). В работе [31] проанализированы все имеющиеся методы определения нефтепродуктов и проведено их ранжирование по таким показателям, как чувствительность, количественное и качественное определение, расход реактивов и стоимость оборудования на тот момент времени. В результате проведенной оценки методам были присвоены ранги: газохроматографический (4), ИК-спектрометрия (3), флуориметрия (2), гравиметрия (1), однако автор [32] отдает первенство ИК-спектрометрии как наиболее информативному методу.

Гравиметрический метод [33; 34], несмотря на его явные недостатки, используется в качестве арбитражного, так как применяемые средства измерения не требуют градуировки и использования стандартных образцов (аттестованных смесей), близких по составу к исследуемым пробам. К недостаткам метода относятся потери легких компонентов при анализе проб, а также необходимость использовать большие объемы проб, от 3 до 5 дм³, при исследовании образцов с содержанием НП на уровне ПДК. Из-за низкой чувствительности метод используется только для анализа сильно загрязненных вод [33]. Диапазон определяемых концентраций в воде от 0,3 до 50 мг/дм³, в почве – 20–500000 мг/кг [35; 36].

Определение нефтепродуктов в объектах окружающей среды

Источник	Метод	Объект	Диапазон	Пробоподготовка
РД 52.18.647-2003. Методические указания. Определение массовой доли нефтепродуктов в почвах. Методика выполнения измерений гравиметрическим методом [34]	Гравиметрия	Минеральные (в том числе пески, супеси, суглинки, глины), органометные (торф, лесная подстилка) и органиано-минеральные почвы	20–500000 мг/кг	Извлечение НП из проб почвы путем их экстракции хлороформом; очистка экстракта колонной хроматографией на оксиде алюминия после замены растворителя на гексан, определение массовой доли НП в пробе почвы взвешиванием после упаривания растворителя
ПНД Ф 14.1.2.116-97 (2004). Методика выполнения измерений массовой концентрации нефтепродуктов в пробах природных и сточных вод методом колонной хроматографии с гравиметрическим окончанием [35]	Гравиметрия	Природные и сточные воды	0,3–50,0 мг/дм ³	Извлечение нефтепродуктов из анализируемых вод (объем пробы до 3,5 дм ³) хлороформом или четыреххлористым углеродом, очистка на колонке с оксидом алюминия и количественное определение гравиметрическим методом
ПНД Ф 16.1.41-04. Методика выполнения измерений массовой концентрации нефтепродуктов в пробах почв гравиметрическим методом [36]	Гравиметрия	Почвы, грунты	от 20,0 до 50000 мг/кг	Экстракция хлороформом, очистка методом колонной хроматографии после замены растворителя на гексан
ПНД Ф 16.1.2.21-98 (издание 2012 г.). Методика выполнения измерений массовой доли нефтепродуктов в пробах почв и грунтов флуориметрическим методом с использованием анализатора жидкости «Флюорат-02» [38]	Флуориметрия	Почвы и грунты (песок)	0,005–20 мг/г	Экстракция нефтепродуктов из образца хлороформом или хлористым метиленом; концентрирование экстракта и очистка его методом колоночной хроматографии
ПНД Ф 14.1.2.4.128-98 (издание 2012 г.) Методика измерений массовой концентрации нефтепродуктов в пробах природных, питьевых, сточных вод флуориметрическим методом на анализаторе жидкости «Флюорат-02» (ФР.1.31.2012.13169) [37]	Флуориметрия	Природные (включая морские), питьевые, сточные воды	0,005–50 мг/дм ³	Экстракция гексаном однократная
ГОСТ Р 54039 -2010. Качество почв. Экспресс-метод ИК-спектроскопии для определения количества и идентификации загрязнения почв нефтепродуктами [44]	ИК-спектроскопия	Почва	0,1–10%	Измерение интенсивности оптического излучения высушенной и измельченной пробы, отраженного от исследуемого образца в ближней ИК-области спектра (800–2400 нм)

Окончание табл.

Источник	Метод	Объект	Диапазон	Пробоподготовка
ПНД Ф 16.1.2.22-98 (2005). Методика выполнения измерений массовой доли нефтепродуктов в минеральных, органомных, органо-минеральных почвах и донных отложениях методом ИК-спектрометрии [45]	ИК-спектрометрия	Минеральные (пески, су- леси, сулинки, глины), су- органические (торф, лес- ная подстилка), органо- минеральные почвы и донные отложения	От 50 до 100000 мг/кг	Трехкратная экстракция нефтепродуктов из почв и донных отложений четыреххлористым углеродом, хроматографическое отделение нефтепродуктов от сопутствующих органиче- ских соединений других классов
РД 52.24.476-2022 Массовая конденса- ция нефтепродуктов в водах. Методика измерений ИК-фотометрическим методом [42]	ИК-фотометрия	Природные и сточные воды	От 0,025 до 5 мг/дм ³	Экстракция четыреххлористым углеродом
РД 52.18.575-2023 Массовая доля не- фтепродуктов в пробах почв и грун- тов. Методика измерений методом инфракрасной спектроскопии [50]	ИК-спектрометрия	Почвы, грунты	От 25 до 50000 млн ⁻¹	Экстракция четыреххлористым углеродом
ПНД Ф 14.1.2.62-96 (2004). Методи- ка выполнения измерений массовой концентрации нефтепродуктов в природных и очищенных сточных водах методом колонночной хромато- графии со спектрофотометрическим окончанием [47]	УФ-спектрофотометрия	Природные и очищенные сточные воды	0,02–2,0 мг/дм ³	Извлечение нефтепродуктов из анализируе- мых вод хлороформом или СС ₄ , отделение от полярных соединений других классов коло- ночной хроматографией и количественное определение по интенсивности светопогло- щения в ультрафиолетовой области спектра при $\lambda = 270$ нм
ПНД Ф 14.1.2.4.168-2000 (издание 2023 г.). Методика (метод) измерений массовой концентрации нефтепро- дуктов в пробах питьевых, природ- ных и очищенных сточных водах ме- тодом ИК-спектрофотометрии с при- менением концентратометров КН [41]	ИК-спектрофотометрия	Питьевые, природные и очищенные сточные воды	0,02 до 2 мг/дм ³	Извлечение нефтепродуктов из воды экстрак- цией СС ₄ , хроматографическое отделение не- фтепродуктов от сопутствующих органиче- ских соединений других классов на колонке, заполненной оксидом алюминия
ПНД Ф 13.1.2.3.59-07. Методика вы- полнения измерений массовых концен- траций суммы предельных углеводоро- дов С12-С19 в атмосферном воздухе санитарно-защитной зоны, воздухе ра- бочей зоны и промышленных выбросах газохроматографическим методом [49]	Газовая хроматография. Пламенно-ионизацион- ный детектор	Атмосферный воздух са- нитарно-защитной зоны, воздух рабочей зоны и промышленные выбросы производств, связанных с получением, хранением и транспортировкой нефте- продуктов	От 0,80 до 10,0 · 10 ³ мг/м ³	Пробы отбирают в пробоборник однократ- ного использования с волокнистым углероди- стым сорбентом типа «Карбон». Для экстрак- ции углеводородов используют хлороформ
ГОСТ 31953-2012. Вода. Определе- ние нефтепродуктов методом газовой хроматографии [7]	Газовая хроматография.	Питьевая вода, в том чис- ле расфасованная в емко- сти, природная вода, сточ- ная вода	Не менее 0,02 мг/дм ³	Экстракция, очистка экстракта сорбентом

Флуориметрическим методом (ФМ) определяются только ароматические углеводороды. Значимым недостатком метода является применение во время градуировки стандартных образцов, содержащих те же соединения и в тех же относительных количествах, что и анализируемая проба [33]. Достоинства флуориметрического метода – низкий предел обнаружения НП ($0,005 \text{ мкг/дм}^3$), малый объем пробы [37; 38] и отсутствие влияния на анализ липидов. Однако следует отметить, что в видимой области спектра и в ближнем ультрафиолетовом диапазоне флуоресцируют не все углеводороды, а только полиядерные, доля которых невелика и зависит от природы нефтепродуктов [30]. Поэтому метод ФМ не может применяться для массового анализа НП.

При мониторинге объектов окружающей среды широко используются такие методы, как ИК-спектрометрия и ИК-фотометрия [39; 40]. В методе ИК-спектроскопии в диапазоне $2700\text{--}3200 \text{ см}^{-1}$ регистрируются валентные колебания С-Н в CH_3 - и CH_2 -группах алифатических и ациклических соединений, боковых цепей и связей С-Н ароматических соединений [33]. Для увеличения разрешающей способности помимо обычных дисперсионных спектрометров может применяться Фурье-спектрометр, регистрирующий сразу весь спектр исследуемого сигнала. Преимущество метода ИК-спектроскопии – исключение потерь легких фракций углеводородов и незначительная зависимость исследуемого сигнала от типа нефтепродукта, составляющего основу загрязнения пробы, может использоваться для исследования природных и загрязненных промышленных сточных вод [41; 42]. К основным недостаткам метода относится использование токсичного растворителя (четырёххлористого углерода) и мешающего влияния высокого содержания в исследуемой пробе липидов и других полярных соединений. Погрешности, возникающие при ИК-фотометрии и ИК-спектрометрии, свидетельствуют о том, что для природных слабозагрязненных вод работает более чувствительный метод ИК-спектроскопии. Также ИК-спектроскопический метод эффективен при анализе почв, грунтов [43–45] и атмосферного воздуха.

ИК-спектрофотометрический, гравиметрический и флуориметрический методы не позволяют провести идентификацию отдельных углеводородов (УВ) нефтяной природы, а определяют их суммарное содержание [46]. С этой задачей эффективно справляется метод газовой хроматографии.

Идентификация нефтепродуктов относится к сложным задачам, так как нефти

имеют многокомпонентный изменяющийся состав, в результате как формирования залежей, так и воздействия природных факторов.

Газовая хроматография (ГХ) принадлежит к самым эффективным методам обнаружения нефтепродуктов при мониторинге объектов окружающей среды [47; 6, с. 112]. С учетом способа детектирования (пламенно-ионизационный и масс-спектрометрический) методики ГХ позволяют определять и идентифицировать индивидуальные УВ нефтепродуктов [46, с. 651]. Подобный анализ дает возможность установить источник поступления загрязнения в окружающую среду. Идентификация углеводородов нефтепродуктов является сложной задачей из-за изменчивости состава нефти [48]. Несмотря на востребованность метода, на сегодняшний день существует по одной аттестованной методике измерения массовой концентрации углеводородов в атмосферном воздухе [49] и воде [7].

Анализ нормативных документов выявил существенные различия в пробоподготовке образцов. В то же время показано, что данная операция существенно влияет на конечные результаты определения массовой концентрации нефтепродуктов в образце [46].

Проанализированы способы пробоподготовки почв и донных отложений для количественного извлечения нефтяных углеводородов [43]. Установлено, что определение НП в соответствии с нормативными документами методами ИК-спектроскопии приводит к заниженным результатам вследствие потери легких соединений [43].

Проведенный анализ научных публикаций и методов, связанных с реализацией задач мониторинга объектов окружающей среды по контролю загрязнений нефтепродуктами, позволил сформировать перечень утвержденных и действующих на настоящий момент нормативно-методических документов, необходимых для его осуществления (таблица).

Заключение

Ввиду того, что НП – сложные смеси индивидуальных веществ переменного состава, использование разных методов контроля их содержания, основанных на разных принципах, приводит к расхождению значений концентраций, что следует учитывать при оценке загрязненности воды, почвы, воздуха.

Принимая во внимание особенности химического состава нефти и процессов трансформации нефтепродуктов в природных объектах при мониторинге загрязнений окружающей среды и выборе метода оцен-

ки и контроля содержания нефтепродуктов необходимо учитывать: концентрации, в которых они могут присутствовать в объектах окружающей среды, скорость их разложения, а также степень токсичности и влияние на здоровье населения.

Список литературы

1. Fingas M. Introduction to oil chemistry and properties. Oil spill science and technology: prevention, response and cleanup // Oxford: Elsevier, 2011. P. 51–59. DOI: 10.1016/b978-1-85617-943-0/10003-6.
2. Хаустов А.П., Редина М.М. Перспективы развития исследований процессов трансформации углеводородных загрязнений окружающей среды // Инноватика и экспертиза. 2015. Вып. 2 (15). С. 194–200.
3. Давыдова С.Л., Тагасов В.И. Нефть и нефтепродукты в окружающей среде: учеб. пособие. М.: Изд-во РУДН, 2004. 163 с.
4. Кочетова Ж.Ю. Экомониторинг нефти и нефтепродуктов в объектах окружающей среды. Воронеж: ВУНЦ ВВС «ВВА», 2016. 204 с.
5. Валиев В.С., Иванов Д.В., Шагидуллин Р.Р. Нефтяные углеводороды в донных отложениях: состав, идентификация, механизмы трансформации (обзор) // Российский экологический журнал. 2020. № 1 (21). С. 41–51.
6. Другов Ю.С., Родин А.А. Экологические анализы при разливах нефти и нефтепродуктов: практическое руководство. М.: Лаборатория знаний, 2020. 273 с.
7. ГОСТ 31953-2012. Вода. Определение нефтепродуктов методом газовой хроматографии. М.: Стандартинформ, 2013. 23 с.
8. Акшенцев В.В., Манякова Г.М., Юсупов Т.Р., Елизарьев А.Н. Анализ негативного влияния объектов хранения нефтепродуктов на окружающую среду и жизнедеятельность человека // Актуальные проблемы социально-экономической и экологической безопасности Поволжского региона: сборник материалов VIII международной научно-практической конференции (Казань, 25 марта 2016 г.). Казань: ИД «Мир без границ», 2016. С. 82–85.
9. Махотлова М.Ш., Темботов З.М. Влияние нефтяных загрязнений на окружающую среду // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. № 3–2 (45). С. 105–107. DOI: 10.18454/IRJ.2016.45.085.
10. Пушкарева М.В., Лейбович Л.О., Чиркова А.А., Коноплев А.В. Оценка многосредового риска для здоровья населения, проживающего на территориях интенсивной нефтедобычи // Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе. 2015. № 1. С. 27–30.
11. Балак Г.М., Мишина О.А., Волгин С.Н. Оперативная идентификация источников загрязнения водных объектов окружающей среды углеводородными топливами // Экономика и управление: проблемы, решения. 2023. Т. 3, № 4 (136). С. 135–140. DOI: 10.36871/ek.ur.p.r.2023.04.03.017.
12. Темердашев З.А., Павленко Л.Ф., Корпакова И.Г., Ермакова Я.С., Экилик В.С. О некоторых методических аспектах оценки нефтяного загрязнения водных объектов с учетом деградации нефтепродуктов во времени // Аналитика и контроль. 2016. Т. 20, № 3. С. 225–235. DOI: 10.15826/analitika.2016.20.3.006.
13. Иваненко И.И., Лапатина Е.Я., Красавина Т.А. Исследования удаления нефтесодержащих загрязнений микроорганизмами // Вода и экология: проблемы и решения. 2019. № 4 (80). С. 30–36. DOI: 10.23968/2305-3488.2019.24.4.30-36.
14. Лебедь-Шарлевич Я.И., Жолдакова З.И., Мамонов Р.А., Беляева Н.И. Опасность загрязнения водных объектов нефтью с учетом растворения и стратификации ее компонентов // Российский журнал прикладной экологии. 2020. № 3 (23). С. 46–52.
15. Климовский Н.В., Левицкий А.Л., Новоселов А.П. Пространственное распределение и многолетняя динамика содержания нефтяных углеводородов в водах и донных отложениях Белого моря // Вода: химия и экология. 2019. № 3–6. С. 21–29.
16. Колмыков Е.В., Татарников В.О., Студников С.Н. Динамика содержания нефтепродуктов в донных отложениях акватории месторождения им. Ю. Корчагина в Северном Каспии // Астраханский вестник экологического образования. 2019. № 5 (53). С. 22–27.
17. Сентурова М.В., Вишняков А.Н. Определение содержания нефтепродуктов и токсичности воды в р. Енисей и его притоках в черте Красноярска в разные сезоны года // Системы. Методы. Технологии. 2016. № 1 (29). С. 140–146. DOI: 10.18324/2077-5415-2016-1-140-146.
18. Тельцова Л.З., Бикташева Г.Х., Габидуллина Г.Ф., Гуламанова Г.А. Оценка влияния деятельности химических и нефтехимических предприятий на экологическое состояние водных объектов (на примере р. Белая) // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2018. № 11. С. 24–28.
19. Барабашин Т.О., Кораблина И.В., Павленко Л.Ф., Скрыпник Г.В., Короткова Л.И. Методическое обеспечение мониторинга загрязнения водных объектов Азово-Черноморского бассейна // Водные биоресурсы и среда обитания. 2018. Т. 1, № 3–4. С. 9–27. DOI: 10.47921/2619-1024_2018_1_3-4_9.
20. Май И.В., Максимова Е.В., Термулаев Р.М., Хамидов Р.Х., Сардалова Л.Э., Ирипханов И.И. Нефтешламовые амбары как объекты накопленного вреда окружающей среде и источники риска для здоровья населения // Гигиена и санитария. 2022. Т. 101, № 11. С. 1283–1289. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1283-1289.
21. Rakhmatullina L.R., Suleymanov R.A., Valeev T.K., Baktybaeva Z.B., Rakhmatullin N.R. Assessing health risks associated with drinking water quality (on the example of regions in Bashkortostan where oil fields are located) // Health Risk Analysis. 2021. No. 2. P. 34–41. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.03.eng.
22. Чувычкин А.Л., Яблонских Л.А., Девятова Т.А. Качество поверхностных вод Воронежского водохранилища и его влияние на здоровье населения г. Воронежа // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2018. № 2. С. 270–277.
23. Валеев Т.К., Рахманин Ю.А., Сулейманов Р.А., Мальшева А.Г., Гимранова Г.Г., Рахматуллина Л.Р., Бактыбаева З.Б. Характеристика риска для здоровья населения нефтедобывающего региона в связи с факторами среды обитания // Гигиена и санитария. 2021. Т. 100, № 11. С. 1310–1316. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-11-1310-1316.
24. Оруджев Р.А., Джафарова Р.Э. Особенности токсического действия углеводородов нефти на организм человека // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2017. Т. 16, № 4. С. 8–15. DOI: 10.22263/2312-4156.2017.4.8.
25. Якуш А.А. Воздействие нефтепродуктов на здоровье работников нефтеперерабатывающих предприятий Республики Беларусь // Военная медицина. История и современность: материалы Республиканской научно-методической конференции (Витебск, 30 марта 2023 г.). Витебск: Витебский государственный медицинский университет, 2023. С. 38.
26. Бадамшина Г.Г., Валеева О.В., Даукаев Р.А., Каримов Д.О., Аслаев А.Н. Показатели периферической крови у работников нефтехимического производства // Анализ риска здоровью. 2015. № 2. С. 62–67.
27. Сулейманов Р.А., Бактыбаева З.Б., Валеев Т.К., Рахматуллин Н.Р., Иванов Д.Е., Спиринов В.Ф. Эколого-гигиеническая характеристика окружающей среды и состояние здоровья населения на территориях добычи и транспорта нефти // Ульяновский медико-биологический журнал. 2018. № 4. С. 124–142. DOI: 10.23648/UMBJ.2018.32.22703.

28. Дианова Д.Г., Долгих О.В. Формирование гуморального звена иммунного ответа в условиях экспозиции ароматическими углеводородами // Анализ риска здоровью – 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания: материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Пермь, 13–15 мая 2020 г.). Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2020. С. 631–635.
29. Сазонова О.В., Сергеев А.К., Чупахина Л.В., Рязанова Т.К., Судакова Т.В. Анализ риска здоровью населения, обусловленного загрязнением питьевой воды (опыт Самарской области) // Анализ риска здоровью. 2021. № 2. С. 41–51. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.04.
30. Чаплина Т.О., Пахненко В.П. Методы определения содержания нефтепродуктов в воде // Процессы в геосредах. 2023. № 1 (35). С. 1978–1987.
31. Уланова Т.С., Макарова Ю.М. Методы определения содержания нефтепродуктов в водной среде // Научные исследования и инновации. 2010. Т. 4, № 4. С. 120–127.
32. Юдович Е.Е. Инструментальные методы определения нефтепродуктов в водах и почвах // Водоочистка. Водоподготовка. Водоснабжение. 2012. № 10 (58). С. 66–69.
33. Гладилович Д.Б. Флуориметрический метод контроля содержания нефтепродуктов в водах // Партнеры и конкуренты. 2001. № 12. С. 11–15.
34. РД 52.18.647-2003. Методические указания. Определение массовой доли нефтепродуктов в почвах. Методика выполнения измерений гравиметрическим методом.
35. ПНД Ф 14.1:2.116-97 (2004). Методика выполнения измерений массовой концентрации нефтепродуктов в пробах природных и сточных вод методом колоночной хроматографии с гравиметрическим окончанием. М.: Министерство охраны окружающей среды и природных ресурсов РФ, 2004. 13 с.
36. ПНД Ф 16.1.41-04. Методика выполнения измерений массовой концентрации нефтепродуктов в пробах почв гравиметрическим методом. М.: Министерство природных ресурсов РФ, 2004. 13 с.
37. ПНД Ф 14.1:2.4.128-98 (издание 2012 г.). Методика измерений массовой концентрации нефтепродуктов в пробах природных, питьевых, сточных вод флуориметрическим методом на анализаторе жидкости «Флюорат-02». М.: Роспотребнадзор, 2012. 34 с.
38. ПНД Ф 16.1:2.21-98 (издание 2012 г.). Методика выполнения измерений массовой доли нефтепродуктов в пробах почв и грунтов флуориметрическим методом с использованием анализатора жидкости «Флюорат-02». М.: Министерство природных ресурсов РФ, 2012. 33 с.
39. Кочетова Ж.Ю., Маслова Н.В., Суханов П.Т. Спектрофотометрическое определение нефтепродуктов в воздухе // Западская лаборатория. Диагностика материалов. 2018. Т. 84, № 7. С. 21–25. DOI: 10.26896/1028-6861-2018-84-7-21-25.
40. Антонова Т.В., Вершинин В.И., Власова И.В. УФ-спектрометрическое определение суммарного содержания аренов в сточных водах // Журнал аналитической химии. 2021. Т. 76, № 7. С. 603–611. DOI: 10.31857/S0044450221070045.
41. ПНД Ф 14.1:2.4.168-2000 (издание 2023 г.). Методика (метод) измерений массовой концентрации нефтепродуктов в пробах питьевых, природных и очищенных сточных вод методом ИК-спектрофотометрии с применением концентратометров КН. М.: Федеральная служба по надзору в сфере природопользования, 2023. 29 с.
42. РД 52.24.476-2022. Массовая концентрация нефтепродуктов в водах. Методика измерений ИК-фотометрическим методом. Ростов-на-Дону, 2022. 39 с.
43. Василенко П.А., Корниенко С.Г. Определение содержания нефтепродуктов в почве с естественной влажностью ИК-спектрометрическим методом // Журнал аналитической химии. 2022. Т. 77, № 5. С. 433–437. DOI: 10.31857/S0044450222030124.
44. ГОСТ Р 54039-2010. Качество почв. Экспресс-метод спектроскопии в ближней инфракрасной области для определения содержания нефтепродуктов. М.: Росстандартинформ, 2019. 8 с.
45. ПНД Ф 16.1:2.2.22-98 (2005). Методика выполнения измерений массовой доли нефтепродуктов в минеральных, органоминеральных почвах и донных отложениях методом ИК-спектрометрии. М.: Государственный комитет РФ по охране окружающей среды, 2005. 26 с.
46. Друтов Ю.С., Родин А.А. Мониторинг органических загрязнителей природной среды. 500 методик. Практическое руководство. М.: Бином. Лаборатория знаний. 2020. 896 с.
47. ПНД Ф 14.1:2.62-96 (2004). Методика выполнения измерений массовой концентрации нефтепродуктов в природных и очищенных сточных водах методом колоночной хроматографии со спектрофотометрическим окончанием. М.: Министерство охраны окружающей среды и природных ресурсов РФ, 2004. 13 с.
48. Минаков Д.А., Карцова Л.А., Захарова А.М., Гринштейн И.Л., Минакова О.В. Детальный углеводородный анализ нефтепродуктов методом хромато-масс-спектрометрии // Журнал аналитической химии. 2021. Т. 76, № 7. С. 623–633. DOI: 10.31857/S0044450221070112.
49. ПНД Ф 13.1:2.3.59-07. Методика выполнения измерений массовых концентраций суммы предельных углеводородов C₁₂-C₁₉ в атмосферном воздухе санитарно-защитной зоны, воздухе рабочей зоны и промышленных выбросах газохроматографическим методом. М.: «НИИ Атмосфера» ОАО, 2005. 21 с.
50. РД 52.18.575-2023. Массовая доля нефтепродуктов в пробах почв и грунтов. Методика измерений методом инфракрасной спектрометрии. М.: Обнинск, 2023. 33 с.

УДК 616-002-008.953-092+577.29

ГИАЛУРОНАН КАК БИОМАРКЕР ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ СЕПСИСЕ

¹Пономаренко Е.А., ¹Диатроптова М.А., ¹Мхитаров В.А.,
¹Хомякова Т.И., ²Бабаев М.А., ¹Артемьева К.А., ¹Макарова О.В.

¹НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,
Москва, e-mail: ponomarenkoea75@mail.ru;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,
Москва, e-mail: maxbabaev@mail.ru

Цель исследования – анализ современных литературных данных о роли гиалуронана в механизмах развития полиорганной недостаточности при системном воспалительном ответе и сепсисе. Для анализа использованы статьи баз данных PubMed, Scopus, MedLine, Web of Science, которые являются основными источниками информации. Сепсис определяют как опасную для жизни дисфункцию органов, вызванную нарушением регуляции реакции организма на инфекцию. Сепсис – угрожающее для жизни критическое состояние, одним из биомаркеров которого является определение концентрации гиалуронана в различных средах организма. Этот биомаркер позволяет выявить нарушение целостности эндотелия и прогнозировать развитие полиорганной дисфункции и неблагоприятные исходы критических состояний. В обзоре проанализирована возможность использования гиалуронана как биомаркера эндотелиальной дисфункции при сепсисе. Представлены данные по методам выявления гиалуронана, его количественной оценке. В эксперименте у животных с сепсисом выявлена взаимосвязь между концентрацией гиалуронана в крови и моче и развитием в более позднем периоде почечной и печеночной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, что открывает перспективы использования этого биомаркера в клинике.

Ключевые слова: гиалуронан, биомаркеры сепсиса, эндотелиальная дисфункция, гликокаликс, полиорганная недостаточность

Обзор написан в рамках исполнения государственного задания НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», НИОКТР № 123030700027-5 «Поиск новых биомаркеров для прогнозирования индивидуального риска полиорганной дисфункции у пациентов кардиохирургического профиля».

HYALURONAN AS A BIOMARKER OF MULTIPLE ORGAN FAILURE IN SEPSIS

¹Ponomarenko E.A., ¹Diatroptova M.A., ¹Mkhitarov V.A.,
¹Khomyakova T.I., ²Babaev M.A., ¹Artemeva K.A., ¹Makarova O.V.

¹Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Petrovsky National Research
Centre of Surgery, Moscow, e-mail: ponomarenkoea75@mail.ru;

²Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, e-mail: maxbabaev@mail.ru

The purpose of the study was to analyze recent literature data regarding the role of hyaluronan in the mechanisms of multiple organ failure development due to systemic inflammatory response and sepsis. Articles from PubMed, Scopus, MedLine, and Web of Science databases, which are the main sources of information, were used for analysis. Sepsis is a pathological condition defined as the life-threatening organ dysfunction caused by dysregulation of the body's response to infection. One of its markers is the determination of the hyaluronan concentration in various body liquids. This biomarker makes it possible to identify a violation of the integrity of the endothelium and to predict the development of multiple organ dysfunction and unfavorable outcomes. The review analyzes the possibility of using hyaluronan as a biomarker of endothelial dysfunction in sepsis. Data on methods for identifying hyaluronan and its quantitative assessment are presented. Experimental models of sepsis revealed a relationship between the concentration of hyaluronan in the blood and urine and the development of renal and liver failure, as well as acute respiratory distress syndrome in a later period, which opens prospects for the use of this biomarker in the clinic.

Keywords: hyaluronan, biomarkers of sepsis, endothelial dysfunction, glycocalyx, multiple organ failure

The review was written within the framework of the execution of the state assignment of the Scientific Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyn of the Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, R&D No. 123030700027-5 “Search for new biomarkers for predicting the individual risk of multiple organ dysfunction in patients with a cardiac surgical profile”.

Введение

Синдром полиорганной дисфункции возникает в результате дисрегуляции системной воспалительной реакции организма после перенесенного критического со-

стояния и характеризуется повреждением тканей двух и более органов [1]. Согласно современной концепции, в основе системных органных нарушений при системном воспалительном ответе и сепсисе лежат на-

рушения структуры и функции различных клеток, в первую очередь эндотелиальных [2]. В связи с этим поиск биомаркеров, которые позволили бы в ранние сроки выявить эндотелиальную дисфункцию, представляет не только теоретический интерес, но и является одной из актуальных задач практической медицины критических состояний, в частности диагностики и лечения сепсиса [3, 4].

Согласно консенсусу «Сепсис-3», это заболевание определяют как опасную для жизни дисфункцию органов, вызванную нарушением регуляции реакции организма на инфекцию [5, 6]. Известно около 1000 биомаркеров сепсиса, но в связи с высокой гетерогенностью этого синдрома все они недостаточно чувствительные и специфичные. В настоящее время усилия исследователей направлены на поиск таких биомаркеров, которые бы отражали специфические биологические процессы, поддающиеся медикаментозной коррекции [7]. Показано, что процессы нарушения структуры и функции эндотелия связаны с повреждением гликокаликса, а оно может быть охарактеризовано изменениями уровня гиалуронана.

В качестве биомаркеров сепсиса используют определение СРБ (С-реактивный белок), прокальцитонина, пресепсина [7, 8]. Содержание прокальцитонина может повышаться не только при сепсисе, но и системном воспалительном ответе, обусловленном травмой [7]. Пресепсин более специфичен для грамотрицательного сепсиса. Липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных бактерий взаимодействует с CD14 рецепторами макрофагов, гранулоцитов, моноцитов. CD14 является частью врожденной иммунной системы, выступающей в качестве рецептора для липополисахаридов (ЛПС) бактерий активирующих провоспалительный сигнальный каскад.

Рецептор существует в двух формах: мембраносвязанный тип (mCD14) и растворимая форма (sCD14). Во время прогрессирования сепсиса происходит расщепление N-концевого фрагмента растворимой формы sCD14 эластазой, образуется белок молекулярной массой 13 кДа – пресепсин. Уровень пресепсина повышается в раннем периоде сепсиса [8]. Также к маркерам сепсиса относят и лактат, который постоянно образуется в эритроцитах, тканях разных органов и утилизируется печенью путем окисления или переводом в глюкозу. Нарушение детоксикационной функции печени при сепсисе приводит к повышению уровня лактата в крови [7]. Одним из маркеров полиорганной дисфункции при сепсисе может быть гиалуронан.

Цель исследования – анализ современных литературных данных о роли гиалуронана в механизмах развития эндотелиальной дисфункции и полиорганной недостаточности при системном воспалительном ответе и сепсисе

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач были использованы 42 статьи баз данных PubMed, Scopus, MedLine, Web of Science, которые являются основными источниками информации. Для написания обзора применялся информационно-аналитический метод.

Результаты исследования и их обсуждение

Гиалуронан (син. гиалуроновая кислота, гиалуронат) – это углеводный биополимер, гликозаминогликан, молекулярная масса которого варьирует от 0,4 до 8000 кДа [9]. Структура его представлена неразветвленной цепью дисахаридов: N-ацетил-D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты, соединенных между собой чередующейся β -1,3, β -1,4 гликозидной связью (рис. 1) [10, 11].

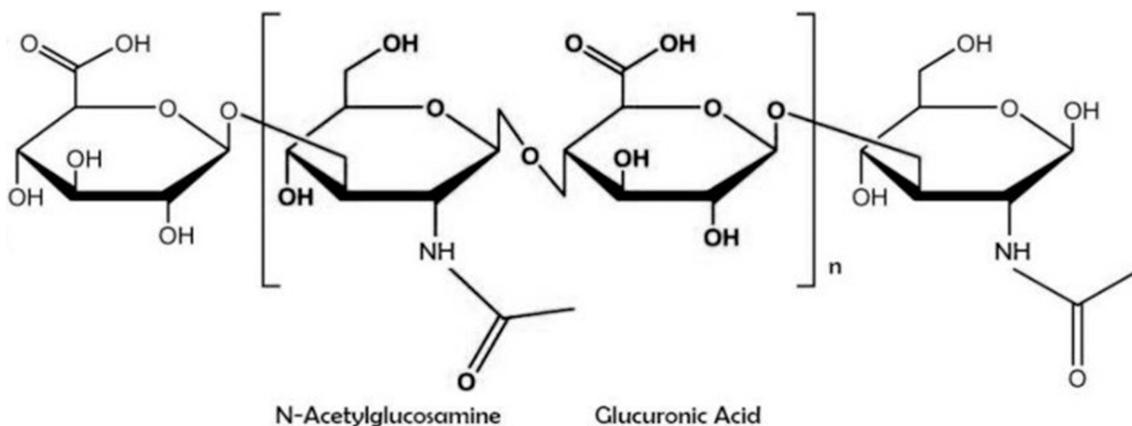


Рис. 1. Химическое строение гиалуронана [12]

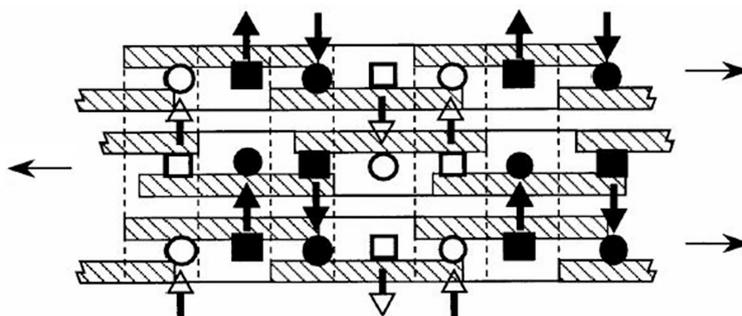


Рис. 2. Схематичное отображение межмолекулярных взаимодействий трех цепей гиалуронана [13]. Заштрихованы гидрофобные участки молекул, вертикальные пунктирные линии обозначают углеводные единицы, ацетамидные (■ и □) и карбоксилатные группы (● и ○) расположены так, что между ними возможны водородные связи

С помощью ядерно-магнитного резонанса в молекуле гиалуронана выявлены внутримолекулярные связи, которые формируют витую спираль из линейного полимера. Обе стороны молекулы активны за счет радикалов CH_2OH и COOH с одной стороны и NHCOCH_3 с другой. Структура молекулы позволяет устанавливать стабильные межмолекулярные взаимодействия с образованием сетчатой структуры с чередующимися гидрофильными и гидрофобными участками, что делает ее избирательно проницаемой для различных соединений (рис. 2) [13].

Биосинтез гиалуронана происходит на внутренней поверхности плазматической мембраны клетки с помощью ферментов гиалуронансинтаз (hyaluronan synthase HAS). HAS – это гликозилтрансферазы, представляющие собой интегральные мембранные белки [14]. В геноме человека выявлены гены, кодирующие три разных изофермента HAS 1, 2 и 3 [15]. HAS 2 является наиболее изученным ферментом, участвующим в синтезе гиалуронана [15, 16]. HAS распознает субстраты для синтеза – нуклеотидные дисахариды (уридиндифосфат-глюкуроновую кислоту и уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамин) и катализирует образование β -1,3 и β -1,4 связей [14, 17, 18]. Связанные с HAS липиды мембраны клетки участвуют в формировании пор для прямой транслокации синтезирующегося гиалуронана. Высказывается мнение, что HAS может быть также связан с механизмом транспорта полисахаридов на мембране клетки [14]. Синтезированный гиалуронан выводится через плазматическую мембрану во внеклеточное пространство, таким образом, обеспечивая неограниченный рост полимера, и взаимодействует с рецептором CD44 [14, 19, 20]. CD44 принадлежит к семейству гиалуронансвязывающих бел-

ков и располагается трансмембранно [21]. CD44 имеет множество изоформ, но в целом структура его состоит из экстрацеллюлярной, трансмембранной и цитоплазматической частей. Внеклеточная часть содержит концевой домен с аминогруппой, который связывается с гиалуронатом [22]. Разрушение гиалуронана происходит под действием ферментов гиалуронидаз (hyaluronidase HYAL1 и 2). Сначала расщепление молекулы гиалуронана идет на уровне плазматической мембраны с помощью HYAL2 при взаимодействии с рецепторами CD44, затем фрагменты гиалуроновой кислоты интернализуются, доставляются в эндосомы и лизосомы, далее фрагменты гиалуронана разрушаются HYAL1, лизосомальными ферментами [15, 19].

Гиалуронан входит в состав гликокаликса, который образует желеобразный слой на поверхности эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Основу гликокаликса составляют синдекан-1-4 (более 50%), хондроитинсульфат, гепарансульфат, гиалуронан [20, 23]. Гиалуронан, являясь линейным полимером, фиксируется на эндотелии сосудов при образовании связи с трансмембранными рецепторами эндотелиальных клеток CD44 [20].

Гликокаликс выполняет несколько функций: служит барьером между эндотелием сосудов и кровью, обладает избирательной проницаемостью, создавая градиент осмотического давления между стенкой сосуда и кровотоком. Гликокаликс является резервуаром для таких ферментативных систем, как липопротеинлипаза, внеклеточная супероксиддисмутаза, антитромбин III, антикоагулянты гепарансульфаты и тромбомодулин [23]. Эти ферменты участвуют в гомеостазе липидов, антикоагулянтных реакциях, определяют способность сосудистой стенки реагировать на повреждающие воздей-

ствия [23, 24]. При нарушении гомеостаза крови происходит разрушение гликокаликса, что приводит к дисбалансу ферментативных систем, нарушению выделения NO, расширению сосудов и повышению их проницаемости [23].

При сепсисе происходит деградация гликокаликса, так как при воздействии активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β) происходит активация ферментов гепараназы, гиалуронидазы, металлопротеиназы, что приводит к разрушению гликокаликса эндотелиальных клеток сосудов [24]. Эндотоксемия при сепсисе вызывает эндотелиальную дисфункцию. В клетках эндотелия сосудов нарушается механотрансдукция, снижается выработка НАДН-зависимого белка сиртуина-1, который регулирует клеточные процессы и метаболические пути. Повышается образование активных форм кислорода, активируются металлопротеиназы, гиалуронидаза. Металлопротеиназы (ММП-2 и ММП-9) в активной и проактивной формах хранятся в везикулах эндотелиальных клеток и могут высвобождаться этими клетками при сепсисе, разрушая гликокаликс сосудов. Гиалуронидаза расщепляет гиалуронан на апикальной поверхности эндотелиальных клеток. При сепсисе снижение сиртуина-1 приводит к переходу NF- κ B из неактивной формы в активную, происходит транслокация последней в ядро клетки и активация синтеза гепараназы. Гепараназа синтезируется в виде препрогепараназы, прогепараназы в эндоплазматическом ретикулуме, транспортируется в аппарат Гольджи, где упаковывается в везикулы и затем секретруется [25, 26]. В результате эндотелиальной дисфункции, активации ферментов эндотелиальных клеток сосудов повышается адгезия и миграция нейтрофилов из кровеносного русла, увеличивается проницаемость эндотелия для белков и жидкости, нарушается передача сигналов NO [27, 28]. В итоге это приводит к полиорганной недостаточности, характеризующейся острым респираторным дистресс-синдромом [27], печеночной и почечной недостаточностью. Компоненты гликокаликса, в частности фрагменты молекулы гиалуронана, попадающие в кровоток, могут служить биомаркерами эндотелиальной дисфункции при сепсисе, так как по уровню гиалуронана можно прогнозировать развитие полиорганной недостаточности [24, 26, 27].

Воздействие гиалуронидаз на гиалуронан было исследовано с помощью ядерно-магнитного резонанса ^{13}C . Scott J.E с соавт. в эксперименте рассмотрели спектр ^{13}C гиалуронана ($=10^6$) и сравнивали со спек-

тром образца, подвергнутого воздействию гиалуронидазы [13]. Спектры ^{13}C были сопоставимы, что говорит об отсутствии изменений в базовой химической структуре молекулы. Под воздействием гиалуронидаз уменьшается молекулярная масса гиалуронана и образуется тетрасахарид [13].

В клинических и экспериментальных исследованиях измерение содержания гиалуронана в сыворотке крови проводится с помощью метода подобного ИФА. Это связано со структурной гомогенностью гиалуронана, наблюдающейся у разных позвоночных, поэтому антитела к нему получить сложно, так как они не являются специфичными [29, 30]. Для определения гиалуронана используются биотинилированные гиалуронан-связывающие белки (bHABP – HAspecific binding protein) – агрекан, версикан, нейрокан и бревикан, которые обладают высокой специфичностью [30]. Диапазон концентрации, который можно измерить данным методом, составляет 10–2500 нг/мл [31].

Анализ уровня гиалуронана возможен с помощью гельфильтрационной хроматографии (Sephacryl S-1000). Можно выделить гиалуронан из плазмы крови в виде фракций, содержащих фрагменты молекул с разной массой, а затем измерить его количество с помощью ELISA-набора [32].

Молекулярную массу гиалуронана можно определять также методом электрофореза в агарозном или полиакриламидном геле [33]. Гиалуронан имеет постоянное соотношение заряда к массе, независимо от длины молекулы. При проведении электрофореза под действием электрического поля при прохождении молекул через матрицу геля происходит разделение гиалуронана по размеру молекул. Для детектирования используется катионный краситель: Stains-All (3,3'-диметил-9-метил-4,5,4',5'-добензотиакробоцианин). Сканирование окрашенных гелей позволяет получить количественные данные о распределении гиалуронана с разной молекулярной массой [33].

Анализ динамики изменения гиалуронана возможен не только при определении циркулирующих в крови молекул разной молекулярной массы, но и при оценке его продукции по экспрессии гена HAS 2 [15]. Уровни экспрессии изоформ HAS 1, 2, 3 различаются в тканях, что говорит о существовании множества местных регуляторных молекул, которые по-разному влияют на мРНК HAS и стабильность белка [34]. Так, HAS 1 и 3 экспрессируются в сердце, печени, скелетных мышцах, предстательной железе и яичниках. HAS 2 преобладает в сердце и подслизистой основе тонкой кишки [35].

Основная проблема определения гиалуронана в моче связана с его низкой концентрацией, поэтому используется высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией. При разрушении гликокаликса клубочков почек в моче повышается уровень не только гиалуронана, но и гепарансульфата, концентрация последнего достаточно высокая, порядка мкг/мл. Поэтому при сепсисе более доступным является измерение в моче гепарансульфата. Его можно определять при помощи колориметрического метода с использованием диметилметиленового синего и ИФА-ридера [36].

Возможности широкого диагностического использования определения гиалуронана в сыворотке крови и моче у больных сепсисом ограничиваются тем, что методики его выявления трудоемки и не стандартизированы. В экспериментальных исследованиях при сепсисе гиалуронан рассматривается и как прогностический маркер, и как терапевтическое средство. Гиалуронан гидрофилен, обладает выраженными коллоидно-осмотическими свойствами. Поэтому некоторые исследователи предпринимают попытки использования этого соединения для коррекции гемодинамических нарушений при сепсисе. Так, в эксперименте свиньям с перитонитом, моделированным путем введения в брюшную полость кала 2 г/кг массы тела, с терапевтической целью внутривенно вводили растворы гиалуронана с молекулярной массой 1560 кДа. В сыворотке крови у животных с сепсисом через 18 ч после развития гемодинамических нарушений, достоверно в 3 раза повышался уровень гиалуронана в крови, причем как высоко-, так и низкомолекулярных его соединений. В группе с внутривенным введением растворов гиалуронана его уровень измеряли в сыворотке крови через 6, 12, 18 ч от начала гемодинамических нарушений, и уровень гиалуронана был выше, чем в группе животных с сепсисом, за счет экзогенного введения препарата [32].

В эксперименте изменения уровня гиалуронана при сепсисе изучены на крысах. При моделировании сепсиса с помощью внутриартериального введения ЛПС (липолисахарида) в группе животных с искусственной вентиляцией легких было выявлено острое повреждение легких в течение 4 ч после введения. Для исследования влияния гиалуронана в модели сепсиса животным вводили внутрибрюшинно высокомолекулярный гиалуронан 1600 кДа в концентрации 0,35% за 18 ч до введения ЛПС и внутривенно через 1 ч после инъекции ЛПС в различных концентрациях (0,025;

0,05 или 0,1%). По результатам исследования в эксперименте показано, что гиалуронан, при профилактическом введении снижал воспалительную инфильтрацию легких нейтрофилами, уменьшал экспрессию мРНК и содержание макрофагального воспалительного белка-2 (Macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2)) и TNF α . При внутривенном введении гиалуронана через 1 ч после ЛПС отмечалось дозозависимое уменьшение повреждений легких [37]. Таким образом, при сепсисе гиалуронан может рассматриваться не только как маркер повреждения гликокаликса, но и как средство для коррекции органной недостаточности.

В клинических исследованиях с помощью масс-спектрометрии определяли уровни гиалуронана при септическом шоке и ОРДС. Появление гиалуронана в моче в первые 24 ч от постановки диагноза септический шок коррелирует с развитием острой почечной недостаточности в последующие 72 ч. Повышение гиалуронана в моче является предиктором летальности у пациентов с сепсисом [36].

В норме концентрация гиалуронана в сыворотке крови человека составляет 20–40 нг/мл. При сепсисе уровень гиалуронана повышается. При развитии септического шока его уровень был выше, чем при сепсисе. По данным ROC-анализа пороговое значение гиалуронана для прогнозирования смертности составило 441 нг/мл, а синдекана, который также входит в состав гликокаликса – 898 нг/мл. Специфичность и отрицательная прогностическая значимость этих показателей была высокой и составила 90% и 90% соответственно, на 7-е сутки для гиалуронана; 86% и 91% на 5-е, 7-е сутки для синдекана [38].

По результатам ряда исследований уровень экспрессии *HAS 2* в проксимальных канальцах почек человека возрастал при их повреждении и заболеваниях, связанных с интерстициальным фиброзом и атрофией почечных канальцев, диабетической нефропатией [39]. В эксперименте при моделировании сепсиса введением ЛПС установлена связь повреждения легких с повышенной экспрессией мРНК *HAS 3* и продукцией гиалуронана низкой молекулярной массы. Снижение экспрессии *HAS 3* с помощью ингибитора фосфодиэстеразы 3 (милринон) приводило к уменьшению воспалительных изменений в легких при моделировании сепсиса [40].

При оценке уровня гиалуронана при сепсисе необходимо учитывать, что разрушенный гиалуронан метаболизируется локально, а также продукты его распада выводятся через эндотелиальные клетки синусоид-

ных капилляров печени [20, 41]. Уровень гиалуронана в крови является результатом баланса между образованием его фрагментов и их выведением [20]. Таким образом, повышение в крови гиалуронана может предшествовать развитию печеночной недостаточности при сепсисе [20, 32]. Появление гиалуронана в моче связано прежде всего с разрушением гликокаликса эндотелиальных клеток сосудов клубочков почек, что позволяет прогнозировать развитие почечной недостаточности [23, 36]. В норме гликокаликс эндотелиальных клеток капилляров ограничивает прохождение макромолекул, таких как альбумин, при фильтрации больших объемов плазмы, тем самым сохраняя гомеостаз крови [42].

Заключение

Биология критических состояний является новым и перспективным направлением практической медицины. Поэтому исследование молекулярных механизмов тканевых повреждений при системном воспалительном ответе и сепсисе является необходимым для их диагностики и коррекции. Дальнейшая разработка методов коррекции эндотелиальной дисфункции на основе оценки содержания гиалуронана может быть перспективным направлением в лечении таких синдромов, как сепсис, острый респираторный дистресс-синдром, острая почечная и печеночная дисфункции.

Список литературы

1. Marshall J.C., Deutschman C.S. The Multiple Organ Dysfunction Syndrome: Syndrome, Metaphor, and Unsolved Clinical Challenge // *Critical Care Medicine*. 2021. Vol. 49, Is. 9. P. 1402–1413. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005139.
2. Adler M., Chavan A.R., Medzhitov R. Tissue Biology: In Search of a New Paradigm // *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2023. Vol. 39. P. 67–89. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-120420-113830.
3. Maslove D.M., Tang B., Shankar-Hari M., Lawler P.R., Angus D.C., Baillie J.K., Baron R.M., Bauer M., Buchman T.G., Calfee C.S., Dos Santos C.C., Giamarellos-Bourboulis E.J., Gordon A.C., Kellum J.A., Knight J.C., Leligdowicz A., McAuley D.F., McLean A.S., McNon D.K., Meyer N.J., Moldawer L.L., Reddy K., Reilly J.P., Russell J.A., Sevransky J.E., Seymour C.W., Shapiro N.I., Singer M., Summers C., Sweeney T.E., Thompson B.T., van der Poll T., Venkatesh B., Walley K.R., Walsh T.S., Ware L.B., Wong H.R., Zador Z.E., Marshall J.C. Redefining critical illness // *Nature Medicine*. 2022 Vol. 28, Is. 6. P. 1141–1148. DOI: 10.1038/s41591-022-01843-x.
4. Stevens J., Tezel O., Bonnefil V., Hapstack M., Atreya M.R. Biological basis of critical illness subclasses: from the bedside to the bench and back again // *Critical Care*. 2024. Vol. 28, Is. 1. P. 186. DOI: 10.1186/s13054-024-04959-3.
5. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., Brunkhorst F.M., Rea T.D., Scherag A., Rubenfeld G., Kahn J.M., Shankar-Hari M., Singer M., Deutschman C.S., Escobar G.J., Angus D.C. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. 2016. Vol. 315, Is. 8. P. 762–74. DOI: 10.1001/jama.2016.0288.
6. Szic I., Adam V.N., Pejak D.T. Sepsis definition: what's new in the treatment guidelines // *Acta Clinica Croatica*. 2022. Vol. 61, Is. Suppl. 1. P. 67–72. DOI: 10.20471/acc.2022.61.s1.11.
7. Faix J.D. Biomarkers of sepsis // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2013. Vol. 50, Is. 1. P. 23–36. DOI: 10.3109/10408363.2013.764490.
8. Velissaris D., Zareifopoulos N., Karamouzos V., Karanikolas E., Pierrakos C., Koniari I., Karanikolas M. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis // *Cureus*. 2021. Vol. 13, Is. 5. P. e15019. DOI: 10.7759/cureus.15019.
9. Snetkov P., Zakharova K., Morozkina S., Olekhovich R., Uspenskaya M. Hyaluronic Acid: The Influence of Molecular Weight on Structural, Physical, Physico-Chemical, and Degradable Properties of Biopolymer // *Polymers*. 2020. Vol. 12, Is. 8. P. 1800. DOI: 10.3390/polym12081800.
10. Kobayashi T., Chanmee T., Itano N. Hyaluronan: Metabolism and Function // *Biomolecules*. 2020. Vol. 10, Is. 11. P. 1525. DOI: 10.3390/biom10111525.
11. Valachova K., Hassan M.E., Soltes L. Hyaluronan: Sources, Structure, Features and Applications // *Molecules*. 2024. Vol. 29, Is. 3. P. 739. DOI: 10.3390/molecules29030739.
12. Lierova A., Kasparova J., Filipova A., Cizkova J., Pekarova L., Korecka L., Mannova N., Bilkova Z., Sinkorova Z. Hyaluronic Acid: Known for Almost a Century, but Still in Vogue // *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, Is. 4. P. 838. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040838.
13. Scott J.E., Heatley F. Hyaluronan forms specific stable tertiary structures in aqueous solution: a ¹³C NMR study // *Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA*. 1999. Vol. 96, Is. 9. P. 4850–4855. DOI: 10.1073/pnas.96.9.4850.
14. DeAngelis P.L., Zimmer J. Hyaluronan synthases; mechanisms, myths, mysteries of three types of unique bifunctional glycosyltransferases // *Glycobiology*. 2023. Vol. 33, Is. 12. P. 1117–1127. DOI: 10.1093/glycob/cwad075.
15. Caon I., Parnigoni A., Viola M., Karousou E., Passi A., Vigetti D. Cell Energy Metabolism and Hyaluronan Synthesis // *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2021. Vol. 69, Is. 1. P. 35–47. DOI: 10.1369/0022155420929772.
16. Vigetti D., Karousou E., Viola M., Deleonibus S., De Luca G., Passi A. Hyaluronan: biosynthesis and signaling // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014. Vol. 1840. No 8. P. 2452–2459. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.02.001.
17. Bart G., Vico N.O., Hassinen A., Pujol F.M., Deen A.J., Ruusala A., Tammi R.H., Squire A., Heldin P., Kellokumpu S., Tammi M.I. Fluorescence resonance energy transfer (FRET) and proximity ligation assays reveal functionally relevant homo- and heteromeric complexes among hyaluronan synthases HAS1, HAS2, and HAS3 // *The Journal of Biological Chemistry*. 2015. Vol. 290, Is. 18. P. 11479–11490. DOI: 10.1074/jbc.M115.640581.
18. Maloney F.P., Kuklewicz J., Corey R.A., Bi Y., Ho R., Mateusiak L., Pardon E., Steyaert J., Stansfeld P.J., Zimmer J. Structure, substrate recognition and initiation of hyaluronan synthase // *Nature*. 2022. Vol. 604, Is. 7904. P. 195–201. DOI: 10.1038/s41586-022-04534-2.
19. Yamaguchi Y., Yamamoto H., Tobisawa Y., Irie F. TMEM2: A missing link in hyaluronan catabolism identified? // *Matrix Biology*. 2019. Is. 78–79. P. 139–146. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.03.020.
20. Foote C.A., Soares R.N., Ramirez-Perez F.I., Ghiorone T., Aroor A., Manrique-Acevedo C., Padilla J., Martinez-Lemus L. Endothelial Glycocalyx // *Comprehensive Physiology*. 2022. Vol. 12, Is. 4. P. 3781–3811. DOI: 10.1002/cphy.c210029.
21. Heldin P., Kolliopoulos C., Lin C.Y., Heldin C.H. Involvement of hyaluronan and CD44 in cancer and viral infections // *Cellular Signalling*. 2020. Vol. 65. P. 109427. DOI: 10.1016/j.cellsig.2019.109427.
22. Isacke C.M., Yarwood H. The hyaluronan receptor, CD44 // *The International Journal of Biochemistry Cell Biology*. 2002. Vol. 34, Is. 7. P. 718–721. DOI: 10.1016/s1357-2725(01)00166-2.

23. Broekhuizen L.N., Mooij H.L., Kastelein J.J., Stroes E.S., Vink H., Nieuwdorp M. Endothelial glyocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease // *Current Opinion in Lipidology*. 2009. Vol. 20, Is. 1. P. 57–62. DOI: 10.1097/MOL.0b013e328321b587.
24. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glyocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis // *Critical Care*. 2019. Vol. 23, Is. 1. P. 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6.
25. Lipphardt M., Song J.W., Goligorsky M.S. Sirtuin 1 and endothelial glyocalyx // *Pflugers Archiv*. 2020. Vol. 472, Is. 8. P. 991–1002. DOI: 10.1007/s00424-020-02407-z.
26. Goligorsky M.S., Sun D. Glyocalyx in Endotoxemia and Sepsis // *The American Journal of Pathology*. 2020. Vol. 190, Is. 4. P. 791–798. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.06.017.
27. Sallee C., Hippensteel J.A., Miller K.R., Oshima K., Pham A.T., Richter R.P., Belperio J., Sierra Y.L., Schwingshackl A., Mourani P.M., Schmidt E.P., Sapru A., Maddux A.B. Endothelial Glyocalyx Degradation Patterns in Sepsis-Associated Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single Center Retrospective Observational Study // *Journal of Intensive Care Medicine*. 2024. Vol. 39, Is. 3. P. 277–287. DOI: 10.1177/08850666231200162.
28. Iba T., Levy J.H. Derangement of the endothelial glyocalyx in sepsis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019. Vol. 17, Is. 2. P. 283–294. DOI: 10.1111/jth.14371.
29. Sinova R., Zadnicova P., Safrankova B., Nesporova K. Anti-HA antibody does not detect hyaluronan // *Glycobiology*. 2021. Vol. 31, Is. 5. P. 520–523. DOI: 10.1093/glycob/cwaa118.
30. Yamada S., Mizumoto S., Itano N. Application of anti-glycosaminoglycan antibody and biotinylated hyaluronan binding protein (bHABP) [5] ~ enzyme-linked immunosorbent assay for hyaluronan quantification. *Glycoscience Protocols (GlycoPODv2)*. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK593886/> (date of access: 23.06.2024).
31. Fosang A.J., Hey N.J., Carney S.L., Hardingham T.E. An ELISA plate-based assay for hyaluronan using biotinylated proteoglycan G1 domain (HA-binding region) // *Matrix*. 1990. Vol. 10, Is. 5. P. 306–313. DOI: 10.1016/s0934-8832(11)80186-1.
32. Barrueta Tenhunen A., van der Heijden J., Dogné S., Flamion B., Weigl W., Frithiof R., Skorup P., Larsson A., Larsson A., Tenhunen J. High-molecular-weight hyaluronan—a potential adjuvant to fluid resuscitation in abdominal sepsis? // *Shock*. 2023. Vol. 59, Is. 5. P. 763–770. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002089.
33. Lee H.G., Cowman M.K. An agarose gel electrophoretic method for analysis of hyaluronan molecular weight distribution // *Analytical Biochemistry*. 1994. Vol. 219, Is. 2. P. 278–287. DOI: 10.1006/abio.1994.1267.
34. Heldin P., Lin C.Y., Kolliopoulos C., Chen Y.H., Skandalis S.S. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production // *Matrix Biology*. 2019. Vol. 78–79. P. 100–117. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.017.
35. Spicer A.P., McDonald J.A. Characterization and molecular evolution of a vertebrate hyaluronan synthase gene family // *The Journal of Biological Chemistry*. 1998. Vol. 273, Is. 4. P. 1923–1932. DOI: 10.1074/jbc.273.4.1923.
36. Schmidt E.P., Overdier K.H., Sun X., Lin L., Liu X., Yang Y., Ammons L.A., Hiller T.D., Suflita M.A., Yu Y., Chen Y., Zhang F., Burlew C.C., Edelstein C.L., Douglas I.S., Linhardt R.J. Urinary Glycosaminoglycans Predict Outcomes in Septic Shock and Acute Respiratory Distress Syndrome // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016. Vol. 194, Is. 4. P. 439–449. DOI: 10.1164/rccm.201511-2281OC.
37. Liu Y.Y., Lee C.H., Dedaj R., Zhao H., Mrabat H., Sheidlin A., Syrkina O., Huang P.M., Garg H.G., Hales C.A., Quinn D.A. High-molecular-weight hyaluronan—a possible new treatment for sepsis-induced lung injury: a preclinical study in mechanically ventilated rats // *Critical Care*. 2008. Vol. 12, Is. 4. P. R102. DOI: 10.1186/cc6982.
38. Anand D., Ray S., Srivastava L.M., Bhargava S. Evolution of serum hyaluronan and syndecan levels in prognosis of sepsis patients // *Clinical Biochemistry*. 2016. Vol. 49, Is. 10–11. P. 768–776. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.02.014.
39. Monslow J., Williams J.D., Guy C.A., Price I.K., Craig K.J., Williams H.J., Williams N.M., Martin J., Coleman S.L., Topley N., Spicer A.P., Buckland P.R., Davies M., Bowen T. Identification and analysis of the promoter region of the human hyaluronan synthase 2 gene // *The Journal of Biological Chemistry*. 2004. Vol. 279, Is. 20. P. 20576–20581. DOI: 10.1074/jbc.M312666200.
40. Mrabat H., Beagle J., Hang Z., Garg H.G., Hales C.A., Quinn D.A. Inhibition of HA synthase 3 mRNA expression, with a phosphodiesterase 3 inhibitor, blocks lung injury in a septic ventilated rat model // *Lung*. 2009. P. 187, Is. 4. P. 233–239. DOI: 10.1007/s00408-009-9157-3.
41. Laurent T.C., Fraser J.R. Hyaluronan // *FASEB Journal*. 1992. Vol. 6, Is. 7. P. 2397–2404.
42. Ballermann B.J., Nystrom J., Haraldsson B. The Glomerular Endothelium Restricts Albumin Filtration // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2021. No. 8. P. 766689. DOI: 10.3389/fmed.2021.766689.